II

(Ανακοινώσεις)

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΘΕΣΜΙΚΩΝ ΚΑΙ ΛΟΙΠΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ

ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τις λεπτομέρειες των διαφόρων κατηγοριών τροποποιήσεων, σχετικά με τη λειτουργία των διαδικασιών που καθιερώνονται στα κεφάλαια II, IIα, III και IV του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 της Επιτροπής, της 24ης Νοεμβρίου 2008, για την εξέταση των τροποποιήσεων όσον αφορά τους όρους των αδειών κυκλοφορίας φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση και κτηνιατρικών φαρμάκων, καθώς και σχετικά με τα δικαιολογητικά που πρέπει να υποβληθούν σύμφωνα με αυτές τις διαδικασίες

(2013/C 223/01)

Πίνακας περιεχομένων

Σελίδα

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ . . . 3
2. ΔΙΑΔΙΚΑΣΤΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΚΠΕΡΑΙΩΣΗ ΤΩΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΩΝ . . . 3
2.1. Ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΑ . . . 4
2.1.1. Υποβολή των κοινοποιήσεων τύπου ΙΑ . . . 4
2.1.2. Έλεγχος των τροποποιήσεων τύπου ΙΑ για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης . . . 5
2.1.3. Έλεγχος των τροποποιήσεων τύπου ΙΑ για την αμιγώς εθνική διαδικασία . . . 5
2.1.4. Εξέταση των τροποποιήσεων τύπου ΙΑ για την κεντρική διαδικασία . . . 6
2.2. Ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΒ . . . 6
2.2.1. Υποβολή των κοινοποιήσεων τύπου ΙΒ . . . 6
2.2.2. Εξέταση των τροποποιήσεων τύπου ΙΒ για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης . . . 7
2.2.3. Εξέταση των τροποποιήσεων τύπου ΙΒ για την αμιγώς εθνική διαδικασία . . . 7
2.2.4. Εξέταση των τροποποιήσεων τύπου ΙΒ για την κεντρική διαδικασία . . . 8
2.3. Μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΙ . . . 8
2.3.1. Υποβολή αιτήσεων τύπου ΙΙ . . . 9
2.3.2. Αξιολόγηση των τροποποιήσεων τύπου ΙΙ για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης . . . 9
2.3.3. Αποτέλεσμα της αξιολόγησης τροποποιήσεων τύπου ΙΙ για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης 10
2.3.4. Αξιολόγηση των τροποποιήσεων τύπου ΙΙ για την αμιγώς εθνική διαδικασία . . . 11
2.3.5. Αποτέλεσμα της αξιολόγησης τροποποιήσεων τύπου ΙΙ για την αμιγώς εθνική διαδικασία . . . 11
2.3.6. Αξιολόγηση των τροποποιήσεων τύπου ΙΙ για την κεντρική διαδικασία . . . 11

Σελίδα

2.3.7. Αποτέλεσμα της αξιολόγησης τροποποιήσεων τύπου II για την κεντρική διαδικασία 12

2.4. Επεκτάσεις 12

2.4.1. Υποβολή αιτήσεων για επέκταση 12

2.4.2. Αξιολόγηση της επέκτασης για την εθνική διαδικασία 13

2.4.3. Αξιολόγηση της επέκτασης για την κεντρική διαδικασία 13

2.5. Εμβόλια κατά της ανθρώπινης γρίπης 13

2.5.1. Υποβολή τροποποιήσεων για την ετήσια επικαιροποίηση των αιτήσεων για τα εμβόλια κατά της ανθρώπινης γρίπης 13

2.5.2. Αξιολόγηση των τροποποιήσεων για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης 14

2.5.3. Αξιολόγηση των τροποποιήσεων για την αμιγώς εθνική διαδικασία 14

2.5.4. Αξιολόγηση των τροποποιήσεων στην κεντρική διαδικασία 14

2.6. Επείγοντες περιορισμοί ασφαλείας 14

2.7. Δήλωση συμμόρφωσης δυνάμει του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα 15

3. ΔΙΑΔΙΚΑΣΤΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ 15

3.1. Υποβολή αίτησης τροποποίησης(-εων) στο πλαίσιο της διαδικασίας συνεργασίας 16

3.2. Αξιολόγηση της συνεργασίας που δεν αφορά φάρμακα εγκεκριμένα στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας 16

3.3. Αποτέλεσμα της αξιολόγησης της συνεργασίας που δεν αφορά φάρμακα εγκεκριμένα στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας 16

3.4. Αξιολόγηση της συνεργασίας που αφορά φάρμακα εγκεκριμένα στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας 17

3.5. Αποτέλεσμα της αξιολόγησης της συνεργασίας που αφορά φάρμακα εγκεκριμένα στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας 17

4. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 18

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 της Επιτροπής, της 24ης Νοεμβρίου 2008, σχετικά με την εξέταση των τροποποιήσεων όσον αφορά τους όρους των αδειών κυκλοφορίας φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση και κτηνιατρικών φαρμάκων [1] («κανονισμός για τις τροποποιήσεις») διέπει τη διαδικασία τροποποίησης των αδειών κυκλοφορίας φαρμάκων. Τροποποιήθηκε με τον κανονισμό (ΕΕ) αριθ. 712/2012 της Επιτροπής [2].

Το άρθρο 4 παράγραφος 1 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις αναθέτει στην Επιτροπή το καθήκον να καταρτίσει κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τις λεπτομέρειες των διαφόρων κατηγοριών τροποποιήσεων, τη λειτουργία των διαδικασιών που καθιερώνονται στα κεφάλαια II, IIα, III και IV του συγκεκριμένου κανονισμού, καθώς και τα δικαιολογητικά που πρέπει να υποβληθούν σύμφωνα με τις εν λόγω διαδικασίες.

Οι παρούσες κατευθυντήριες γραμμές εφαρμόζονται στις τροποποιήσεις των αδειών κυκλοφορίας φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση και κτηνιατρικών φαρμάκων που χορηγούνται σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου [3], την οδηγία 2001/82/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου [4], την οδηγία 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου [5] και την οδηγία 87/22/ΕΟΚ του Συμβουλίου [6]. Αποσκοπούν στη διευκόλυνση της ερμηνείας και της εφαρμογής του κανονισμού για τις τροποποιήσεις. Παρέχουν λεπτομέρειες σχετικά με την εφαρμογή των σχετικών διαδικασιών, συμπεριλαμβανομένης μιας περιγραφής όλων των σχετικών σταδίων, από την υποβολή μιας αίτησης τροποποίησης έως το τελικό αποτέλεσμα της διαδικασίας όσον αφορά την αίτηση.

Επιπλέον, το παράρτημα των παρουσών κατευθυντήριων γραμμών παρέχει λεπτομέρειες σχετικά με την κατάταξη των τροποποιήσεων στις ακόλουθες κατηγορίες, όπως αυτές ορίζονται στο άρθρο 2 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις: τροποποιήσεις ήσσονος σημασίας τύπου ΙΑ, τροποποιήσεις ήσσονος σημασίας τύπου ΙΒ και τροποποιήσεις μείζονος σημασίας τύπου ΙΙ, ενώ παρέχει περισσότερες λεπτομέρειες, εφόσον χρειάζεται, για τα επιστημονικά στοιχεία που πρέπει να υποβάλλονται για συγκεκριμένες τροποποιήσεις και για τον τρόπο με τον οποίο πρέπει να τεκμηριώνονται τα στοιχεία αυτά. Το παράρτημα των παρουσών κατευθυντήριων γραμμών θα επικαιροποιείται τακτικά, λαμβανομένων υπόψη των γνωματεύσεων που εκδίδονται σύμφωνα με το άρθρο 5 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, καθώς και της επιστημονικής και τεχνικής προόδου.

Οι ορισμοί που ισχύουν στο παρόν έγγραφο περιέχονται στις οδηγίες 2001/82/ΕΚ και 2001/83/ΕΚ και στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004, καθώς και στον κανονισμό για τις τροποποιήσεις. Επιπλέον, για τον σκοπό των παρουσών κατευθυντήριων γραμμών, οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας που ανήκουν στην ίδια μητρική εταιρεία ή στον ίδιο όμιλο εταιρειών και οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας που έχουν συνάψει συμφωνίες ή εφαρμόζουν εναρμονισμένες πρακτικές όσον αφορά τη διάθεση στην αγορά του σχετικού φαρμάκου πρέπει να θεωρούνται ως ο ίδιος κάτοχος άδειας κυκλοφορίας [7] («κάτοχος»).

Ως «κεντρική διαδικασία» στο πλαίσιο των παρουσών κατευθυντήριων γραμμών νοείται η διαδικασία χορήγησης αδειών κυκλοφορίας που ορίζεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004. Με τον όρο «διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης» νοείται η διαδικασία για τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας που ορίζεται στην οδηγία 87/22/ΕΟΚ, στα άρθρα 32 και 33 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ και στα άρθρα 28 και 29 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Οι άδειες κυκλοφορίας που χορηγούνται κατόπιν προσφυγής σύμφωνα με τα άρθρα 36, 37 και 38 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ ή τα άρθρα 32, 33 και 34 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ που οδήγησε σε πλήρη εναρμόνιση θα πρέπει να θεωρούνται επίσης άδειες κυκλοφορίας που χορηγούνται στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης. Με τον όρο «αμιγώς εθνική διαδικασία» νοείται η διαδικασία χορήγησης αδειών κυκλοφορίας που εφαρμόζει ένα κράτος μέλος σύμφωνα με το κεκτημένο —εκτός της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης.

Με τον όρο «οικεία κράτη μέλη» στο πλαίσιο των παρουσών κατευθυντήριων γραμμών, σύμφωνα με το άρθρο 2 παράγραφος 6 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, νοούνται όλα τα κράτη μέλη των οποίων η αρμόδια αρχή έχει χορηγήσει άδεια κυκλοφορίας για το υπό εξέταση φάρμακο. Ως «ενδιαφερόμενα κράτη μέλη» νοούνται όλα τα οικεία κράτη μέλη εκτός από το κράτος μέλος αναφοράς. Με τον όρο «εθνική αρμόδια αρχή» νοείται η αρχή που έχει χορηγήσει άδεια κυκλοφορίας στο πλαίσιο αμιγώς εθνικής διαδικασίας.

Στο πλαίσιο των παρουσών κατευθυντήριων γραμμών, ο «Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων» αναφέρεται ως «Οργανισμός».

2. ΔΙΑΔΙΚΑΣΤΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΚΠΕΡΑΙΩΣΗ ΤΩΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΩΝ

Η άδεια κυκλοφορίας καθορίζει τους όρους βάσει των οποίων εγκρίνεται η κυκλοφορία ενός φαρμακευτικού προϊόντος στην ΕΕ. Η άδεια κυκλοφορίας συνίσταται στα εξής:

i) απόφαση για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας που εκδίδει η αρμόδια αρχή και

ii) τεχνικό φάκελο με τα στοιχεία που υποβάλλει ο αιτών σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 και το άρθρο 14 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ και το παράρτημα Ι αυτής, το άρθρο 8 παράγραφος 3 έως το άρθρο 11 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και το παράρτημα Ι αυτής, το άρθρο 6 παράγραφος 2 και το άρθρο 31 παράγραφος 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 ή το άρθρο 7 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007.

Ο κανονισμός για τις τροποποιήσεις διέπει τις διαδικασίες που ακολουθούνται για την τροποποίηση της απόφασης δυνάμει της οποίας χορηγήθηκε η άδεια κυκλοφορίας και του τεχνικού φακέλου.

Ωστόσο, όσον αφορά τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, η εισαγωγή μεταβολών στην επισήμανση ή το φύλλο οδηγιών που δεν συνδέονται με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος δεν διέπεται από τις διαδικασίες του κανονισμού για τις τροποποιήσεις. Σύμφωνα με το άρθρο 61 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, οι αλλαγές αυτές πρέπει να κοινοποιούνται στις σχετικές αρμόδιες αρχές και μπορούν να εφαρμοστούν εάν η αρμόδια αρχή δεν τις απορρίψει εντός 90 ημερών.

---

[1] ΕΕ L 334 της 12.12.2008, σ. 7.
[2] ΕΕ L 209 της 4.8.2012, σ. 9.
[3] ΕΕ L 136 της 30.4.2004, σ. 1.
[4] ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 1.
[5] ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 67.
[6] ΕΕ L 15 της 17.1.1987, σ. 38.
[7] ΕΕ C 229 της 22.7.1998, σ. 4.

Οι παρούσες κατευθυντήριες γραμμές καλύπτουν τις ακόλουθες κατηγορίες τροποποιήσεων, όπως ορίζονται στο άρθρο 2 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις:

— ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΑ,

— ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΒ,

— μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΙ,

— επεκτάσεις,

— επείγοντες περιορισμοί ασφαλείας.

Το κράτος μέλος αναφοράς, η εθνική αρμόδια αρχή ή ο Οργανισμός [1] προσφέρεται να εξετάσει κάθε ζήτημα που ενδέχεται να απασχολεί τους κατόχους σχετικά με μια συγκεκριμένη επικείμενη τροποποίηση. Εφόσον κρίνεται σκόπιμο, είναι δυνατόν να διοργανωθεί, πριν από την υποβολή των αιτήσεων, συζήτηση με το κράτος μέλος αναφοράς, την εθνική αρμόδια αρχή ή τον Οργανισμό με σκοπό να δοθούν περαιτέρω ρυθμιστικές και διαδικαστικές συμβουλές.

Επισημαίνεται ότι, όταν μια ομάδα τροποποιήσεων αποτελείται από διαφορετικούς τύπους τροποποιήσεων, πρέπει να υποβάλλεται η ομάδα των τροποποιήσεων η οποία θα εξετάζεται σύμφωνα με τον «σημαντικότερο» τύπο τροποποιήσεων που περιέχει η ομάδα. Για παράδειγμα, μια ομάδα που αποτελείται από μια επέκταση και από μια μείζονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΙ θα εξεταστεί ως αίτηση επέκτασης· μια ομάδα που αποτελείται από ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΒ και τύπου ΙΑ θα εξεταστεί ως κοινοποίηση του τύπου ΙΒ.

Στο πλαίσιο των παρουσών κατευθυντήριων γραμμών, όπου γίνεται αναφορά στην υποβολή κοινοποιήσεων ή αιτήσεων τροποποίησης, ο αριθμός των αντιγράφων που πρέπει να υποβάλλεται δημοσιοποιείται για κάθε τύπο διαδικασίας από τον Οργανισμό, όσον αφορά την κεντρική διαδικασία· από τις ομάδες συντονισμού που συγκροτήθηκαν βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ για τα κτηνιατρικά φάρμακα και βάσει του άρθρου 27 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση («η ομάδα συντονισμού»), όσον αφορά τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης, και από την εθνική αρμόδια αρχή όσον αφορά την αμιγώς εθνική διαδικασία.

Το έντυπο της αίτησης τροποποίησης μιας άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου (για ανθρώπινη χρήση ή κτηνιατρικού φαρμάκου) διατίθεται στη διεύθυνση http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm

Ο κάτοχος θα πρέπει να παρέχει κάθε πληροφορία σχετική με την εφαρμογή μιας συγκεκριμένης τροποποίησης αμέσως μόλις του ζητηθεί από την αρμόδια αρχή.

2.1. **Ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΑ**

Στο σημείο αυτό παρέχονται οδηγίες σχετικά με την εφαρμογή των άρθρων 7, 8, 11, 13α, 13δ, 13ε, 14, 17, 23 και 24 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις όσον αφορά τις ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΑ.

Ο κανονισμός για τις τροποποιήσεις και το παράρτημα των παρουσών κατευθυντήριων γραμμών παραθέτουν κατάλογο των μεταβολών που θεωρούνται ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΑ. Οι εν λόγω ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις δεν απαιτούν καμία εκ των προτέρων έγκριση, αλλά πρέπει να κοινοποιούνται από τον κάτοχο μέσα σε 12 μήνες από την εφαρμογή (διαδικασία «εφαρμογή και κοινοποίηση»). Ωστόσο, ορισμένες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΑ απαιτούν άμεση κοινοποίηση μετά την εφαρμογή, ώστε να διασφαλιστεί η συνεχής εποπτεία του φαρμάκου.

Το παράρτημα των παρουσών κατευθυντήριων γραμμών αποσαφηνίζει τους όρους που πρέπει να πληρούνται ώστε η αλλαγή να ακολουθεί τη διαδικασία κοινοποίησης τύπου ΙΑ και προσδιορίζει ποιες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις πρέπει να κοινοποιούνται αμέσως μετά την εφαρμογή.

2.1.1. *Υποβολή των κοινοποιήσεων τύπου ΙΑ*

Ο κάτοχος μπορεί να εφαρμόζει ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΑ χωρίς να απαιτείται προηγούμενη έγκρισή τους από τις αρχές. Ωστόσο, το αργότερο 12 μήνες από την ημερομηνία εφαρμογής, ο κάτοχος πρέπει να υποβάλει ταυτόχρονα σε όλα τα οικεία κράτη μέλη, την εθνική αρμόδια αρχή ή τον Οργανισμό (ανάλογα με την περίπτωση) κοινοποίηση της (των) σχετικής(-ων) τροποποίησης(-εων). Είναι δυνατόν ο κάτοχος να υποβάλει μια ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΑ που δεν υπόκειται σε άμεση κοινοποίηση από κοινού με μια ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΑ που υπόκειται σε άμεση κοινοποίηση ή με κάθε άλλη τροποποίηση. Πρέπει να πληρούνται οι όροι που προβλέπονται στο άρθρο 7 παράγραφος 2 στοιχεία α), β) και γ) ή στο άρθρο 13δ παράγραφος 2 στοιχεία α), β) ή γ) του κανονισμού για τις τροποποιήσεις (ανάλογα με την περίπτωση).

Ο κάτοχος μπορεί να ομαδοποιήσει αρκετές ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΑ σε μία ενιαία κοινοποίηση, όπως προβλέπεται στο άρθρο 7 παράγραφος 2 και στο άρθρο 13δ παράγραφος 2 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις. Ειδικότερα, παρέχονται δύο δυνατότητες για την ομαδοποίηση των τροποποιήσεων τύπου ΙΑ:

1. Ο κάτοχος μπορεί να ομαδοποιεί αρκετές ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΑ όσον αφορά τους όρους μιας ενιαίας άδειας κυκλοφορίας υπό την προϋπόθεση ότι κοινοποιούνται ταυτόχρονα στην ίδια αρμόδια αρχή.

2. Ο κάτοχος μπορεί να ομαδοποιεί μία ή περισσότερες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΑ όσον αφορά τους όρους διαφόρων αδειών κυκλοφορίας σε μία ενιαία κοινοποίηση, υπό την προϋπόθεση ότι οι τροποποιήσεις είναι οι ίδιες για όλες τις σχετικές άδειες κυκλοφορίας και κοινοποιούνται ταυτόχρονα στην ίδια αρμόδια αρχή.

Η προθεσμία των 12 μηνών για την κοινοποίηση των ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων τύπου ΙΑ επιτρέπει στους κατόχους να συγκεντρώνουν καθ' όλη τη διάρκεια του έτους τις τροποποιήσεις τύπου ΙΑ για τα φάρμακά τους. Ωστόσο, η κοινοποίηση των τροποποιήσεων αυτών στο πλαίσιο ενιαίας υποβολής είναι δυνατή μόνο όταν πληρούνται οι όροι για ομαδοποίηση (ίδιες τροποποιήσεις για όλα τα υπό εξέταση φάρμακα). Συνεπώς, είναι πιθανό η υποβολή τροποποιήσεων που εφαρμόστηκαν σε διάστημα 12 μηνών (η καλούμενη «ετήσια έκθεση») να απαιτεί πολλές αιτήσεις· π.χ. μία αίτηση για μία ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΑ, μια άλλη για την ομάδα ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων τύπου ΙΑ

[1] Στο πλαίσιο αυτό, η αναφορά στο «κράτος μέλος αναφοράς» συνεπάγεται ότι πρόκειται για προϊόντα που έχουν εγκριθεί μέσω της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης· η αναφορά στην «εθνική αρμόδια αρχή» συνεπάγεται ότι πρόκειται για προϊόντα που έχουν εγκριθεί μέσω αμιγώς εθνικής διαδικασίας· και η αναφορά στον Οργανισμό συνεπάγεται ότι πρόκειται για προϊόντα που έχουν εγκριθεί με την κεντρική διαδικασία.

όσον αφορά τους όρους μιας άδειας κυκλοφορίας και μια τρίτη για την ομάδα των ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων τύπου ΙΑ όσον αφορά τους όρους διαφόρων αδειών κυκλοφορίας.

Η κοινοποίηση πρέπει να περιέχει τα στοιχεία που παρατίθενται στο παράρτημα IV του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, με την ακόλουθη μορφή σύμφωνα με τους κατάλληλους τίτλους και την αρίθμηση των «κανόνων που διέπουν τα φάρμακα στην Ευρωπαϊκή Ένωση», τόμος 2B, με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες [στο εξής μορφότυπο του κοινού τεχνικού εγγράφου της ΕΕ (EU-CTD)] ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες τόμος 6B (κτηνιατρικά φάρμακα όταν δεν είναι διαθέσιμο το μορφότυπο EU-CTD):

— Συνοδευτική επιστολή.

— Το συμπληρωμένο έντυπο ΕΕ της αίτησης τροποποίησης (που δημοσιεύεται στην ανακοίνωση προς τους αιτούντες), συμπεριλαμβανομένων των στοιχείων της (των) αντίστοιχης(-ων) άδειας(-ών) κυκλοφορίας, καθώς και περιγραφή όλων των τροποποιήσεων που υποβάλλονται μαζί με την ημερομηνία εφαρμογής τους ανάλογα με την περίπτωση. Στις περιπτώσεις που η τροποποίηση απορρέει από ή συνδέεται με άλλη τροποποίηση, πρέπει να παρέχεται περιγραφή της σχέσης μεταξύ των δύο στο κατάλληλο τμήμα της αίτησης.

— Παραπομπή στον κωδικό τροποποίησης όπως ορίζεται στο παράρτημα των παρουσών κατευθυντήριων γραμμών, στην οποία να αναφέρεται ότι πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις και οι απαιτήσεις τεκμηρίωσης, ή, ενδεχομένως, παραπομπή σε γνωμάτευση σχετικά με την κατάταξη δημοσιευμένη σύμφωνα με το άρθρο 5 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις που χρησιμοποιείται για τη σχετική αίτηση.

— Όλα τα δικαιολογητικά που προσδιορίζονται στο παράρτημα των παρουσών κατευθυντήριων γραμμών.

— Στην περίπτωση που οι τροποποιήσεις επηρεάζουν την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση ή το φύλλο οδηγιών: οι αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν με το κατάλληλο μορφότυπο, καθώς και οι αντίστοιχες μεταφράσεις. Όταν ο συνολικός σχεδιασμός και η αναγνωσιμότητα της εξωτερικής και της στοιχειώδους συσκευασίας ή του φύλλου οδηγιών επηρεάζονται από την ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΑ, πρέπει να παρέχονται μακέτες ή δείγματα στο κράτος μέλος αναφοράς, την εθνική αρμόδια αρχή ή τον Οργανισμό.

Για τροποποιήσεις στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης, το κράτος μέλος αναφοράς πρέπει επιπλέον να λάβει τον κατάλογο των ημερομηνιών αποστολής, όπου αναφέρεται ο αριθμός διαδικασίας για την τροποποίηση τύπου ΙΑ, τις ημερομηνίες αποστολής σε κάθε οικείο κράτος μέλος και την επιβεβαίωση ότι έχει καταβληθεί το αντίστοιχο τέλος όπως απαιτείται από τις οικείες αρμόδιες αρχές.

Για τροποποιήσεις στο πλαίσιο της αμιγώς εθνικής διαδικασίας, επιβεβαίωση ότι έχει καταβληθεί το αντίστοιχο τέλος όπως απαιτείται από την εθνική αρμόδια αρχή.

Για τροποποιήσεις στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας, το αντίστοιχο τέλος για την (τις) ήσσονος σημασίας τροποποίηση(-εις) τύπου ΙΑ, όπως προβλέπεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 297/95 του Συμβουλίου [1], πρέπει να καταβάλλεται σύμφωνα με τις χρηματοοικονομικές διαδικασίες του Οργανισμού.

[1] ΕΕ L 286 της 8.11.1996, σ. 8.

Για ομαδοποιημένες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΑ που αφορούν άνω της μιας άδειες κυκλοφορίας του ίδιου κατόχου, σύμφωνα με το άρθρο 7 ή το άρθρο 13δ του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, πρέπει να υποβάλλονται κοινή συνοδευτική επιστολή και κοινή αίτηση στις οποίες θα επισυνάπτονται τα επιμέρους δικαιολογητικά και οι αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν (εάν υπάρχουν) για κάθε υπό εξέταση φάρμακο. Αυτό θα επιτρέψει στις αρμόδιες αρχές να ενημερώσουν τον φάκελο κάθε άδειας κυκλοφορίας που περιλαμβάνεται στην ομάδα με βάση τις αντίστοιχες τροποποιημένες ή νέες πληροφορίες.

2.1.2. *Έλεγχος των τροποποιήσεων τύπου ΙΑ για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης*

Το κράτος μέλος αναφοράς ελέγχει την κοινοποίηση τύπου ΙΑ εντός 30 ημερών από την παραλαβή της.

Πριν από την 30ή ημέρα το κράτος μέλος αναφοράς ενημερώνει τον κάτοχο και τα οικεία κράτη μέλη για την έκβαση του ελέγχου του. Στην περίπτωση που η άδεια κυκλοφορίας απαιτεί τροποποίηση της απόφασης για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, όλα τα οικεία κράτη μέλη επικαιροποιούν την απόφαση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας εντός 6 μηνών από την παραλαβή του αποτελέσματος του ελέγχου που αποστέλλει το κράτος μέλος αναφοράς, υπό την προϋπόθεση ότι έχουν υποβληθεί τα απαραίτητα έγγραφα για την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας στα οικεία κράτη μέλη.

Όταν μία ή περισσότερες τροποποιήσεις ήσσονος σημασίας τύπου ΙΑ υποβάλλονται ως τμήμα μιας κοινοποίησης, το κράτος μέλος αναφοράς ενημερώνει τον κάτοχο σχετικά με την (τις) τροποποίηση(-εις) που γίνονται δεκτές ή απορρίπτονται μετά τον έλεγχο. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας οφείλει να μην εφαρμόσει την (τις) τροποποίηση(-εις) που απορρίφθηκε(-αν).

Ενώ, στην περίπτωση ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων τύπου ΙΑ, η μη προσκόμιση κάθε απαιτούμενης τεκμηρίωσης κατά την αίτηση δεν οδηγεί αναγκαστικά στην άμεση απόρριψη της τροποποίησης, εάν ο κάτοχος προσκομίσει τα έγγραφα που λείπουν αμέσως μόλις του ζητηθούν από την αρμόδια αρχή, πρέπει να τονιστεί ότι μια ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΑ μπορεί, υπό συγκεκριμένες συνθήκες, να απορριφθεί με αποτέλεσμα ο κάτοχος να πρέπει να σταματήσει αμέσως να εφαρμόζει τις τροποποιήσεις που έχουν ήδη πραγματοποιηθεί.

2.1.3. *Έλεγχος των τροποποιήσεων τύπου ΙΑ για την αμιγώς εθνική διαδικασία*

Η εθνική αρμόδια αρχή εξετάζει την κοινοποίηση τύπου ΙΑ εντός 30 ημερών από την παραλαβή της.

Έως την 30ή ημέρα, η εθνική αρμόδια αρχή ενημερώνει τον κάτοχο για την έκβαση του ελέγχου της. Στην περίπτωση που η άδεια κυκλοφορίας απαιτεί τροποποίηση της απόφασης για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, η εθνική αρμόδια αρχή ενημερώνει την απόφαση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας εντός 6 μηνών από την ημερομηνία ενημέρωσης του κατόχου για την έκβαση του ελέγχου, υπό την προϋπόθεση ότι έχουν υποβληθεί τα απαραίτητα έγγραφα για την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας στην εθνική αρμόδια αρχή.

Όταν μία ή περισσότερες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΑ υποβάλλονται ως τμήμα μιας κοινοποίησης, η εθνική αρμόδια αρχή ενημερώνει τον κάτοχο σχετικά με την (τις) τροποποίηση(-εις) που γίνονται δεκτές ή απορρίπτονται μετά τον έλεγχο.

Ενώ, στην περίπτωση ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων τύπου ΙΑ, η μη προσκόμιση κάθε απαιτούμενης τεκμηρίωσης κατά την αίτηση δεν οδηγεί αναγκαστικά στην άμεση απόρριψη της τροποποίησης, εάν ο κάτοχος προσκομίσει τα έγγραφα που λείπουν αμέσως μόλις του ζητηθούν από την αρμόδια αρχή, πρέπει να τονιστεί ότι μια ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΑ μπορεί, υπό συγκεκριμένες συνθήκες, να απορριφθεί με αποτέλεσμα ο κάτοχος να πρέπει να παύσει αμέσως να εφαρμόζει τις τροποποιήσεις που έχουν ήδη πραγματοποιηθεί.

2.1.4. *Εξέταση των τροποποιήσεων τύπου ΙΑ για την κεντρική διαδικασία*

Ο Οργανισμός εξετάζει την κοινοποίηση τύπου ΙΑ εντός 30 ημερών μετά την παραλαβή, χωρίς συμμετοχή του εισηγητή για το υπό εξέταση προϊόν που έχει διοριστεί από την επιτροπή φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο ή την επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων. Ωστόσο, ο Οργανισμός υποβάλλει στον εισηγητή για ενημέρωση ένα αντίγραφο της κοινοποίησης τύπου ΙΑ.

Έως την 30ή ημέρα, ο Οργανισμός ενημερώνει τον κάτοχο για την έκβαση της εξέτασής του. Όταν το αποτέλεσμα της αξιολόγησης είναι θετικό και η απόφαση της Επιτροπής για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας δεν χρειάζεται τροποποίηση, ο Οργανισμός ενημερώνει την Επιτροπή και διαβιβάζει τα αναθεωρημένα έγγραφα τεκμηρίωσης. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, η Επιτροπή ενημερώνει την απόφαση για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας το αργότερο εντός 12 μηνών.

Όταν μία ή περισσότερες τροποποιήσεις ήσσονος σημασίας τύπου ΙΑ υποβάλλονται ως τμήμα μιας κοινοποίησης, ο Οργανισμός ενημερώνει με σαφήνεια τον κάτοχο σχετικά με την (τις) τροποποίηση(-εις) που γίνονται δεκτές ή απορρίπτονται μετά την εξέταση.

Ενώ, στην περίπτωση ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων τύπου ΙΑ, η μη προσκόμιση κάθε απαιτούμενης τεκμηρίωσης κατά την αίτηση δεν οδηγεί αναγκαστικά στην άμεση απόρριψη της τροποποίησης εάν ο κάτοχος προσκομίσει τα έγγραφα που λείπουν αμέσως μόλις του ζητηθούν από τον Οργανισμό, πρέπει να τονιστεί ότι μια ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΑ μπορεί, υπό συγκεκριμένες συνθήκες, να απορριφθεί με αποτέλεσμα ο κάτοχος να πρέπει να παύσει αμέσως να εφαρμόζει τις τροποποιήσεις που έχουν ήδη πραγματοποιηθεί.

2.2. **Ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΒ**

Στο σημείο αυτό παρέχονται οδηγίες σχετικά με την εφαρμογή των άρθρων 7, 9, 11, 13β, 13δ, 13ε, 15, 17, 23 και 24 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις όσον αφορά τις ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΒ.

Ο κανονισμός για τις τροποποιήσεις και το παράρτημα των παρουσών κατευθυντήριων γραμμών παραθέτουν κατάλογο των μεταβολών που θεωρούνται ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΒ. Οι εν λόγω τροποποιήσεις πρέπει να κοινοποιούνται προτού εφαρμοστούν. Ο κάτοχος πρέπει να περιμένει επί 30 ημέρες για να βεβαιωθεί ότι οι αρμόδιες αρχές κρίνουν αποδεκτή την κοινοποίηση προτού θέσει σε εφαρμογή την αλλαγή (διαδικασία «κοινοποίηση, αναμονή και εφαρμογή»).

2.2.1. *Υποβολή των κοινοποιήσεων τύπου ΙΒ*

Οι κοινοποιήσεις για ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΒ πρέπει να υποβάλλονται ταυτόχρονα από τον κάτοχο σε όλα τα οικεία κράτη μέλη, στην εθνική αρμόδια αρχή ή στον Οργανισμό (ανάλογα με την περίπτωση).

Οι κάτοχοι μπορούν να ομαδοποιούν σε μία ενιαία κοινοποίηση την υποβολή αρκετών ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων τύπου ΙΒ που αφορούν την ίδια άδεια κυκλοφορίας, ή να ομαδοποιούν την υποβολή μιας ή περισσότερων ήσσονος σημασίας τροποποίησης(-εων) τύπου ΙΒ με άλλες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις για την ίδια άδεια κυκλοφορίας, υπό την προϋπόθεση ότι αυτό αντιστοιχεί σε μία από τις περιπτώσεις που παρατίθενται στο παράρτημα ΙΙΙ του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, ή όταν αυτό έχει συμφωνηθεί ήδη με το κράτος μέλος αναφοράς, την εθνική αρμόδια αρχή ή τον Οργανισμό (ανάλογα με την περίπτωση).

Επιπλέον, για φάρμακα που εγκρίνονται με αμιγώς εθνικές διαδικασίες, ο κάτοχος μπορεί επίσης να ομαδοποιεί αρκετές ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΒ που επηρεάζουν αρκετές άδειες κυκλοφορίας σε ένα μόνο κράτος μέλος, ή μία ή περισσότερες ήσσονος σημασίας τροποποίηση(-εις) τύπου ΙΒ με άλλες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις που επηρεάζουν αρκετές άδειες κυκλοφορίας σε ένα μόνο κράτος μέλος, υπό την προϋπόθεση ότι i) οι τροποποιήσεις είναι οι ίδιες για όλες τις οικείες άδειες κυκλοφορίας, ii) οι τροποποιήσεις υποβάλλονται ταυτόχρονα στην εθνική αρμόδια αρχή, και iii) η εθνική αρμόδια αρχή έχει ήδη συμφωνήσει για την ομαδοποίηση.

Επιπλέον, όταν η ίδια ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΒ ή η ίδια ομάδα ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων (όπως εξηγείται ανωτέρω) επηρεάζουν αρκετές άδειες κυκλοφορίας του ίδιου κατόχου, ο κάτοχος μπορεί να υποβάλει τις τροποποιήσεις αυτές ως μία αίτηση για «συνεργασία» (βλέπε τμήμα 3 για τη «συνεργασία»).

Η κοινοποίηση πρέπει να περιέχει τα στοιχεία που απαριθμούνται στο παράρτημα IV του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, με την ακόλουθη μορφή σύμφωνα με τους κατάλληλους τίτλους και την αρίθμηση του μορφοτύπου EU-CTD ή σύμφωνα με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B (κτηνιατρικά φάρμακα όταν δεν είναι διαθέσιμο το μορφότυπο EU-CTD):

— Συνοδευτική επιστολή.

— Το συμπληρωμένο έντυπο ΕΕ της αίτησης τροποποίησης (που δημοσιεύεται στην ανακοίνωση προς τους αιτούντες), συμπεριλαμβανομένων των στοιχείων που αφορούν την (τις) υπό εξέταση άδεια(-ες) κυκλοφορίας. Στις περιπτώσεις που η τροποποίηση απορρέει από ή συνδέεται με άλλη τροποποίηση, πρέπει να δίνεται περιγραφή της σχέσης μεταξύ των δύο στο κατάλληλο τμήμα της αίτησης. Στην περίπτωση που θεωρείται ότι η τροποποίηση δεν μπορεί να ταξινομηθεί, πρέπει να παρέχεται λεπτομερής αιτιολόγηση για την υποβολή κοινοποίησης τύπου ΙΒ.

— Παραπομπή στον κωδικό τροποποίησης όπως ορίζεται στο παράρτημα των παρουσών κατευθυντήριων γραμμών, όπου να αναφέρεται ότι πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις και οι απαιτήσεις τεκμηρίωσης, ή, όπου εφαρμόζεται, παραπομπή σε γνωμάτευση σχετικά με την κατάταξη δημοσιευμένη σύμφωνα με το άρθρο 5 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις που χρησιμοποιείται για τη σχετική αίτηση.

— Τα σχετικά δικαιολογητικά για την υποστήριξη της προτεινόμενης τροποποίησης, συμπεριλαμβανομένων των εγγράφων που προσδιορίζονται στο παράρτημα των παρουσών κατευθυντήριων γραμμών.

— Για τροποποιήσεις που ζητούνται από την αρμόδια αρχή λόγω νέων στοιχείων που έχουν υποβληθεί, π.χ. με βάση όρους που ισχύουν κατόπιν της έγκρισης ή στο πλαίσιο υποχρεώσεων φαρμακοεπαγρύπνησης, πρέπει να προσαρτάται στη συνοδευτική επιστολή αντίγραφο του εν λόγω αιτήματος.

— Στην περίπτωση που οι τροποποιήσεις επηρεάζουν την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση ή το φύλλο οδηγιών: οι αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν με το κατάλληλο μορφότυπο, καθώς και οι αντίστοιχες μεταφράσεις. Όταν ο συνολικός σχεδιασμός και η αναγνωσιμότητα της εξωτερικής και της στοιχειώδους συσκευασίας ή του φύλλου οδηγιών επηρεάζονται από την ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΒ, πρέπει να παρέχονται μακέτες ή δείγματα στο κράτος μέλος αναφοράς, την εθνική αρμόδια αρχή ή τον Οργανισμό.

Για τροποποιήσεις στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης, το κράτος μέλος αναφοράς πρέπει επιπλέον να λάβει τον κατάλογο των ημερομηνιών αποστολής, όπου αναφέρεται ο αριθμός διαδικασίας για την τροποποίηση τύπου ΙΒ, τις ημερομηνίες αποστολής σε κάθε οικείο κράτος μέλος και την επιβεβαίωση ότι έχει καταβληθεί το αντίστοιχο τέλος όπως απαιτείται από τις οικείες αρμόδιες αρχές.

Για τροποποιήσεις στο πλαίσιο της αμιγώς εθνικής διαδικασίας, επιβεβαίωση ότι έχει καταβληθεί το αντίστοιχο τέλος όπως απαιτείται από την εθνική αρμόδια αρχή.

Για τροποποιήσεις στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας, το αντίστοιχο τέλος για την (τις) ήσσονος σημασίας τροποποίηση(-εις) τύπου ΙΒ, όπως προβλέπεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 297/95 του Συμβουλίου, πρέπει να καταβάλλεται σύμφωνα με τις χρηματοοικονομικές διαδικασίες του Οργανισμού.

2.2.2. *Εξέταση των τροποποιήσεων τύπου ΙΒ για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης*

Αμέσως μετά την παραλαβή της κοινοποίησης τύπου ΙΒ, η κοινοποίηση υπόκειται στην εξής επεξεργασία:

Το κράτος μέλος αναφοράς ελέγχει εντός 7 ημερολογιακών ημερών εάν η προτεινόμενη αλλαγή μπορεί να θεωρηθεί ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΒ και εάν η κοινοποίηση είναι σωστή και πλήρης («επικύρωση») πριν από την έναρξη της διαδικασίας αξιολόγησης.

Όταν η προτεινόμενη τροποποίηση δεν θεωρείται ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΒ σύμφωνα με το παράρτημα των παρουσών κατευθυντήριων γραμμών ή δεν ταξινομηθεί ως ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΒ στη γνωμάτευση βάσει του άρθρου 5 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, και το κράτος μέλος αναφοράς πιστεύει ότι η τροποποίηση μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, το κράτος μέλος αναφοράς ενημερώνει αμέσως τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και τον κάτοχο.

Εάν τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη δεν διατυπώσουν αντιρρήσεις εντός των επόμενων 7 ημερολογιακών ημερών, θα ζητηθεί από τον κάτοχο να επανεξετάσει την αίτησή του και να τη συμπληρώσει σύμφωνα με τις απαιτήσεις για την υποβολή αίτησης για μείζονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΙ. Ύστερα από την παραλαβή της έγκυρης αναθεωρημένης αίτησης για τροποποίηση, θα ξεκινήσει η διαδικασία αξιολόγησης τύπου ΙΙ (βλέπε τμήμα 2.3.2).

Εάν τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη προβάλουν αντιρρήσεις στο κράτος μέλος αναφοράς, το τελευταίο πρέπει να λάβει την οριστική απόφαση για την κατάταξη της προτεινόμενης τροποποίησης λαμβάνοντας υπόψη τα σχόλια που έχει λάβει.

Όταν το κράτος μέλος αναφοράς θεωρεί ότι η προτεινόμενη τροποποίηση μπορεί να θεωρηθεί ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΒ, ο κάτοχος θα ενημερωθεί για το αποτέλεσμα της επικύρωσης και για την ημερομηνία έναρξης της διαδικασίας.

Εντός 30 ημερών από την επιβεβαίωση παραλαβής έγκυρης κοινοποίησης, το κράτος μέλος αναφοράς θα κοινοποιήσει στον κάτοχο το αποτέλεσμα της διαδικασίας. Εάν το κράτος μέλος αναφοράς δεν αποστείλει στον κάτοχο τη γνώμη του σχετικά με την κοινοποίηση εντός 30 ημερών από την επιβεβαίωση παραλαβής της έγκυρης κοινοποίησης, η κοινοποίηση θα θεωρείται ότι έγινε δεκτή.

Στην περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος, ο κάτοχος μπορεί να τροποποιήσει την κοινοποίηση εντός 30 ημερών για να λάβει υπόψη τους λόγους για τους οποίους δεν έγινε δεκτή η τροποποίηση. Αν ο κάτοχος δεν τροποποιήσει την κοινοποίηση εντός 30 ημερών όπως του ζητηθεί, θεωρείται ότι η τροποποίηση απορρίπτεται από όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

Εντός 30 ημερών από την παραλαβή της τροποποιημένης κοινοποίησης, το κράτος μέλος αναφοράς θα ενημερώσει τον κάτοχο για την τελική αποδοχή ή απόρριψη της (των) τροποποίησης(-εων) (καθώς και για τους λόγους σε περίπτωση αρνητικής απόφασης). Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη θα ενημερωθούν αναλόγως.

Όταν μια ομάδα τροποποιήσεων ήσσονος σημασίας υποβάλλονται ως τμήμα μιας κοινοποίησης, το κράτος μέλος αναφοράς ενημερώνει τον κάτοχο και τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη σχετικά με το ποια(-ες) τροποποίησή(-εις) του γίνεται(-ονται) δεκτή(-ές) ή απορρίπτεται(-ονται) μετά την εξέταση.

Όταν κρίνεται αναγκαίο, οι αρμόδιες αρχές επικαιροποιούν την άδεια κυκλοφορίας εντός 6 μηνών από την περάτωση της διαδικασίας από το κράτος μέλος αναφοράς, υπό την προϋπόθεση ότι έχουν υποβληθεί τα απαραίτητα έγγραφα για την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας στα οικεία κράτη μέλη. Ωστόσο, οι τροποποιήσεις ήσσονος σημασίας τύπου ΙΒ που γίνονται δεκτές μπορούν να εφαρμοστούν χωρίς να αναμένεται η επικαιροποίηση της άδειας κυκλοφορίας.

2.2.3. *Εξέταση των τροποποιήσεων τύπου ΙΒ για την αμιγώς εθνική διαδικασία*

Αμέσως μετά την παραλαβή της κοινοποίησης τύπου ΙΒ, η κοινοποίηση υπόκειται στην εξής επεξεργασία:

Η εθνική αρμόδια αρχή ελέγχει εάν η προτεινόμενη αλλαγή μπορεί να θεωρηθεί ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΒ και εάν η κοινοποίηση είναι σωστή και πλήρης («επικύρωση») πριν από την έναρξη της διαδικασίας αξιολόγησης.

Όταν η προτεινόμενη τροποποίηση δεν θεωρείται ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΒ σύμφωνα με το παράρτημα των παρουσών κατευθυντήριων γραμμών ή δεν ταξινομηθεί ως ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΒ στη γνωμάτευση βάσει του άρθρου 5 του

κανονισμού για τις τροποποιήσεις, και η εθνική αρμόδια αρχή πιστεύει ότι η τροποποίηση μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, θα ζητηθεί από τον κάτοχο να επανεξετάσει την αίτησή του και να τη συμπληρώσει σύμφωνα με τις απαιτήσεις για την υποβολή αίτησης για μείζονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΙ. Ύστερα από την παραλαβή της έγκυρης αναθεωρημένης αίτησης τροποποίησης, θα ξεκινήσει η διαδικασία αξιολόγησης τύπου ΙΙ (βλέπε τμήμα 2.3.4).

Όταν η εθνική αρμόδια αρχή θεωρεί ότι η προτεινόμενη τροποποίηση μπορεί να θεωρηθεί ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΒ, ο κάτοχος θα ενημερωθεί για το αποτέλεσμα της επικύρωσης και για την ημερομηνία έναρξης της διαδικασίας.

Εντός 30 ημερών από την επιβεβαίωση παραλαβής έγκυρης κοινοποίησης, η εθνική αρμόδια αρχή θα κοινοποιήσει στον κάτοχο το αποτέλεσμα της διαδικασίας. Εάν η εθνική αρμόδια αρχή δεν αποστείλει στον κάτοχο τη γνώμη της σχετικά με την κοινοποίηση εντός 30 ημερών από την επιβεβαίωση παραλαβής της έγκυρης κοινοποίησης, η κοινοποίηση θα θεωρείται ότι έγινε δεκτή.

Στην περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος, ο κάτοχος μπορεί να τροποποιήσει την κοινοποίηση εντός 30 ημερών για να λάβει υπόψη τους λόγους για τους οποίους δεν έγινε δεκτή η τροποποίηση. Αν ο κάτοχος δεν τροποποιήσει την κοινοποίηση εντός 30 ημερών όπως του ζητηθεί, θα θεωρείται ότι η τροποποίηση απορρίπτεται από την εθνική αρμόδια αρχή.

Εντός 30 ημερών από την παραλαβή της τροποποιημένης κοινοποίησης, η εθνική αρμόδια αρχή ενημερώνει τον κάτοχο για την τελική αποδοχή ή απόρριψη της (των) τροποποίησης(-εων) (καθώς και για τους λόγους σε περίπτωση αρνητικής απόφασης).

Όταν μια ομάδα ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων υποβάλλονται ως τμήμα μιας κοινοποίησης, η εθνική αρμόδια αρχή ενημερώνει τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας σχετικά με την (τις) τροποποίηση(-εις) που γίνονται δεκτές ή απορρίπτονται μετά την εξέταση.

Όταν κρίνεται αναγκαίο, η εθνική αρμόδια επιτροπή επικαιροποιεί την άδεια κυκλοφορίας εντός 6 μηνών από την περάτωση της διαδικασίας, υπό την προϋπόθεση ότι έχουν υποβληθεί τα απαραίτητα έγγραφα για την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας στην εθνική αρμόδια επιτροπή. Ωστόσο, οι τροποποιήσεις ήσσονος σημασίας τύπου ΙΒ που γίνονται δεκτές μπορούν να εφαρμοστούν χωρίς να αναμένεται η επικαιροποίηση της άδειας κυκλοφορίας.

2.2.4. *Εξέταση των τροποποιήσεων τύπου ΙΒ για την κεντρική διαδικασία*

Αμέσως μετά την παραλαβή της κοινοποίησης τύπου ΙΒ, ο Οργανισμός θα επεξεργαστεί την κοινοποίηση ως εξής:

Ο Οργανισμός ελέγχει εντός 7 ημερολογιακών ημερών εάν η προτεινόμενη αλλαγή μπορεί να θεωρηθεί ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΒ και εάν η κοινοποίηση είναι σωστή και πλήρης («επικύρωση») πριν από την έναρξη της διαδικασίας αξιολόγησης.

Όταν η προτεινόμενη τροποποίηση δεν θεωρείται ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΒ σύμφωνα με το παράρτημα των παρουσών κατευθυντήριων γραμμών ή δεν ταξινομηθεί ως ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΒ στη γνωμάτευση βάσει του άρθρου 5 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, και ο Οργανισμός πιστεύει ότι η τροποποίηση μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, ζητείται από τον κάτοχο να επανεξετάσει την αίτησή του και να τη συμπληρώσει σύμφωνα με τις απαιτήσεις για την υποβολή αίτησης για μείζονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΙ. Ύστερα από την παραλαβή της έγκυρης αναθεωρημένης αίτησης για τροποποίηση, θα ξεκινήσει η διαδικασία αξιολόγησης τύπου ΙΙ (βλέπε τμήμα 2.3.6).

Όταν ο Οργανισμός θεωρεί ότι η προτεινόμενη τροποποίηση μπορεί να θεωρηθεί ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΒ, ο κάτοχος ενημερώνεται για το αποτέλεσμα της επικύρωσης και για την ημερομηνία έναρξης της διαδικασίας.

Ο εισηγητής θα συμμετάσχει στην εξέταση της κοινοποίησης τύπου ΙΒ.

Εντός 30 ημερών από την επιβεβαίωση παραλαβής έγκυρης κοινοποίησης, ο Οργανισμός κοινοποιεί στον κάτοχο το αποτέλεσμα της διαδικασίας. Εάν ο Οργανισμός δεν αποστείλει στον κάτοχο τη γνωμάτευση του σχετικά με την κοινοποίηση εντός 30 ημερών από την επιβεβαίωση παραλαβής της έγκυρης κοινοποίησης, η κοινοποίηση θεωρείται ότι έγινε δεκτή.

Στην περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος, ο κάτοχος μπορεί να τροποποιήσει την κοινοποίηση εντός 30 ημερών για να λάβει υπόψη τους λόγους για τους οποίους δεν έγινε δεκτή η τροποποίηση. Εάν ο κάτοχος δεν τροποποιήσει την κοινοποίηση εντός 30 ημερών όπως του ζητήθηκε, η κοινοποίηση απορρίπτεται.

Εντός 30 ημερών από την παραλαβή της τροποποιημένης κοινοποίησης, ο Οργανισμός ενημερώνει τον κάτοχο για την τελική αποδοχή ή απόρριψη της (των) τροποποίησης(-εων) (καθώς και για τους λόγους σε περίπτωση αρνητικής απόφασης).

Όταν μια ομάδα ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων υποβάλλονται ως τμήμα μιας κοινοποίησης, ο Οργανισμός ενημερώνει τον κάτοχο σχετικά με την (τις) τροποποίηση(-εις) που γίνονται δεκτές ή απορρίπτονται μετά την εξέταση.

Όταν η γνώμη του Οργανισμού είναι θετική και η (οι) τροποποίηση(-εις) επηρεάζει(-ουν) τους όρους της απόφασης της Επιτροπής για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, ο Οργανισμός θα ενημερώνει σχετικά την Επιτροπή και θα διαβιβάζει τα σχετικά έγγραφα. Όπου κρίνεται αναγκαίο, η Επιτροπή θα επικαιροποιεί την άδεια κυκλοφορίας το αργότερο εντός 12 μηνών. Ωστόσο, η (οι) ήσσονος σημασίας τροποποίηση(-εις) τύπου ΙΒ που εγκρίνονται μπορούν να εφαρμοστούν πριν από την επικαιροποίηση της απόφασης της Επιτροπής για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας και η (οι) συμφωνηθείσα(-ες) μεταβολή(-ές) θα συμπεριληφθεί(-ούν) στα παραρτήματα κάθε επακόλουθης ρυθμιστικής διαδικασίας.

2.3. **Μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΙ**

Στο σημείο αυτό παρέχονται οδηγίες σχετικά με την εφαρμογή των άρθρων 7, 10, 11, 13, 13γ, 13δ, 13ε, 16, 17, 23 και 24 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις όσον αφορά τις μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΙ.

Ο κανονισμός για τις τροποποιήσεις και το παράρτημα των παρουσών κατευθυντήριων γραμμών παραθέτουν κατάλογο των μεταβολών που θεωρούνται μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου II. Πριν από την εφαρμογή τους, οι εν λόγω μείζονες τροποποιήσεις απαιτείται να έχουν εγκριθεί από τη σχετική αρμόδια αρχή.

2.3.1. *Υποβολή αιτήσεων τύπου II*

Οι κοινοποιήσεις για μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου II πρέπει να υποβάλλονται ταυτόχρονα από τον κάτοχο σε όλα τα οικεία κράτη μέλη, στην εθνική αρμόδια αρχή ή στον Οργανισμό (ανάλογα με την περίπτωση).

Οι κάτοχοι μπορούν να ομαδοποιούν σε μία ενιαία κοινοποίηση την υποβολή αρκετών μείζονος σημασίας τροποποιήσεων τύπου II που αφορούν την ίδια άδεια κυκλοφορίας, ή να ομαδοποιούν την υποβολή μιας ή περισσότερων μείζονος σημασίας τροποποιήσεων τύπου II με άλλες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις για την ίδια άδεια κυκλοφορίας, υπό την προϋπόθεση ότι αυτό αντιστοιχεί σε μία από τις περιπτώσεις που παρατίθενται στο παράρτημα III του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, ή όταν αυτό έχει συμφωνηθεί εκ των προτέρων με το κράτος μέλος αναφοράς, την εθνική αρμόδια αρχή ή τον Οργανισμό (ανάλογα με την περίπτωση).

Επιπλέον, για φάρμακα που εγκρίνονται με αμιγώς εθνικές διαδικασίες, ο κάτοχος μπορεί επίσης να ομαδοποιεί αρκετές μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου II που επηρεάζουν αρκετές άδειες κυκλοφορίας σε ένα μόνο κράτος μέλος, ή μία ή περισσότερες μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου II με άλλες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις που επηρεάζουν αρκετές άδειες κυκλοφορίας σε ένα μόνο κράτος μέλος, εφόσον i) οι τροποποιήσεις είναι οι ίδιες για όλες τις οικείες άδειες κυκλοφορίας, ii) οι τροποποιήσεις υποβάλλονται ταυτόχρονα στην εθνική αρμόδια αρχή, και iii) η εθνική αρμόδια αρχή έχει ήδη συμφωνήσει για την ομαδοποίηση.

Επιπλέον, όταν η ίδια μείζονος σημασίας τροποποίηση τύπου II ή η ίδια ομάδα τροποποιήσεων (όπως εξηγείται ανωτέρω) επηρεάζουν αρκετές άδειες κυκλοφορίας του ίδιου κατόχου, ο κάτοχος μπορεί να υποβάλει τις τροποποιήσεις αυτές ως μία αίτηση για «συνεργασία» (βλέπε τμήμα 3 για τη «συνεργασία»).

Η αίτηση πρέπει να περιέχει τα στοιχεία που απαριθμούνται στο παράρτημα IV του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, με την ακόλουθη μορφή σύμφωνα με τους κατάλληλους τίτλους και την αρίθμηση του μορφοτύπου EU-CTD ή σύμφωνα με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B (κτηνιατρικά φάρμακα όταν δεν είναι διαθέσιμο το μορφότυπο EU-CTD):

— Συνοδευτική επιστολή.

— Το συμπληρωμένο έντυπο ΕΕ της αίτησης τροποποίησης (που δημοσιεύεται στην ανακοίνωση προς τους αιτούντες), συμπεριλαμβανομένων των στοιχείων που αφορούν την (τις) υπό εξέταση άδεια(-ες) κυκλοφορίας. Στις περιπτώσεις που η τροποποίηση απορρέει από ή συνδέεται με άλλη τροποποίηση, πρέπει να δίνεται περιγραφή της σχέσης μεταξύ των δύο στο κατάλληλο τμήμα της αίτησης.

— Παραπομπή στον κωδικό τροποποίησης όπως ορίζεται στο παράρτημα των παρουσών κατευθυντήριων γραμμών, όπου να αναφέρεται ότι πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις και οι απαιτήσεις τεκμηρίωσης, ή, όπου εφαρμόζεται, παραπομπή σε σύσταση κατάταξης δημοσιευμένη σύμφωνα με το άρθρο 5 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις που χρησιμοποιείται για τη σχετική αίτηση.

— Δικαιολογητικά στοιχεία που αφορούν την (τις) προτεινόμενη(-ες) τροποποίηση(-εις).

— Επικαιροποίηση ή συμπλήρωμα των περιλήψεων για την ποιότητα, των μη κλινικών και κλινικών επισκοπήσεων (ή των εκθέσεων εμπειρογνωμόνων για κτηνιατρικά φάρμακα), ανάλογα με την περίπτωση. Όταν υποβάλλονται εκθέσεις μη κλινικών ή κλινικών μελετών, ακόμα και αν πρόκειται μόνον για μία, πρέπει να παρατίθεται(-ενται) στην ενότητα 2 η σχετική περίληψη/οι σχετικές περιλήψεις τους.

— Για τροποποιήσεις που ζητούνται από την αρμόδια αρχή λόγω νέων στοιχείων που έχουν υποβληθεί, π.χ. με βάση όρους που ισχύουν κατόπιν της έγκρισης ή στο πλαίσιο υποχρεώσεων φαρμακοεπαγρύπνησης, πρέπει να προσαρτάται στη συνοδευτική επιστολή αντίγραφο του εν λόγω αιτήματος.

— Στην περίπτωση που οι τροποποιήσεις επηρεάζουν την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση ή το φύλλο οδηγιών, οι αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν με το κατάλληλο μορφότυπο, καθώς και οι αντίστοιχες μεταφράσεις. Όταν ο συνολικός σχεδιασμός και η αναγνωσιμότητα της εξωτερικής και της στοιχειώδους συσκευασίας ή του φύλλου οδηγιών επηρεάζονται από τη μείζονος σημασίας τροποποίηση τύπου II, πρέπει να παρέχονται μακέτες ή δείγματα στο κράτος μέλος αναφοράς, την εθνική αρμόδια αρχή ή τον Οργανισμό.

Για τροποποιήσεις στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης, το κράτος μέλος αναφοράς πρέπει επιπλέον να λάβει τον κατάλογο των ημερομηνιών αποστολής, όπου αναφέρεται ο αριθμός διαδικασίας για την τροποποίηση τύπου II, τις ημερομηνίες αποστολής σε κάθε οικείο κράτος μέλος και την επιβεβαίωση ότι έχει καταβληθεί το αντίστοιχο τέλος όπως απαιτείται από τις οικείες αρμόδιες αρχές.

Για τροποποιήσεις στο πλαίσιο της αμιγώς εθνικής διαδικασίας, επιβεβαίωση ότι έχει καταβληθεί το αντίστοιχο τέλος όπως απαιτείται από την εθνική αρμόδια αρχή.

Για τροποποιήσεις στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας, το αντίστοιχο τέλος για την (τις) τροποποίηση(-εις) τύπου II, όπως προβλέπεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 297/95 του Συμβουλίου, πρέπει να καταβάλλεται σύμφωνα με τις χρηματοοικονομικές διαδικασίες του Οργανισμού.

2.3.2. *Αξιολόγηση των τροποποιήσεων τύπου II για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης*

Αμέσως μετά την παραλαβή της αίτησης τύπου II, το κράτος μέλος αναφοράς χειρίζεται την αίτηση ως εξής:

Εάν η αίτηση υποβληθεί ταυτόχρονα σε όλα τα οικεία κράτη μέλη και περιλαμβάνει τα στοιχεία που περιέχονται στο σημείο 2.3.1, το κράτος μέλος αναφοράς επιβεβαιώνει την παραλαβή της έγκυρης αίτησης για μείζονος σημασίας τροποποίηση τύπου II. Η διαδικασία αρχίζει από την ημερομηνία επιβεβαίωσης της παραλαβής της έγκυρης αίτησης από το κράτος μέλος αναφοράς. Ο κάτοχος και τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη ενημερώνονται για το χρονοδιάγραμμα κατά την έναρξη της διαδικασίας.

Κατά γενικό κανόνα, για μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου II, ισχύει περίοδος αξιολόγησης 60 ημερών. Η περίοδος αυτή μπορεί να μειωθεί από το κράτος μέλος αναφοράς λαμβάνοντας υπόψη τον επείγοντα χαρακτήρα της υπόθεσης, ιδιαίτερα για θέματα ασφαλείας, ή μπορεί να παραταθεί από το κράτος μέλος αναφοράς σε 90 ημέρες για τροποποιήσεις που παρατίθενται στο μέρος I του παραρτήματος V ή για ομαδοποιήσεις τροποποιήσεων σύμφωνα με το άρθρο 7 παράγραφος 2 στοιχείο γ) του κανονισμού για τις τροποποιήσεις. Για τροποποιήσεις που αφορούν κτηνιατρικά φάρμακα που παρατίθενται στο μέρος 2 του παραρτήματος V του κανονισμού για τις τροποποιήσεις ισχύει περίοδος 90 ημερών.

Το κράτος μέλος αναφοράς συντάσσει σχέδιο έκθεσης αξιολόγησης και απόφαση σχετικά με την αίτηση σύμφωνα με το κοινοποιηθέν χρονοδιάγραμμα και τα διαβιβάζει στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη για σχόλια, καθώς και στον κάτοχο για ενημέρωση. Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη αποστέλλουν στο κράτος μέλος αναφοράς τα σχόλιά τους εντός των προθεσμιών που ορίζονται στο χρονοδιάγραμμα.

Εντός της περιόδου αξιολόγησης, το κράτος μέλος αναφοράς μπορεί να ζητήσει από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας να παράσχει συμπληρωματικά στοιχεία. Το αίτημα για συμπληρωματικά στοιχεία αποστέλλεται στον κάτοχο μαζί με χρονοδιάγραμμα όπου θα αναφέρεται η ημερομηνία έως την οποία ο κάτοχος πρέπει να υποβάλει τα στοιχεία που ζητούνται και, ενδεχομένως, η παράταση της περιόδου αξιολόγησης. Κατά κανόνα, η αναστολή διαρκεί έναν μήνα. Για αναστολή μεγαλύτερης διάρκειας ο κάτοχος πρέπει να αποστείλει αιτιολογημένη αίτηση στο κράτος μέλος αναφοράς προς έγκριση.

Η διαδικασία αναστέλλεται έως την παραλαβή των συμπληρωματικών στοιχείων. Η αξιολόγηση των απαντήσεων μπορεί να διαρκέσει έως και 30 ή 60 ημέρες ανάλογα με την πολυπλοκότητα και τον όγκο των στοιχείων που ζητούνται από τον κάτοχο.

Αφού παραλάβει την απάντηση του κατόχου, το κράτος μέλος αναφοράς οριστικοποιεί το σχέδιο έκθεσης αξιολόγησης και την απόφαση σχετικά με την αίτηση και τα διαβιβάζει στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη για σχόλια, καθώς και στον κάτοχο για ενημέρωση.

2.3.3. *Αποτέλεσμα της αξιολόγησης τροποποιήσεων τύπου II για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης*

Έως το τέλος της περιόδου αξιολόγησης, το κράτος μέλος αναφοράς οριστικοποιεί την έκθεση αξιολόγησης και την απόφασή του σχετικά με την αίτηση και τις υποβάλει στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος.

Εντός 30 ημερών από την παραλαβή της έκθεσης αξιολόγησης και της απόφασης, τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη αναγνωρίζουν την απόφαση και ενημερώνουν σχετικά το κράτος μέλος αναφοράς, εκτός εάν εντοπιστεί δυνητικός σοβαρός κίνδυνος για τη δημόσια υγεία ή δυνητικός σοβαρός κίνδυνος για την υγεία του ανθρώπου ή των ζώων ή για το περιβάλλον (στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων) ο οποίος εμποδίζει ένα κράτος μέλος να αναγνωρίσει την απόφαση του κράτους μέλους αναφοράς. Το κράτος μέλος το οποίο, εντός 30 ημερών από την παραλαβή της έκθεσης αξιολόγησης και της απόφασης του κράτους μέλους αναφοράς, εντοπίζει δυνητικό σοβαρό κίνδυνο αυτού του είδους πρέπει να ενημερώσει το κράτος μέλος αναφοράς και να εκθέσει λεπτομερώς τους λόγους στους οποίους βασίζει τη θέση του.

Το κράτος μέλος αναφοράς θα παραπέμψει την αίτηση στην αντίστοιχη ομάδα συντονισμού για την εφαρμογή του άρθρου 33 παράγραφοι 3, 4 και 5 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ ή του άρθρου 29 παράγραφοι 3, 4 και 5 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ όσον αφορά το αντικείμενο της διαφωνίας και θα ενημερώσει τον κάτοχο και τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη αναλόγως. Ο κάτοχος δεν δικαιούται να κινήσει διαδικασία προσφυγής.

Όταν μια αίτηση που αφορά ομαδοποίηση τροποποιήσεων και περιλαμβάνει τουλάχιστον μια τροποποίηση τύπου II παραπέμπεται στην ομάδα συντονισμού, η απόφαση σχετικά με τις τροποποιήσεις που δεν αποτελούν αντικείμενο της παραπομπής αναστέλλεται μέχρι να ολοκληρωθεί η διαδικασία προσφυγής (συμπεριλαμβανομένης, ενδεχομένως, της παραπομπής στην επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση βάσει των άρθρων 32 έως 34 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, ή στην επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων σύμφωνα με τα άρθρα 36 έως 38 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ). Ωστόσο, μόνο η (οι) τροποποίηση(-εις) σε σχέση με την (τις) οποία(-ες) εντοπίστηκε δυνητικός σοβαρός κίνδυνος για την υγεία του ανθρώπου ή των ζώων ή για το περιβάλλον θα εξετάζεται(-ονται) από την ομάδα συντονισμού και, ενδεχομένως, από την επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση ή την επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων, και όχι ολόκληρη η ομάδα των τροποποιήσεων.

Το κράτος μέλος αναφοράς ενημερώνει τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και τον κάτοχο για την έγκριση ή απόρριψη της (των) τροποποίησης(-εων) (καθώς και για τους λόγους στους οποίους οφείλεται τυχόν αρνητικό αποτέλεσμα). Όταν περισσότερες της μιας τροποποιήσεις τύπου II ή μια ομαδοποίηση τροποποίησης(-εων) τύπου II με άλλες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις υποβάλλονται ως μία αίτηση, το κράτος μέλος αναφοράς ενημερώνει τον κάτοχο και τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη σχετικά με το ποιες τροποποιήσεις έγιναν δεκτές ή απορρίφθηκαν. Ο κάτοχος μπορεί να αποσύρει μεμονωμένες τροποποιήσεις από την ομαδοποιημένη αίτηση κατά τη διάρκεια της διαδικασίας (πριν από την ολοκλήρωση της αξιολόγησης που διενεργεί το κράτος μέλος αναφοράς).

Αφού ανακοινωθεί θετική απόφαση σχετικά με τις τροποποιήσεις με μεταβολές στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, στην επισήμανση ή στο φύλλο οδηγιών, ο κάτοχος πρέπει να υποβάλει, εντός 7 ημερών, τις μεταφράσεις των κειμένων που περιέχουν τις πληροφορίες για το προϊόν σε όλα τα οικεία κράτη μέλη.

Ύστερα από την έγκριση της (των) τροποποίησης(-εων), οι αρμόδιες αρχές των οικείων κρατών μελών τροποποιούν, κατά περίπτωση, την άδεια κυκλοφορίας ώστε να είναι σύμφωνη με την (τις) τροποποίηση(-εις) εντός 2 μηνών, υπό την προϋπόθεση ότι έχουν υποβληθεί τα απαραίτητα έγγραφα για την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας στα οικεία κράτη μέλη.

Η (οι) μείζονος σημασίας τροποποίηση(-εις) τύπου II που γίνεται(-ονται) δεκτή(-ές) μπορούν να εφαρμοστούν 30 ημέρες αφού ο κάτοχος ενημερωθεί για την αποδοχή της (των) τροποποίησης(-εων) από το κράτος μέλος αναφοράς, υπό την προϋπόθεση ότι έχουν υποβληθεί στο οικείο κράτος μέλος τα αναγκαία έγγραφα για την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας. Στις περιπτώσεις όπου η αίτηση αποτελεί αντικείμενο παραπομπής, η (οι) τροποποίηση(-εις) δεν πρέπει να εφαρμόζονται έως ότου ολοκληρωθεί η διαδικασία προσφυγής και η (οι) τροποποίηση(-εις) γίνει (γίνουν) αποδεκτή(-ές). Εντούτοις, οι τροποποιήσεις της ομάδας που δεν υπόκεινται σε διαδικασία προσφυγής μπορούν να εφαρμοστούν εφόσον το υποδείξει το κράτος μέλος αναφοράς.

Οι τροποποιήσεις που αφορούν ζητήματα ασφαλείας υλοποιούνται εντός χρονικού πλαισίου που συμφωνείται μεταξύ του κράτος μέλους αναφοράς και του κατόχου.

2.3.4. *Αξιολόγηση των τροποποιήσεων τύπου ΙΙ για την αμιγώς εθνική διαδικασία*

Αμέσως μετά την παραλαβή αίτησης τύπου ΙΙ, η εθνική αρμόδια αρχή επεξεργάζεται την αίτηση ως εξής:

Εάν η αίτηση περιλαμβάνει τα στοιχεία που περιέχονται στο σημείο 2.3.1, η εθνική αρμόδια αρχή επιβεβαιώνει την παραλαβή έγκυρης αίτησης για μείζονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΙ. Η διαδικασία αρχίζει από την ημερομηνία επιβεβαίωσης της παραλαβής της έγκυρης αίτησης από το κράτος μέλος αναφοράς. Ο κάτοχος ενημερώνεται για το χρονοδιάγραμμα κατά την έναρξη της διαδικασίας.

Κατά γενικό κανόνα, για μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΙ, εφαρμόζεται χρονοδιάγραμμα αξιολόγησης 60 ημερών. Η περίοδος αυτή μπορεί να μειωθεί από την εθνική αρμόδια αρχή λαμβάνοντας υπόψη τον επείγοντα χαρακτήρα της υπόθεσης, ιδιαίτερα για θέματα ασφαλείας, ή μπορεί να παραταθεί σε 90 ημέρες για τροποποιήσεις που παρατίθενται στο μέρος Ι του παραρτήματος V ή για ομαδοποιήσεις τροποποιήσεων σύμφωνα με το άρθρο 13δ παράγραφος 2 στοιχείο γ) του κανονισμού για τις τροποποιήσεις. Για τροποποιήσεις που αφορούν κτηνιατρικά φάρμακα που παρατίθενται στο μέρος 2 του παραρτήματος V του κανονισμού για τις τροποποιήσεις εφαρμόζεται χρονοδιάγραμμα 90 ημερών.

Εντός της περιόδου αξιολόγησης, η εθνική αρμόδια αρχή μπορεί να ζητήσει από τον κάτοχο να παράσχει συμπληρωματικά στοιχεία. Το αίτημα για συμπληρωματικά στοιχεία αποστέλλεται στον κάτοχο μαζί με χρονοδιάγραμμα όπου θα αναφέρεται η ημερομηνία έως την οποία ο κάτοχος πρέπει να υποβάλει τα στοιχεία που ζητούνται και, ενδεχομένως, η παράταση της περιόδου αξιολόγησης.

Η διαδικασία αναστέλλεται έως την παραλαβή των συμπληρωματικών στοιχείων. Κατά γενικό κανόνα, η αναστολή διαρκεί 1 μήνα. Για αναστολή μεγαλύτερης διάρκειας ο κάτοχος πρέπει να αποστείλει αιτιολογημένη αίτηση στην εθνική αρμόδια αρχή προς έγκριση.

Η αξιολόγηση των απαντήσεων μπορεί να διαρκέσει έως και 30 ή 60 ημέρες ανάλογα με την πολυπλοκότητα και τον όγκο των στοιχείων που ζητούνται από τον κάτοχο.

2.3.5. *Αποτέλεσμα της αξιολόγησης τροποποιήσεων τύπου ΙΙ για την αμιγώς εθνική διαδικασία*

Έως το τέλος της περιόδου αξιολόγησης, η εθνική αρμόδια αρχή οριστικοποιεί την αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένης της απόφασής της σχετικά με την αίτηση, και ενημερώνει τον κάτοχο για την έγκριση ή την απόρριψη της (των) τροποποίησης(-εων) (καθώς και για τους λόγους στους οποίους οφείλεται τυχόν αρνητικό αποτέλεσμα).

Όταν περισσότερες της μιας τροποποιήσεις τύπου ΙΙ ή μια ομαδοποίηση τροποποίησης(-εων) τύπου ΙΙ με άλλες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις υποβάλλονται ως μία αίτηση, η εθνική αρμόδια αρχή ενημερώνει τον κάτοχο σχετικά με το ποιες τροποποιήσεις έγιναν δεκτές ή απορρίφθηκαν. Ο κάτοχος μπορεί να αποσύρει μεμονωμένες τροποποιήσεις από την ομαδοποιημένη αίτηση κατά τη διάρκεια της διαδικασίας (πριν από την ολοκλήρωση της αξιολόγησης που διενεργεί η εθνική αρμόδια αρχή).

Ύστερα από την έγκριση της (των) τροποποίησης(-εων), οι εθνικές αρμόδιες αρχές τροποποιούν, κατά περίπτωση, την (τις) άδεια(-ες) κυκλοφορίας ώστε να είναι σύμφωνη με την (τις) τροποποίηση(-εις) εντός 2 μηνών, υπό την προϋπόθεση ότι έχουν υποβληθεί τα απαραίτητα έγγραφα για την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας στην εθνική αρμόδια αρχή.

Η (οι) μείζονος σημασίας τροποποίηση(-εις) τύπου ΙΙ που γίνεται(-ονται) δεκτή(-ές) μπορούν να εφαρμοστούν αφού ο κάτοχος ενημερωθεί για την αποδοχή της (των) τροποποίησης(-εων) από την εθνική αρμόδια αρχή, υπό την προϋπόθεση ότι έχουν υποβληθεί τα αναγκαία έγγραφα για την τροποποίηση της (των) άδειας(-ων) κυκλοφορίας.

Οι τροποποιήσεις που αφορούν ζητήματα ασφαλείας εφαρμόζονται εντός χρονικού πλαισίου που συμφωνείται μεταξύ της εθνικής αρμόδιας αρχής και του κατόχου.

2.3.6. *Αξιολόγηση των τροποποιήσεων τύπου ΙΙ για την κεντρική διαδικασία*

Αμέσως μετά την παραλαβή αίτησης τύπου ΙΙ, ο Οργανισμός επεξεργάζεται την αίτηση ως εξής:

Εάν η αίτηση που υποβάλλεται στον Οργανισμό περιέχει στοιχεία που παρατίθενται στο σημείο 2.3.1, ο Οργανισμός επιβεβαιώνει την παραλαβή έγκυρης αίτησης για μείζονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΙ. Ο Οργανισμός κινεί τη διαδικασία πριν από την ημερομηνία επιβεβαίωσης της παραλαβής έγκυρης αίτησης. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας ενημερώνεται για το εγκριθέν χρονοδιάγραμμα κατά την έναρξη της διαδικασίας.

Κατά γενικό κανόνα, για μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΙ, εφαρμόζεται χρονοδιάγραμμα αξιολόγησης 60 ημερών. Η περίοδος αυτή μπορεί να μειωθεί από τον Οργανισμό λαμβάνοντας υπόψη τον επείγοντα χαρακτήρα της υπόθεσης, ιδιαίτερα για θέματα ασφαλείας, ή μπορεί να παραταθεί από τον Οργανισμό σε 90 ημέρες για τροποποιήσεις που παρατίθενται στο μέρος Ι του παραρτήματος V ή για ομαδοποιήσεις τροποποιήσεων σύμφωνα με το άρθρο 7 παράγραφος 2 στοιχείο γ) του κανονισμού για τις τροποποιήσεις. Για τροποποιήσεις που αφορούν κτηνιατρικά φάρμακα που παρατίθενται στο μέρος 2 του παραρτήματος V του κανονισμού για τις τροποποιήσεις εφαρμόζεται χρονοδιάγραμμα 90 ημερών.

Εντός της περιόδου αξιολόγησης, η επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση ή η επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων μπορούν να ζητήσουν συμπληρωματικά στοιχεία. Το αίτημα για συμπληρωματικά στοιχεία ή μεταγενέστερο αίτημα αποστέλλεται στον κάτοχο μαζί με το χρονοδιάγραμμα όπου θα αναφέρεται η ημερομηνία έως την οποία ο κάτοχος θα πρέπει να υποβάλει τα στοιχεία που ζητούνται και, ενδεχομένως, η παράταση της περιόδου αξιολόγησης.

Η διαδικασία αναστέλλεται έως την παραλαβή των συμπληρωματικών στοιχείων. Κατά κανόνα, η αναστολή διαρκεί έως και 1 μήνα. Για αναστολή μεγαλύτερη από 1 μήνα, ο κάτοχος πρέπει να αποστείλει αιτιολογημένο αίτημα στον Οργανισμό προς έγκριση από την αντίστοιχη επιτροπή. Για κάθε μεταγενέστερο αίτημα παροχής συμπληρωματικών πληροφοριών, εφαρμόζεται κατά κανόνα επιπλέον διαδικαστική αναστολή διάρκειας έως και ενός μηνός. Είναι δυνατόν να εφαρμοστεί μέγιστη αναστολή 2 μηνών, εάν αυτό αιτιολογείται.

Η αξιολόγηση των απαντήσεων από τις επιτροπές μπορεί να διαρκέσει έως και 30 ή 60 ημέρες ανάλογα με την πολυπλοκότητα και τον όγκο των στοιχείων που ζητούνται από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

Είναι δυνατόν να δοθεί προφορική εξήγηση στην επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση ή στην επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων, κατόπιν αιτήματος της επιτροπής ή του κατόχου, εφόσον κρίνεται σκόπιμο.

2.3.7. *Αποτέλεσμα της αξιολόγησης τροποποιήσεων τύπου ΙΙ για την κεντρική διαδικασία*

Αμέσως μετά την έκδοση γνωμάτευσης από την επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση ή την επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων, ο Οργανισμός ενημερώνει τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας εντός 15 ημερών σχετικά με το εάν η γνωμάτευση είναι θετική ή αρνητική (καθώς και σχετικά με τους λόγους στους οποίους οφείλεται τυχόν αρνητικό αποτέλεσμα).

Εάν περισσότερες της μιας τροποποιήσεις τύπου ΙΙ ή μια ομάδα αποτελούμενη από τροποποίηση(-εις) τύπου ΙΙ και άλλες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις υποβάλλονται ως μία αίτηση, ο Οργανισμός εκδίδει γνωμάτευση σύμφωνα με το τελικό αποτέλεσμα της διαδικασίας. Στην εν λόγω γνωμάτευση παρατίθεται επίσης όλες οι τροποποιήσεις που δεν έγιναν δεκτές. Ο κάτοχος μπορεί να αποσύρει μεμονωμένες τροποποιήσεις από την ομαδοποιημένη αίτηση κατά τη διάρκεια της διαδικασίας (πριν από την οριστικοποίηση της γνωμάτευσης του Οργανισμού).

Η διαδικασία επανεξέτασης που καθορίζεται στο άρθρο 9 παράγραφος 2 και στο άρθρο 34 παράγραφος 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 εφαρμόζεται επίσης στις γνωματεύσεις που εγκρίνονται όσον αφορά τις αιτήσεις για μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΙ.

Όταν η τελική γνωμάτευση του Οργανισμού είναι θετική και η (οι) τροποποίηση(-εις) επηρεάζει(-ουν) τους όρους της απόφασης της Επιτροπής για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, ο Οργανισμός διαβιβάζει στην Επιτροπή τη γνωμάτευσή του και την αιτιολόγησή της, καθώς και τα απαραίτητα έγγραφα για την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας.

Μετά την παραλαβή της τελικής γνωμάτευσης και των σχετικών πληροφοριών, η Επιτροπή τροποποιεί, εφόσον είναι αναγκαίο, την άδεια κυκλοφορίας εντός 2 μηνών στις εξής περιπτώσεις:

i) τροποποιήσεις που αφορούν την προσθήκη νέας ή την τροποποίηση υφιστάμενης θεραπευτικής ένδειξης·

ii) τροποποιήσεις που αφορούν την προσθήκη νέας αντένδειξης·

iii) τροποποιήσεις που αφορούν αλλαγή της δοσολογίας·

iv) τροποποιήσεις σχετικά με την προσθήκη μη τροφοπαραγωγικού είδους-στόχου ή την τροποποίηση υφιστάμενου είδους για τα κτηνιατρικά φάρμακα·

v) τροποποιήσεις που αφορούν την αντικατάσταση ή την προσθήκη οροτύπου, στελέχους, αντιγόνου ή συνδυασμού οροτύπων, στελεχών ή αντιγόνων για κτηνιατρικό εμβόλιο·

vi) τροποποιήσεις που αφορούν αλλαγές στη δραστική ουσία εποχικού, προπανδημικού ή πανδημικού εμβολίου κατά της ανθρώπινης γρίπης·

vii) τροποποιήσεις που αφορούν μεταβολή της περιόδου αναμονής για κτηνιατρικό φάρμακο·

viii) άλλες τροποποιήσεις τύπου ΙΙ οι οποίες στοχεύουν στην εφαρμογή αλλαγών στην απόφαση για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας λόγω σημαντικής ανησυχίας για τη δημόσια υγεία, την υγεία των ζώων ή το περιβάλλον, όταν πρόκειται για κτηνιατρικά φάρμακα.

Για άλλες τροποποιήσεις, η Επιτροπή τροποποιεί, εφόσον κρίνεται αναγκαίο, την απόφαση για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας το αργότερο εντός 12 μηνών.

Η (οι) εγκεκριμένη(-ες) μείζονος σημασίας τροποποίηση(-εις) τύπου ΙΙ που απαιτεί(-ούν) να τροποποιηθεί η απόφαση της Επιτροπής για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας εντός 2 μηνών μπορούν να εφαρμοστούν μόνον αφού ο κάτοχος ενημερωθεί σχετικά από την Επιτροπή. Όταν δεν απαιτείται τροποποίηση της απόφασης για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας εντός 2 μηνών ή όταν η (οι) εγκεκριμένη(-ες) τροποποίηση(-εις) δεν επηρεάζει(-ουν) τους όρους της απόφασης της Επιτροπής για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, η (οι) τροποποίηση(-εις) μπορούν να εφαρμοστούν μόλις ο κάτοχος ενημερωθεί από τον Οργανισμό ότι η γνωμάτευσή του είναι θετική.

Οι τροποποιήσεις που αφορούν ζητήματα ασφαλείας εφαρμόζονται εντός χρονικού πλαισίου που συμφωνείται μεταξύ της Επιτροπής και του κατόχου.

2.4. **Επεκτάσεις**

Στο παράρτημα Ι του κανονισμού για τις τροποποιήσεις περιέχεται κατάλογος των μεταβολών που θεωρούνται επεκτάσεις. Όπως καθορίζεται στο άρθρο 19 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, αυτές οι αιτήσεις αξιολογούνται σύμφωνα με την ίδια διαδικασία που ισχύει για τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας στην οποία αναφέρεται. Η επέκταση μπορεί είτε να χορηγηθεί ως νέα άδεια κυκλοφορίας είτε να συμπεριληφθεί στην αρχική άδεια κυκλοφορίας την οποία αφορά.

2.4.1. *Υποβολή αιτήσεων για επέκταση*

Οι αιτήσεις για επέκταση πρέπει να υποβάλλονται σε όλα τα οικεία κράτη μέλη, στην εθνική αρμόδια αρχή ή στον Οργανισμό (ανάλογα με την περίπτωση).

Οι κάτοχοι μπορούν να ομαδοποιούν σε μια ενιαία κοινοποίηση την υποβολή αρκετών επεκτάσεων, ή να ομαδοποιούν μία ή περισσότερες επεκτάσεις με μία ή περισσότερες λοιπές τροποποιήσεις που αφορούν την ίδια άδεια κυκλοφορίας, υπό την προϋπόθεση ότι αυτό αντιστοιχεί σε μία από τις περιπτώσεις που παρατίθενται στο παράρτημα ΙΙΙ του κανονισμού για τις τροποποιήσεις ή όταν αυτό έχει συμφωνηθεί ήδη με το κράτος μέλος αναφοράς, την εθνική αρμόδια αρχή ή τον Οργανισμό (ανάλογα με την περίπτωση). Ωστόσο, ο κανονισμός για τις τροποποιήσεις δεν προβλέπει συνεργασία όσον αφορά τις αιτήσεις για επέκταση.

Η αίτηση πρέπει να υποβάλλεται με την ακόλουθη μορφή, σύμφωνα με τους κατάλληλους τίτλους και την αρίθμηση του μορφοτύπου EU-CTD ή σύμφωνα με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6Β (κτηνιατρικά φάρμακα όταν δεν είναι διαθέσιμο το μορφότυπο EU-CTD):

— Συνοδευτική επιστολή.

— Το συμπληρωμένο έντυπο ΕΕ της αίτησης (που δημοσιεύεται στην ανακοίνωση προς τους αιτούντες).

— Δικαιολογητικά στοιχεία που αφορούν την προτεινόμενη επέκταση. Στο προσάρτημα IV του κεφαλαίου 1 του τόμου 2Α ή 6Α της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες παρέχονται κατευθυντήριες γραμμές για τις κατάλληλες συμπληρωματικές μελέτες που απαιτούνται για τις αιτήσεις επέκτασης.

— Πρέπει να προσκομίζεται πλήρως συμπληρωμένη η ενότητα 1 (μέρος 1 για τα κτηνιατρικά φάρμακα) με αιτιολόγηση στην περίπτωση που δεν παρέχονται στοιχεία ή έγγραφα που περιλαμβάνονται στα αντίστοιχα τμήματα της ενότητας 1 ή του μέρους 1.

— Επικαιροποίηση ή συμπλήρωμα των περιλήψεων για την ποιότητα, των μη κλινικών και κλινικών επισκοπήσεων (ή των εκθέσεων εμπειρογνωμόνων για κτηνιατρικά φάρμακα), ανάλογα με την περίπτωση. Όταν υποβάλλονται εκθέσεις μη κλινικών ή κλινικών μελετών, ακόμα και αν πρόκειται μόνον για μία, πρέπει να παρατίθεται στην ενότητα 2 η σχετική περίληψη/οι σχετικές περιλήψεις τους.

— Στην περίπτωση που η επέκταση επηρεάζει την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση ή το φύλλο οδηγιών: τις αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν με το κατάλληλο μορφότυπο.

Για αιτήσεις επέκτασης στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης, το κράτος μέλος αναφοράς πρέπει επιπλέον να λάβει τον κατάλογο των ημερομηνιών αποστολής, όπου αναφέρεται ο αριθμός διαδικασίας, τις ημερομηνίες αποστολής σε κάθε οικείο κράτος μέλος και την επιβεβαίωση ότι έχει καταβληθεί το αντίστοιχο τέλος όπως απαιτείται από τις οικείες αρμόδιες αρχές.

Για αιτήσεις επέκτασης στο πλαίσιο της αμιγώς εθνικής διαδικασίας, επιβεβαίωση ότι έχει καταβληθεί το αντίστοιχο τέλος όπως απαιτείται από την εθνική αρμόδια αρχή.

Για αιτήσεις επέκτασης στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας, το αντίστοιχο τέλος για την (τις) επέκταση(-εις), όπως προβλέπεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 297/95 του Συμβουλίου, πρέπει να καταβάλλεται σύμφωνα με τις χρηματοοικονομικές διαδικασίες του Οργανισμού.

2.4.2. *Αξιολόγηση της επέκτασης για την εθνική διαδικασία*

Αμέσως μετά την παραλαβή της στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης ή της αμιγώς εθνικής διαδικασίας, η αίτηση επέκτασης υποβάλλεται στην ίδια διαδικασία όπως και η αίτηση αρχικής άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με την οδηγία 2001/82/ΕΚ ή την οδηγία 2001/83/ΕΚ.

2.4.3. *Αξιολόγηση της επέκτασης για την κεντρική διαδικασία*

Αμέσως μετά την παραλαβή της αίτησης επέκτασης, ο Οργανισμός υποβάλλει την αίτηση στην ίδια διαδικασία με αυτή που προβλέπεται για τις αιτήσεις για αρχική άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

2.5. **Εμβόλια κατά της ανθρώπινης γρίπης**

Στο σημείο αυτό παρέχονται κατευθυντήριες γραμμές για την εφαρμογή των άρθρων 12, 13στ και 18 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις όσον αφορά την ετήσια επικαιροποίηση των αιτήσεων για εμβόλια κατά της γρίπης που προσβάλλει τον άνθρωπο.

Εξαιτίας των ιδιαιτεροτήτων που είναι εγγενείς στην παρασκευή εμβολίων κατά της γρίπης που προσβάλλει τον άνθρωπο, εφαρμόζεται μια ειδική «ταχεία» διαδικασία τροποποίησης για την ετήσια μεταβολή της δραστικής ουσίας για το σκοπό της ετήσιας επικαιροποίησης του εμβολίου κατά της γρίπης που προσβάλλει τον άνθρωπο, ούτως ώστε να υλοποιηθεί η σύσταση της ΕΕ όσον αφορά τη σύνθεση του εμβολίου με στελέχη του ιού της γρίπης που προσβάλλει τον άνθρωπο για το επόμενο έτος. Επιπλέον, προβλέπεται μια ειδική επείγουσα διαδικασία στο άρθρο 21 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις για περιπτώσεις πανδημίας.

Οποιαδήποτε άλλη τροποποίηση στα εμβόλια κατά της γρίπης που προσβάλλει τον άνθρωπο ακολουθεί τις διαδικασίες τροποποίησης που προβλέπονται σε άλλα τμήματα των παρουσών κατευθυντήριων γραμμών.

Η «ταχεία» διαδικασία αποτελείται από δύο στάδια. Το πρώτο στάδιο αφορά την αξιολόγηση των διοικητικών στοιχείων και των στοιχείων ποιότητας (περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, επισήμανση και φύλλο οδηγιών, καθώς και τη χημική, φαρμακευτική και βιολογική τεκμηρίωση). Το δεύτερο στάδιο αφορά την αξιολόγηση πρόσθετων στοιχείων, όταν αυτό κρίνεται αναγκαίο.

Συνιστάται στους κατόχους άδειας κυκλοφορίας να συζητούν σχετικά με τις αιτήσεις ετήσιας επικαιροποίησης εκ των προτέρων με το κράτος μέλος αναφοράς, την εθνική αρμόδια αρχή ή τον Οργανισμό.

2.5.1. *Υποβολή τροποποιήσεων για την ετήσια επικαιροποίηση των αιτήσεων για τα εμβόλια κατά της ανθρώπινης γρίπης*

Οι τροποποιήσεις που αφορούν τις μεταβολές της δραστικής ουσίας για την ετήσια επικαιροποίηση των αιτήσεων για τα εμβόλια της ανθρώπινης γρίπης πρέπει να υποβάλλονται στο κράτος μέλος αναφοράς και σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, στην εθνική αρμόδια επιτροπή ή στον Οργανισμό (ανάλογα με την περίπτωση).

Η αίτηση πρέπει να υποβάλλεται σύμφωνα με τους κατάλληλους τίτλους και την αρίθμηση του εντύπου EU-CTD:

— Συνοδευτική επιστολή.

— Το συμπληρωμένο έντυπο ΕΕ της αίτησης (που δημοσιεύεται στην ανακοίνωση προς τους αιτούντες).

— Επικαιροποίηση ή συμπλήρωμα των περιλήψεων για την ποιότητα και των μη κλινικών και των κλινικών επισκοπήσεων, ανάλογα με την περίπτωση. Όταν υποβάλλονται εκθέσεις μη κλινικών ή κλινικών μελετών, ακόμα και αν πρόκειται μόνον για μία, πρέπει να παρατίθεται(-ενται) στην ενότητα 2 η σχετική περίληψη/οι σχετικές περιλήψεις τους.

— Δικαιολογητικά στοιχεία που αφορούν την (τις) προτεινόμενη(-ες) τροποποίηση(-εις).

— Τις αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν με το κατάλληλο μορφότυπο.

Στην περίπτωση αιτήσεων για την ετήσια επικαιροποίηση των εμβολίων κατά της ανθρώπινης γρίπης στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης, το κράτος μέλος αναφοράς πρέπει επιπλέον να λάβει τον κατάλογο των ημερομηνιών αποστολής, όπου αναφέρεται ο αριθμός διαδικασίας, τις ημερομηνίες αποστολής σε κάθε οικείο κράτος μέλος και την επιβεβαίωση ότι έχει καταβληθεί το αντίστοιχο τέλος όπως απαιτείται από τις οικείες αρμόδιες αρχές.

Στην περίπτωση αιτήσεων για την ετήσια επικαιροποίηση των εμβολίων κατά της ανθρώπινης γρίπης που υποβάλλονται στο πλαίσιο της αμιγώς εθνικής διαδικασίας, επιβεβαίωση ότι έχει καταβληθεί το αντίστοιχο τέλος όπως απαιτείται από την εθνική αρμόδια αρχή.

Στην περίπτωση αιτήσεων για την ετήσια επικαιροποίηση των εμβολίων κατά της γρίπης που προσβάλλει τον άνθρωπο που υποβάλλονται στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας, το αντίστοιχο τέλος για την τροποποίηση, όπως προβλέπεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 297/95 του Συμβουλίου, πρέπει να καταβάλλεται σύμφωνα με τις χρηματοοικονομικές διαδικασίες του Οργανισμού.

2.5.2. *Αξιολόγηση των τροποποιήσεων για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης*

Αμέσως μετά την παραλαβή της αίτησης για ετήσια επικαιροποίηση, το κράτος μέλος αναφοράς επεξεργάζεται την αίτηση ως εξής:

Το κράτος μέλος αναφοράς επιβεβαιώνει, εντός 7 ημερών, την παραλαβή έγκυρης αίτησης και ενημερώνει τον κάτοχο και τα οικεία κράτη μέλη για την έναρξη της διαδικασίας.

Το κράτος μέλος αναφοράς συντάσσει έκθεση αξιολόγησης και απόφαση σχετικά με την αίτηση. Προς τον σκοπό αυτόν, το κράτος μέλος αναφοράς εξετάζει πρώτα τα διοικητικά στοιχεία και τα στοιχεία ποιότητας. Καθώς το κράτος μέλος αναφοράς πρέπει να αποστείλει την αξιολόγηση και το σχέδιο απόφασης εντός μέγιστης προθεσμίας 45 ημερών όπως προβλέπεται στον κανονισμό, αναμένεται ότι, για να υπάρξει επαρκής χρόνος για την αξιολόγηση των πρόσθετων στοιχείων (ειδικότερα, κλινικά στοιχεία και στοιχεία σχετικά με τη σταθερότητα) όταν κρίνεται αναγκαίο, το κράτος μέλος αναφοράς θα ολοκληρώσει στις περισσότερες περιπτώσεις την αξιολόγηση των διοικητικών στοιχείων και των στοιχείων ποιότητας εντός 30 ημερών από την παραλαβή της έγκυρης αίτησης.

Το κράτος μέλος αναφοράς μπορεί να ζητήσει από τον κάτοχο να υποβάλει πρόσθετες πληροφορίες (ειδικότερα, κλινικά στοιχεία και στοιχεία σχετικά με τη σταθερότητα)· στην περίπτωση αυτήν, ενημερώνει τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη. Όταν αποστέλλεται αίτημα παροχής πρόσθετων πληροφοριών στον κάτοχο, η προθεσμία των 45 ημερών σταματά να τρέχει μέχρι να υποβάλει ο κάτοχος τις ζητηθείσες πληροφορίες.

Το κράτος μέλος αναφοράς διαβιβάζει την έκθεση αξιολόγησης και το σχέδιο απόφασής του στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη. Εντός 12 ημερών από την ημερομηνία παραλαβής, τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη εκδίδουν απόφαση και ενημερώνουν τον κάτοχο και το κράτος μέλος αναφοράς σχετικά.

2.5.3. *Αξιολόγηση των τροποποιήσεων για την αμιγώς εθνική διαδικασία*

Αμέσως μετά την παραλαβή της αίτησης για ετήσια τροποποίηση που αφορά εμβόλια κατά της ανθρώπινης γρίπης, η εθνική αρμόδια αρχή επεξεργάζεται την αίτηση ως εξής:

Η εθνική αρμόδια αρχή επιβεβαιώνει την παραλαβή έγκυρης αίτησης για ετήσια τροποποίηση του εμβολίου κατά της ανθρώπινης γρίπης και ενημερώνει σχετικά τον κάτοχο.

Εντός της περιόδου αξιολόγησης, η εθνική αρμόδια αρχή μπορεί να αποστείλει στον κάτοχο αίτημα για συμπληρωματικές πληροφορίες (ειδικότερα, κλινικά στοιχεία και στοιχεία σχετικά με τη σταθερότητα) σε αυτήν την περίπτωση, η προθεσμία των 45 ημερών σταματά να τρέχει μέχρι να υποβάλει ο κάτοχος τις απαιτούμενες πληροφορίες.

Εντός 45 ημερών από την παραλαβή έγκυρης αίτησης, η εθνική αρμόδια αρχή οριστικοποιεί την αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένης της απόφασής της σχετικά με την αίτηση, και ενημερώνει τον κάτοχο για την έγκριση ή την απόρριψη της (των) τροποποίησης(-εων) (καθώς και για τους λόγους στους οποίους οφείλεται τυχόν αρνητικό αποτέλεσμα).

2.5.4. *Αξιολόγηση των τροποποιήσεων στην κεντρική διαδικασία*

Αμέσως μετά την παραλαβή της αίτησης για ετήσια τροποποίηση εμβολίων της ανθρώπινης γρίπης, ο Οργανισμός επεξεργάζεται την αίτηση ως εξής:

Ο Οργανισμός επιβεβαιώνει, εντός 7 ημερών, την παραλαβή έγκυρης αίτησης για ετήσια τροποποίηση του εμβολίου της ανθρώπινης γρίπης και ενημερώνει τον κάτοχο για την έναρξη της διαδικασίας.

Η επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση έχει στη διάθεσή της μέγιστο διάστημα 55 ημερών από την έναρξη της διαδικασίας για να αξιολογήσει την αίτηση. Η επιτροπή μπορεί να ζητήσει από τον κάτοχο να υποβάλει πρόσθετες πληροφορίες (ειδικότερα, κλινικά στοιχεία και στοιχεία σχετικά με τη σταθερότητα)· σε αυτήν την περίπτωση, η προθεσμία των 55 ημερών σταματά να τρέχει μέχρι να υποβάλει ο κάτοχος τις ζητηθείσες πληροφορίες.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή, κατά περίπτωση και με βάση την τελική γνωμάτευση της επιτροπής, τροποποιεί την απόφαση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας και επικαιροποιεί το κοινοτικό μητρώο φαρμάκων.

2.6. **Επείγοντες περιορισμοί ασφαλείας**

Στο άρθρο 22 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις προβλέπεται ότι, στην περίπτωση που υπάρχει κίνδυνος για τη δημόσια υγεία από φάρμακα για ανθρώπινη χρήση ή στην περίπτωση που υπάρχει κίνδυνος για την υγεία του ανθρώπου ή των ζώων ή για το περιβάλλον από κτηνιατρικά φάρμακα, ο κάτοχος μπορεί να λαμβάνει «επείγοντες περιορισμούς ασφαλείας».

Οι επείγοντες περιορισμοί ασφαλείας αφορούν την (τις) προσωρινή(-ές) μεταβολή(-ές) των όρων της άδειας κυκλοφορίας λόγω νέων στοιχείων που αφορούν την ασφαλή χρήση του φαρμάκου. Αυτές οι επείγουσες μεταβολές πρέπει να ενσωματωθούν στη συνέχεια, με την αντίστοιχη τροποποίηση, στην άδεια κυκλοφορίας.

Ο κάτοχος πρέπει να κοινοποιήσει αμέσως σε όλα τα οικεία κράτη μέλη, στην εθνική αρμόδια αρχή ή στον Οργανισμό (ανάλογα με την περίπτωση) τους περιορισμούς που πρόκειται να εφαρμοστούν.

Εάν δεν διατυπωθούν αντιρρήσεις από την αρμόδια αρχή ή τον Οργανισμό (για φάρμακα που εγκρίνονται σε κεντρικό επίπεδο) εντός 24 ωρών από την παραλαβή των πληροφοριών αυτών, θεωρείται ότι οι επείγοντες περιορισμοί ασφαλείας γίνονται δεκτοί. Πρέπει να εφαρμοστούν εντός της προθεσμίας που συμφωνείται μεταξύ του κράτους μέλους αναφοράς, της εθνικής αρμόδιας αρχής ή του Οργανισμού (ανάλογα με την περίπτωση) και του κατόχου.

Επείγοντες περιορισμοί ασφαλείας είναι επίσης δυνατόν να εφαρμόζονται από την Επιτροπή (για φάρμακα που εγκρίνονται σε κεντρικό επίπεδο) ή από τις εθνικές αρμόδιες αρχές (για φάρμακα που εγκρίνονται σε εθνικό επίπεδο), εάν υπάρχει ενδεχόμενο κινδύνου για τη δημόσια υγεία στην περίπτωση φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση ή εάν υπάρχει ενδεχόμενο κινδύνου για την υγεία των ανθρώπων ή των ζώων στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων.

Η αντίστοιχη αίτηση τροποποίησης η οποία λαμβάνει υπόψη τους επείγοντες περιορισμούς ασφαλείας (είτε αυτοί ζητούνται από τον κάτοχο είτε επιβάλλονται από την Επιτροπή ή τις εθνικές αρμόδιες αρχές) πρέπει να υποβάλλεται από τον κάτοχο το συντομότερο δυνατόν εντός 15 ημερών.

2.7. **Δήλωση συμμόρφωσης δυνάμει του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα**

Ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 12ης Δεκεμβρίου 2006, για τα παιδιατρικά φάρμακα και για την τροποποίηση του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 1768/92, της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 [1] («κανονισμός για τα παιδιατρικά φάρμακα») προβλέπει ανταμοιβές:

— Βάσει του άρθρου 36 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006, ο κάτοχος διπλώματος ευρεσιτεχνίας ή συμπληρωματικού πιστοποιητικού προστασίας δικαιούται εξάμηνη παράταση της περιόδου που αναφέρεται στο άρθρο 13 παράγραφοι 1 και 2 του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 1768/92 του Συμβουλίου [2] [νυν κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 469/2009] υπό ορισμένες προϋποθέσεις, στις οποίες περιλαμβάνεται η προσθήκη στην άδεια κυκλοφορίας της δήλωσης που αναφέρεται στο άρθρο 28 παράγραφος 3 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα («δήλωση συμμόρφωσης»).

— Βάσει του άρθρου 37 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας ορφανού φαρμάκου δικαιούται παράταση της δεκαετούς περιόδου που αναφέρεται στο άρθρο 8 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000 σε δώδεκα έτη υπό ορισμένες προϋποθέσεις, στις οποίες περιλαμβάνεται η προσθήκη της δήλωσης συμμόρφωσης στην άδεια κυκλοφορίας.

Επομένως, για να επωφεληθεί ένας κάτοχος από τις ανταμοιβές που προβλέπονται στα άρθρα 36 και 37 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, μπορεί να απαιτηθεί τροποποίηση για να προστεθεί η δήλωση συμμόρφωσης στην άδεια κυκλοφορίας.

Το άρθρο 23α του κανονισμού για τις τροποποιήσεις απλοποιεί τη διαδικασία για την προσθήκη της δήλωσης συμμόρφωσης στην άδεια κυκλοφορίας ώστε να είναι δυνατή η αξιοποίηση των ανταμοιβών που προβλέπονται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 το συντομότερο δυνατό μετά την εκπλήρωση των προϋποθέσεων που τίθενται στον κανονισμό για τα παιδιατρικά φάρμακα. Συγκεκριμένα, για να συμπεριλάβουν τη δήλωση συμμόρφωσης, οι κάτοχοι πρέπει να υποβάλουν αίτημα τροποποίησης στην οικεία αρχή. Αφού επιβεβαιωθεί ότι πληρούνται όλες οι σχετικές προϋποθέσεις, η οικεία αρχή συμπεριλαμβάνει τη δήλωση συμμόρφωσης στον τεχνικό φάκελο της άδειας κυκλοφορίας.

Για λόγους ασφαλείας δικαίου, η οικεία αρχή επιβεβαιώνει στον κάτοχο ότι η δήλωση συμμόρφωσης συμπεριλήφθηκε στον τεχνικό φάκελο εντός 30 ημερών μετά την ολοκλήρωση της σχετικής αξιολόγησης. Στην περίπτωση αδειών κυκλοφορίας που χορηγούνται στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας, η επιβεβαίωση ότι η δήλωση συμμόρφωσης συμπεριλήφθηκε στην άδεια κυκλοφορίας θα παρέχεται από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων.

3. **ΔΙΑΔΙΚΑΣΤΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ**

Το άρθρο 20 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις επιτρέπει σε έναν κάτοχο να υποβάλει σε μία αίτηση την ίδια τροποποίηση τύπου ΙΒ, την ίδια τροποποίηση τύπου ΙΙ ή την ίδια ομάδα τροποποιήσεων που αντιστοιχούν σε μία από τις περιπτώσεις που παρατίθενται στο παράρτημα ΙΙΙ του κανονισμού ή έχουν συμφωνηθεί με το κράτος μέλος αναφοράς, την εθνική αρμόδια αρχή ή τον Οργανισμό (ανάλογα με την περίπτωση)· η αίτηση αυτή δεν περιέχει καμία επέκταση που επηρεάζει:

i) περισσότερες από μία άδειες κυκλοφορίας του ίδιου κατόχου που έχουν χορηγηθεί με αμιγώς εθνική διαδικασία σε περισσότερα από ένα κράτη μέλη, ή

ii) περισσότερες από μία άδειες κυκλοφορίας του ίδιου κατόχου που έχουν χορηγηθεί με διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης, ή

iii) περισσότερες από μία άδειες κυκλοφορίας του ίδιου κατόχου που έχουν χορηγηθεί με κεντρική διαδικασία, ή

iv) μία ή περισσότερες άδεια(-ες) κυκλοφορίας που έχει (έχουν) χορηγηθεί με αμιγώς εθνική διαδικασία και μία ή περισσότερες άδεια(-ες) κυκλοφορίας που έχει (έχουν) χορηγηθεί με κεντρική διαδικασία και ανήκουν στον ίδιο κάτοχο, ή

v) μία ή περισσότερες άδεια(-ες) κυκλοφορίας που έχει (έχουν) χορηγηθεί με αμιγώς εθνική διαδικασία και μία ή περισσότερες άδεια(-ες) κυκλοφορίας που έχει (έχουν) χορηγηθεί με διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και ανήκουν στον ίδιο κάτοχο, ή

vi) μία ή περισσότερες άδεια(-ες) κυκλοφορίας που έχει (έχουν) χορηγηθεί με διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και μία ή περισσότερες άδεια(-ες) κυκλοφορίας που έχει (έχουν) χορηγηθεί με κεντρική διαδικασία και ανήκουν στον ίδιο κάτοχο, ή

vii) μία ή περισσότερες άδεια(-ες) κυκλοφορίας που έχει (έχουν) χορηγηθεί με αμιγώς εθνική διαδικασία, μία ή περισσότερες άδεια(-ες) κυκλοφορίας που έχει (έχουν) χορηγηθεί με διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και μία ή περισσότερες άδεια(-ες) κυκλοφορίας που έχει (έχουν) χορηγηθεί με κεντρική διαδικασία και ανήκουν στον ίδιο κάτοχο.

Για να αποφευχθεί η αλληλοεπικάλυψη εργασιών κατά την αξιολόγηση των τροποποιήσεων, θα πρέπει να εφαρμοστεί μια διαδικασία συνεργασίας, στο πλαίσιο της οποίας μία αρχή (η «αρχή αναφοράς»), η οποία θα επιλέγεται μεταξύ των αρμόδιων αρχών των κρατών μελών και του Οργανισμού, εξετάζει την τροποποίηση εξ ονόματος των υπόλοιπων ενδιαφερόμενων αρχών.

Στις περιπτώσεις που έχει εγκριθεί τουλάχιστον μία από τις υπό εξέταση άδειες κυκλοφορίας μέσω της κεντρικής διαδικασίας, η αρχή αναφοράς θα είναι ο Οργανισμός (τμήμα 3.4). Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις, η εθνική αρμόδια αρχή, την οποία επιλέγει η ομάδα συντονισμού, λαμβάνοντας υπόψη τη σύσταση του κατόχου, θα λειτουργεί ως αρχή αναφοράς (τμήμα 3.2).

Για να διευκολυνθεί ο σχεδιασμός της διαδικασίας, οι κάτοχοι ενθαρρύνονται να ενημερώνουν τον Οργανισμό ή την ομάδα συντονισμού και την προτεινόμενη αρχή αναφοράς πριν από την υποβολή τροποποίησης ή ομάδας τροποποιήσεων που υπόκεινται στη διαδικασία συνεργασίας.

[1] ΕΕ L 378 της 27.12.2006, σ. 1.
[2] Από τις 6 Ιουλίου 2009, ο συγκεκριμένος κανονισμός αντικαταστάθηκε από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 469/2009.

Για να είναι επωφελής η διαδικασία συνεργασίας, είναι απαραίτητο η (οι) ίδια(-ες) μεταβολή(-ες) να εφαρμόζεται σε διαφορετικά υπό εξέταση φάρμακα, για τα οποία δεν υπάρχει ανάγκη (ή υπάρχει περιορισμένη ανάγκη) για αξιολόγηση του δυνητικού αντικτύπου για τα συγκεκριμένα φάρμακα. Συνεπώς, όταν για την (τις) ίδια(-ες) μεταβολή(-ες) διαφορετικών αδειών κυκλοφορίας απαιτείται η υποβολή χωριστών συνόλων δικαιολογητικών στοιχείων για συγκεκριμένα υπό εξέταση φάρμακα ή χωριστή αξιολόγηση για κάθε συγκεκριμένο φάρμακο, οι μεταβολές αυτές δεν μπορούν να επωφεληθούν από τη διαδικασία συνεργασίας.

3.1. **Υποβολή αίτησης τροποποίησης(-εων) στο πλαίσιο της διαδικασίας συνεργασίας**

Μια τροποποίηση ή μια ομάδα τροποποιήσεων που υπόκεινται στη διαδικασία συνεργασίας πρέπει να υποβάλλεται όπως εξηγείται στα τμήματα 2.2-2.3 ανωτέρω και πρέπει να διαβιβάζεται ως ένα ενιαίο πακέτο που καλύπτει όλες τις τροποποιήσεις για όλα τα φάρμακα. Αυτό πρέπει να περιλαμβάνει μια κοινή συνοδευτική επιστολή και ένα κοινό έντυπο αίτησης, μαζί με χωριστή υποστηρικτική τεκμηρίωση για κάθε υπό εξέταση φάρμακο και αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν (κατά περίπτωση) για κάθε υπό εξέταση φάρμακο. Κατά τον τρόπο αυτόν θα επιτρέπεται στον Οργανισμό και τις εθνικές αρμόδιες αρχές να ενημερώνουν τον φάκελο κάθε άδειας κυκλοφορίας που περιλαμβάνεται στη διαδικασία συνεργασίας με τις αντίστοιχες τροποποιημένες ή νέες πληροφορίες.

Η αίτηση συνεργασίας πρέπει να υποβάλλεται σε όλες τις αρμόδιες αρχές, δηλαδή σε όλα τα κράτη μέλη όπου έχουν εγκριθεί τα υπό εξέταση προϊόντα και στον Οργανισμό (για την κεντρική διαδικασία).

3.2. **Αξιολόγηση της συνεργασίας που δεν αφορά φάρμακα εγκεκριμένα στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας**

Όταν ο κάτοχος ενημερώνει την ομάδα συντονισμού σχετικά με επικείμενη διαδικασία συνεργασίας η οποία δεν επηρεάζει καμία άδεια κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί μέσω κεντρικής διαδικασίας, η ομάδα συντονισμού αποφασίζει, κατά την επόμενη συνεδρίαση, την αρχή αναφοράς, λαμβάνοντας υπόψη την πρόταση του κατόχου και, κατά περίπτωση, σύμφωνα με το άρθρο 20 παράγραφος 3 τρίτο εδάφιο του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, μια άλλη αρμόδια αρχή να επικουρήσει την αρχή αναφοράς. Ο κάτοχος ενημερώνεται από την ομάδα συντονισμού για την απόφαση σχετικά με το ποια εθνική αρμόδια αρχή θα οριστεί ως αρχή αναφοράς.

Αμέσως μετά την παραλαβή της αίτησης για συνεργασία, η αρχή αναφοράς επεξεργάζεται την αίτηση ως εξής:

Η αρχή αναφοράς επιβεβαιώνει την παραλαβή έγκυρης αίτησης συνεργασίας. Αμέσως μετά την επιβεβαίωση της παραλαβής έγκυρης αίτησης, η αρχή αναφοράς κινεί τη διαδικασία. Ο κάτοχος και τα οικεία κράτη μέλη ενημερώνονται για το χρονοδιάγραμμα κατά την έναρξη της διαδικασίας.

Κατά γενικό κανόνα, οι διαδικασίες συνεργασίας υπόκεινται σε περίοδο αξιολόγησης 60 ημερών ή σε περίοδο αξιολόγησης 90 ημερών για τις τροποποιήσεις που παρατίθενται στο μέρος 2 του παραρτήματος V του κανονισμού για τις τροποποιήσεις. Ωστόσο, η περίοδος αυτή μπορεί να μειωθεί από την αρχή αναφοράς λαμβάνοντας υπόψη τον επείγοντα χαρακτήρα της υπόθεσης, ιδιαίτερα για θέματα ασφαλείας, ή μπορεί να παραταθεί σε 90 ημέρες για τροποποιήσεις που παρατίθενται στο μέρος 1 του παραρτήματος V ή για ομαδοποιήσεις τροποποιήσεων σύμφωνα με το άρθρο 7 παράγραφος 2 στοιχείο γ) ή το άρθρο 13δ παράγραφος 2 στοιχείο γ) του κανονισμού για τις τροποποιήσεις.

Η αρχή αναφοράς συντάσσει γνωμάτευση σύμφωνα με το κοινοποιηθέν χρονοδιάγραμμα και το διαβιβάζει στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη για σχόλια, καθώς και στον κάτοχο για ενημέρωση. Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη αποστέλλουν τα σχόλιά τους εντός των προθεσμιών που ορίζονται στο χρονοδιάγραμμα.

Εντός της περιόδου αξιολόγησης, το κράτος μέλος αναφοράς μπορεί να ζητήσει από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας να παράσχει συμπληρωματικά στοιχεία. Η αίτηση για συμπληρωματικά στοιχεία αποστέλλεται στον κάτοχο μαζί με χρονοδιάγραμμα όπου θα αναφέρεται η ημερομηνία έως την οποία ο κάτοχος πρέπει να υποβάλει τα στοιχεία που ζητούνται και, ενδεχομένως, η παράταση της περιόδου αξιολόγησης. Κατά κανόνα, η αναστολή διαρκεί έναν μήνα. Για αναστολή μεγαλύτερης διάρκειας ο κάτοχος πρέπει να αποστείλει αιτιολογημένη αίτηση στο κράτος μέλος αναφοράς προς έγκριση.

Η διαδικασία αναστέλλεται έως την παραλαβή των συμπληρωματικών στοιχείων. Η αξιολόγηση των απαντήσεων μπορεί να διαρκέσει έως και 30 ή 60 ημέρες ανάλογα με την πολυπλοκότητα και τον όγκο των στοιχείων που ζητούνται από τον κάτοχο.

Αφού παραλάβει την απάντηση του κατόχου, το κράτος μέλος αναφοράς οριστικοποιεί το σχέδιο γνωμάτευσης και το διαβιβάζει στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη για σχόλια, καθώς και στον κάτοχο για ενημέρωση.

3.3. **Αποτέλεσμα της αξιολόγησης της συνεργασίας που δεν αφορά φάρμακα εγκεκριμένα στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας**

Έως το τέλος της περιόδου αξιολόγησης, η αρχή αναφοράς εκδίδει τη γνωμάτευσή της σχετικά με την αίτηση και ενημερώνει τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και τον κάτοχο.

Εάν η γνωμάτευση είναι θετική, ο κατάλογος των τροποποιήσεων που δεν έγιναν δεκτές πρέπει να επισυνάπτονται στη γνωμάτευση (εάν έχει εφαρμογή). Τροποποιήσεις ενδεχομένως να κρίνεται ότι μπορούν να γίνουν δεκτές μόνο για ορισμένα από τα υπό εξέταση προϊόντα. Εάν η γνωμάτευση είναι αρνητική, πρέπει να εξηγούνται οι λόγοι στους οποίους οφείλεται το αρνητικό αποτέλεσμα.

Εντός 30 ημερών από την παραλαβή της γνωμάτευσης, τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη αναγνωρίζουν τη γνωμάτευση και ενημερώνουν ανάλογα το κράτος μέλος αναφοράς, εκτός εάν εντοπιστεί δυνητικός σοβαρός κίνδυνος για τη δημόσια υγεία ή δυνητικός σοβαρός κίνδυνος για την υγεία του ανθρώπου ή των ζώων ή για το περιβάλλον (στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων) ο οποίος εμποδίζει ένα κράτος μέλος να αναγνωρίσει τη γνωμάτευση του κράτους μέλους αναφοράς. Το κράτος μέλος το οποίο, εντός 30 ημερών από την παραλαβή της γνωμάτευσης του κράτους μέλους αναφοράς, εντοπίζει δυνητικό σοβαρό κίνδυνο αυτού του είδους πρέπει να ενημερώσει το κράτος μέλος αναφοράς και να εκθέσει λεπτομερώς τους λόγους στους οποίους βασίζει τη θέση του.

Η αρχή αναφοράς θα παραπέμψει την αίτηση στην ομάδα συντονισμού για την εφαρμογή του άρθρου 33 παράγραφοι 3, 4 και 5 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ ή του άρθρου 29 παράγραφοι 3, 4 και 5 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ όσον αφορά το αντικείμενο της διαφωνίας και θα ενημερώσει τον κάτοχο και τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη αναλόγως. Ο κάτοχος δεν δικαιούται να κινήσει διαδικασία προσφυγής.

Όταν γίνεται προσφυγή στην ομάδα συντονισμού, η διαδικασία που αφορά την απόφαση σχετικά με την αίτηση συνεργασίας αναστέλλεται μέχρι να εγκριθεί απόφαση σχετικά με τη διαδικασία προσφυγής (συμπεριλαμβανομένης, κατά περίπτωση, της προσφυγής στην επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση βάσει των άρθρων 32 έως 34 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ ή στην επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων σύμφωνα με τα άρθρα 36 έως 38 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ).

Αφού ανακοινωθεί θετική γνωμάτευση σχετικά με τις τροποποιήσεις με μεταβολές στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, στην επισήμανση ή στο φύλλο οδηγιών, ο κάτοχος υποβάλλει, εντός 7 ημερών, τις μεταφράσεις των κειμένων που περιέχουν τις πληροφορίες για το προϊόν σε όλα τα οικεία κράτη μέλη.

Εντός 30 ημερών από την έγκριση της γνωμάτευσης ή, εφόσον έχει κινηθεί διαδικασία προσφυγής, από την κοινοποίηση της συμφωνίας της ομάδας συντονισμού ή από την απόφαση της Επιτροπής (ανάλογα με την περίπτωση), τα οικεία κράτη μέλη τροποποιούν την (τις) άδεια(-ες) κυκλοφορίας αναλόγως, υπό την προϋπόθεση ότι τους έχουν υποβληθεί τα απαραίτητα έγγραφα για την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας.

Η (οι) τροποποίηση(-εις) τύπου ΙΒ που εγκρίνονται με τη διαδικασία συνεργασίας είναι δυνατόν να εφαρμοστεί(-ούν) αμέσως μετά την παραλαβή της θετικής γνωμάτευσης της αρχής αναφοράς.

Η (οι) τροποποίηση(-εις) τύπου ΙΙ [συμπεριλαμβανομένων αυτών που περιέχουν ομαδοποιημένες ήσσονος σημασίας τροποποίηση(-εις) τύπου ΙΒ] που εγκρίνονται με τη διαδικασία συνεργασίας είναι δυνατόν να εφαρμοστεί(-ούν) εντός 30 ημερών από την παραλαβή της θετικής γνωμάτευσης της αρχής αναφοράς, υπό την προϋπόθεση ότι τα απαραίτητα έγγραφα για την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας έχουν υποβληθεί στα οικεία κράτη μέλη. Στις περιπτώσεις που η αίτηση αποτελεί αντικείμενο παραπομπής, η (οι) τροποποίηση(-εις) δεν πρέπει να εφαρμόζονται έως ότου ολοκληρωθεί η διαδικασία προσφυγής και η (οι) τροποποίηση(-εις) γίνει (γίνουν) αποδεκτή(-ές).

Οι τροποποιήσεις που αφορούν ζητήματα ασφαλείας πρέπει να υλοποιούνται εντός χρονικού πλαισίου που συμφωνείται μεταξύ του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και της αρχής αναφοράς.

3.4. **Αξιολόγηση της συνεργασίας που αφορά φάρμακα εγκεκριμένα στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας**

Αμέσως μετά την παραλαβή της αίτησης για συνεργασία που επηρεάζει τουλάχιστον μία κεντρική άδεια κυκλοφορίας, ο Οργανισμός επεξεργάζεται την αίτηση ως εξής:

Ο Οργανισμός επιβεβαιώνει την παραλαβή έγκυρης αίτησης συνεργασίας. Αμέσως μετά την επιβεβαίωση της παραλαβής έγκυρης αίτησης, ο Οργανισμός κινεί τη διαδικασία. Ο κάτοχος ενημερώνεται για το εγκριθέν χρονοδιάγραμμα κατά την έναρξη της διαδικασίας.

Ο Οργανισμός ορίζει εισηγητή (και σε ορισμένες περιπτώσεις και συνεισηγητή) ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη διαδικασία αξιολόγησης.

Εν γένει, οι διαδικασίες συνεργασίας ακολουθούν χρονοδιάγραμμα αξιολόγησης 60 ημερών ή χρονοδιάγραμμα αξιολόγησης 90 ημερών για τις τροποποιήσεις που παρατίθενται στο μέρος 2 του παραρτήματος V του κανονισμού για τις τροποποιήσεις. Ωστόσο, η περίοδος αυτή μπορεί να μειωθεί από την αρχή αναφοράς λαμβάνοντας υπόψη τον επείγοντα χαρακτήρα της υπόθεσης, ιδιαίτερα για θέματα ασφαλείας, ή μπορεί να παραταθεί σε 90 ημέρες για τροποποιήσεις που παρατίθενται στο μέρος Ι του παραρτήματος V ή για ομαδοποιήσεις τροποποιήσεων σύμφωνα με το άρθρο 7 παράγραφος 2 στοιχείο γ) ή το άρθρο 13δ παράγραφος 2 στοιχείο γ).

Εντός της περιόδου αξιολόγησης, η επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση ή η επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων μπορούν να ζητήσουν συμπληρωματικά στοιχεία. Το αίτημα για συμπληρωματικά στοιχεία ή μεταγενέστερο αίτημα αποστέλλεται στον κάτοχο μαζί με το χρονοδιάγραμμα όπου θα αναφέρεται η ημερομηνία έως την οποία ο κάτοχος θα πρέπει να υποβάλει τα στοιχεία που ζητούνται και, ενδεχομένως, η παράταση της περιόδου αξιολόγησης.

Η διαδικασία αναστέλλεται έως την παραλαβή των συμπληρωματικών στοιχείων. Κατά κανόνα, η αναστολή διαρκεί έως και 1 μήνα. Για αναστολή μεγαλύτερη από 1 μήνα, ο κάτοχος πρέπει να αποστείλει αιτιολογημένο αίτημα στον Οργανισμό προς έγκριση από την επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση ή από την επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων.

Για κάθε συνακόλουθο αίτημα παροχής συμπληρωματικών πληροφοριών, εφαρμόζεται κατά κανόνα επιπλέον αναστολή διάρκειας έως και ενός μήνα. Είναι δυνατόν να εφαρμοστεί μέγιστη αναστολή 2 μηνών, εάν αυτό αιτιολογείται.

Η αξιολόγηση των απαντήσεων από την επιτροπή μπορεί να διαρκέσει έως και 30 ή 60 ημέρες ανάλογα με την πολυπλοκότητα και τον όγκο των στοιχείων που ζητούνται από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

Είναι δυνατόν να δοθεί προφορική εξήγηση στην επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση ή στην επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων, κατόπιν αιτήματος της αντίστοιχης επιτροπής ή του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας, εφόσον κρίνεται σκόπιμο.

3.5. **Αποτέλεσμα της αξιολόγησης της συνεργασίας που αφορά φάρμακα εγκεκριμένα στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας**

Έως το τέλος της περιόδου αξιολόγησης, ο Οργανισμός εγκρίνει γνωμάτευση σχετικά με την αίτηση, καθώς και την έκθεση αξιολόγησης. Ο Οργανισμός ενημερώνει τον κάτοχο και τα οικεία κράτη μέλη (κατά περίπτωση). Εάν διαφωνούν με τη γνωμάτευση, οι κάτοχοι μπορούν να ζητήσουν την επανεξέτασή της σύμφωνα με τη διαδικασία που καθορίζεται στο άρθρο 9 παράγραφος 2 και το άρθρο 34 παράγραφος 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

Όταν η γνωμάτευση του Οργανισμού είναι θετική και η (οι) τροποποίηση(-εις) επηρεάζει(-ουν) τους όρους της (των) απόφασης(-εων) της Επιτροπής για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, ο Οργανισμός διαβιβάζει στην Επιτροπή τη γνωμάτευσή του και τους λόγους που τον οδήγησαν στη γνωμάτευση αυτή, καθώς και τα απαραίτητα έγγραφα για την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας.

Εάν ο Οργανισμός κρίνει ότι ορισμένες τροποποιήσεις δεν μπορούν να γίνουν δεκτές, ο κατάλογος των τροποποιήσεων αυτών πρέπει να επισυνάπτεται στη γνωμάτευση. Τροποποιήσεις ενδεχομένως να κρίνεται ότι μπορούν να γίνουν δεκτές μόνο για ορισμένα από τα υπό εξέταση προϊόντα.

Αμέσως μετά την παραλαβή θετικής γνωμάτευσης από τα οικεία κράτη μέλη ή την Επιτροπή, ακολουθούν τα εξής στάδια:

— Για φάρμακα που έχουν εγκριθεί μέσω διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης ή μέσω αμιγώς εθνικών διαδικασιών, τα οικεία κράτη μέλη πρέπει να εγκρίνουν τη γνωμάτευση, να ενημερώνουν αναλόγως τον Οργανισμό και, εφόσον κρίνεται απαραίτητο, να τροποποιούν τις εθνικές άδειες κυκλοφορίας εντός 60 ημερών υπό την προϋπόθεση ότι έχουν υποβληθεί τα απαραίτητα έγγραφα για την τροποποίηση της (των) άδειας(-ών) κυκλοφορίας.

Η (οι) ήσσονος σημασίας τροποποίηση(-εις) τύπου ΙΒ (εξαιρουμένων αυτών που ομαδοποιούνται με μείζονος σημασίας τροποποίηση(-εις) τύπου ΙΙ) μπορούν να εφαρμόζονται αμέσως μετά την παραλαβή της θετικής γνωμάτευσης του Οργανισμού.

Η (οι) ήσσονος σημασίας τροποποίηση(-εις) τύπου ΙΙ [και η (οι) ήσσονος σημασίας τροποποίηση(-εις) τύπου ΙΒ που ομαδοποιούνται με την τροποποίηση τύπου ΙΙ] μπορούν να εφαρμόζονται 30 ημέρες μετά την παραλαβή της θετικής γνωμάτευσης από τον Οργανισμό, υπό την προϋπόθεση ότι i) έχουν υποβληθεί στα οικεία κράτη μέλη τα απαραίτητα έγγραφα για την τροποποίηση της (των) άδειας(-ών) κυκλοφορίας και ii) η αίτηση δεν αποτελεί αντικείμενο παραπομπής.

— Για προϊόντα που έχουν εγκριθεί μέσω κεντρικής διαδικασίας, η Επιτροπή τροποποιεί, εφόσον κρίνεται αναγκαίο και υπό την προϋπόθεση ότι έχουν υποβληθεί τα απαραίτητα έγγραφα για την τροποποίηση της (των) άδειας(-ών) κυκλοφορίας, την (τις) αντίστοιχη(-ες) άδεια(-ες) κυκλοφορίας εντός 2 μηνών στις ακόλουθες περιπτώσεις:

  i) τροποποιήσεις που αφορούν την προσθήκη νέας ή την τροποποίηση υφιστάμενης θεραπευτικής ένδειξης·

  ii) τροποποιήσεις που αφορούν την προσθήκη νέας αντένδειξης·

  iii) τροποποιήσεις που αφορούν αλλαγή της δοσολογίας·

  iv) τροποποιήσεις σχετικά με την προσθήκη μη τροφοπαραγωγικού είδους-στόχου ή την τροποποίηση υφιστάμενου είδους για τα κτηνιατρικά φάρμακα·

  v) τροποποιήσεις που αφορούν την αντικατάσταση ή την προσθήκη οροτύπου, στελέχους, αντιγόνου ή συνδυασμού οροτύπων, στελεχών ή αντιγόνων για κτηνιατρικό εμβόλιο·

  vi) τροποποιήσεις που αφορούν αλλαγές στη δραστική ουσία εποχικού, προπανδημικού ή πανδημικού εμβολίου κατά της ανθρώπινης γρίπης·

  vii) τροποποιήσεις που αφορούν μεταβολή της περιόδου αναμονής για κτηνιατρικό φάρμακο·

  viii) άλλες τροποποιήσεις τύπου ΙΙ οι οποίες στοχεύουν στην εφαρμογή αλλαγών στην απόφαση για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας λόγω σημαντικής ανησυχίας για τη δημόσια υγεία, την υγεία των ζώων ή το περιβάλλον, όταν πρόκειται για κτηνιατρικά φάρμακα.

Για άλλες τροποποιήσεις, η Επιτροπή τροποποιεί την απόφαση για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας το αργότερο εντός 12 μηνών.

Η (οι) ήσσονος σημασίας τροποποίηση(-εις) τύπου ΙΒ [εξαιρουμένων αυτών που ομαδοποιούνται με μείζονος σημασίας τροποποίηση(-εις) τύπου ΙΙ] μπορούν να εφαρμόζονται αμέσως μετά την παραλαβή της θετικής γνωμάτευσης του Οργανισμού.

Η (οι) μείζονος σημασίας τροποποίηση(-εις) [και η (οι) ήσσονος σημασίας τροποποίηση(-εις) τύπου ΙΒ που ομαδοποιούνται με την τροποποίηση τύπου ΙΙ], εξαιρουμένων των τροποποιήσεων που απαιτούν την έγκριση απόφασης της Επιτροπής εντός 2 μηνών, μπορούν να εφαρμόζονται 30 ημέρες μετά την παραλαβή της θετικής γνωμάτευσης από τον Οργανισμό, υπό την προϋπόθεση ότι έχουν υποβληθεί τα απαραίτητα έγγραφα για την τροποποίηση της (των) άδειας(-ών) κυκλοφορίας.

4. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Το παράρτημα αποτελείται από τέσσερα κεφάλαια στα οποία κατατάσσονται οι τροποποιήσεις ανάλογα με: Α. μεταβολές διοικητικού χαρακτήρα· Β. μεταβολές ως προς την ποιότητα· Γ. μεταβολές ως προς την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και τη φαρμακοεπαγρύπνηση, και Δ. ειδικές μεταβολές στα κύρια αρχεία πλάσματος και στα κύρια αρχεία αντιγόνου εμβολίου.

Όταν γίνεται αναφορά σε συγκεκριμένες τροποποιήσεις στο παρόν παράρτημα, η αναφορά στην εν λόγω τροποποίηση πρέπει να γίνεται με τον ακόλουθο τρόπο: X.N.x.n («κωδικός τροποποίησης»), όπου:

— X: το κεφαλαίο γράμμα που αντιστοιχεί στο κεφάλαιο του παρόντος παραρτήματος, στο οποίο κεφάλαιο περιλαμβάνεται η τροποποίηση (π.χ. Α, Β, Γ ή Δ),

— N: ο λατινικός αριθμός του τμήματος του κεφαλαίου στο οποίο περιλαμβάνεται η τροποποίηση (π.χ. I, II, III κ.λπ.),

— x: το γράμμα που αντιστοιχεί στην ενότητα του κεφαλαίου στο οποίο περιλαμβάνεται η τροποποίηση (π.χ. α, β, γ κ.λπ.),

— n: ο αριθμός που δίνεται στο παρόν παράρτημα σε μια συγκεκριμένη τροποποίηση (π.χ. 1, 2, 3 κ.λπ.).

Κάθε κεφάλαιο του παρόντος παραρτήματος περιλαμβάνει:

— Κατάλογο των τροποποιήσεων που πρέπει να κατατάσσονται ως τροποποιήσεις ήσσονος σημασίας τύπου ΙΑ ή τροποποιήσεις μείζονος σημασίας τύπου ΙΙ σύμφωνα με τους ορισμούς του άρθρου 2 και του παραρτήματος ΙΙ του κανονισμού για τις τροποποιήσεις. Αναφέρεται επίσης ποιες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΑ απαιτούν άμεση κοινοποίηση όπως αυτή που προβλέπεται στο άρθρο 8 παράγραφος 1 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις.

— Κατάλογο των τροποποιήσεων που πρέπει να θεωρούνται ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΒ. Σημειώνεται ότι, σύμφωνα με το άρθρο 3 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, αυτή είναι η εξ ορισμού ισχύουσα κατηγορία. Αντιστοίχως, το παρόν παράρτημα δεν επιχειρεί να καθορίσει εξαντλητικό κατάλογο για την εν λόγω κατηγορία τροποποιήσεων.

Το παρόν παράρτημα δεν ασχολείται με την κατάταξη των επεκτάσεων, επειδή αυτές απαριθμούνται εξαντλητικά στο παράρτημα Ι του κανονισμού για τις τροποποιήσεις. Όλες οι μεταβολές που ορίζονται στο παράρτημα Ι του κανονισμού για τις τροποποιήσεις πρέπει να θεωρούνται επεκτάσεις των αδειών κυκλοφορίας· καμία άλλη μεταβολή δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ως τέτοια.

Όταν δεν πληρούνται μία ή περισσότερες από τις προϋποθέσεις του παρόντος παραρτήματος για μια ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΑ, η εν λόγω μεταβολή πρέπει να υποβάλλεται ως τροποποίηση τύπου ΙΒ («τύπου ΙΒ εξ ορισμού»), εκτός εάν η μεταβολή κατατάσσεται ρητά ως μείζονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΙ στο παρόν παράρτημα ή σε γνωμάτευση σύμφωνα με το άρθρο 5 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, ή εκτός εάν ο αιτών θεωρεί ότι οι μεταβολές μπορεί να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

Εάν η αρμόδια αρχή θεωρεί ότι μια τροποποίηση που υποβάλλεται ως τύπου ΙΒ εξ ορισμού μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, μπορεί να ζητήσει να αναβαθμιστεί η αίτηση και να υποστεί επεξεργασία ως τροποποίηση τύπου ΙΙ.

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, η «διαδικασία δοκιμής» έχει την ίδια σημασία με τη «διαδικασία ανάλυσης» και τα «όρια» έχουν την ίδια σημασία με τα «κριτήρια αποδοχής». Ως «παράμετρος των προδιαγραφών» νοείται το ποιοτικό χαρακτηριστικό για το οποίο καθορίζονται διαδικασία δοκιμής και όρια, π.χ. δοκιμασία, ταυτότητα, περιεκτικότητα σε νερό. Συνεπώς, η προσθήκη ή κατάργηση μιας παραμέτρου των προδιαγραφών περιλαμβάνει την αντίστοιχη μέθοδο δοκιμής και τα σχετικά όρια.

Όταν πραγματοποιούνται πολλές ήσσονος σημασίας μεταβολές (π.χ. στην ίδια μέθοδο ή διεργασία ή υλικό) ταυτόχρονα ή σε περιπτώσεις μείζονος σημασίας επικαιροποίησης των πληροφοριών ποιότητας για τη δραστική ουσία ή το τελικό προϊόν, ο αιτών πρέπει να λαμβάνει υπόψη τον συνολικό αντίκτυπο των μεταβολών αυτών στην ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου όταν εξετάζει την κατάλληλη κατάταξη και να τις υποβάλει ανάλογα.

Τα ειδικά υποστηρικτικά στοιχεία για τροποποιήσεις τύπου ΙΒ και ΙΙ θα εξαρτώνται από τη φύση της μεταβολής.

Επιπλέον, εάν μια τροποποίηση έχει ως αποτέλεσμα την αναθεώρηση της περίληψης των χαρακτηριστικών, της επισήμανσης ή του φύλλου οδηγιών του προϊόντος, (αναφέρονται από κοινού ως «οι πληροφορίες για το προϊόν»), η μεταβολή αυτή θεωρείται μέρος της τροποποίησης. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να υποβάλλονται επικαιροποιημένες πληροφορίες για το προϊόν μέσα στην αίτηση συνοδευόμενες από τις αντίστοιχες μεταφράσεις. Στο κράτος μέλος αναφοράς, την εθνική αρμόδια αρχή ή τον Οργανισμό πρέπει να παρέχονται μακέτες ή δείγματα.

Δεν χρειάζεται να κοινοποιείται στις αρμόδιες αρχές μια ενημερωμένη μονογραφία της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή εθνικής φαρμακοποιίας κράτους μέλους στην περίπτωση που γίνεται μνεία στην «τρέχουσα έκδοση» στον φάκελο ενός εγκεκριμένου φαρμάκου. Υπενθυμίζεται στους αιτούντες ότι η συμμόρφωση με την ενημερωμένη μονογραφία πρέπει να πραγματοποιείται εντός έξι μηνών.

Οποιαδήποτε μεταβολή στο περιεχόμενο του φακέλου που συνοδεύει ένα πιστοποιητικό καταλληλότητας από την ευρωπαϊκή φαρμακοποιία, πρέπει να υποβάλλεται στην Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων (EDQM). Ωστόσο, εάν το πιστοποιητικό αναθεωρηθεί κατόπιν αξιολόγησης της εν λόγω μεταβολής από την EDQM, τότε πρέπει να ενημερωθεί αναλόγως.

Αναφορικά με το μέρος ΙΙΙ σημείο 1 του παραρτήματος Ι της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, για μεταβολές στα κύρια αρχεία πλάσματος (PMF) και στα κύρια αρχεία αντιγόνου εμβολίου (VAMF) ακολουθούνται οι διαδικασίες αξιολόγησης που ισχύουν για τις τροποποιήσεις που προβλέπονται στον κανονισμό για τις τροποποιήσεις. Συνεπώς, στο κεφάλαιο Δ του παρόντος εγγράφου παρατίθεται κατάλογος με τις τροποποιήσεις που προσιδιάζουν σε τέτοια PMF ή VAMF. Μετά την επανεξέταση των τροποποιήσεων αυτών, πρέπει να ενημερωθεί η αντίστοιχη άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το κεφάλαιο Β.V του παρόντος εγγράφου. Σε περίπτωση που τα δικαιολογητικά για το ανθρώπινο πλάσμα που χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη για ένα φάρμακο παραγόμενο από πλάσμα δεν υποβάλλονται ως PMF, οι τροποποιήσεις αυτής της πρώτης ύλης όπως περιγράφεται στον φάκελο της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να εξετάζονται σύμφωνα με το κατωτέρω παράρτημα.

Όταν γίνεται αναφορά στο παρόν παράρτημα σε μεταβολές του φακέλου της άδειας κυκλοφορίας, αυτές νοούνται ως προσθήκη, αντικατάσταση ή κατάργηση, εκτός και αν αναφέρεται διαφορετικά. Εάν οι αλλαγές στον φάκελο αφορούν μόνο αλλαγές συντακτικής φύσης, τέτοιου είδους μεταβολές δεν πρέπει γενικά να υποβάλλονται ως ξεχωριστή τροποποίηση, αλλά μπορούν να συμπεριλαμβάνονται σε μια τροποποίηση που αφορά το εν λόγω μέρος του φακέλου. Στις περιπτώσεις αυτές οι μεταβολές πρέπει να προσδιορίζονται με σαφήνεια στην αίτηση τροποποίησης ως αλλαγές συντακτικής φύσης και πρέπει να παρέχεται δήλωση ότι το περιεχόμενο του συγκεκριμένου μέρους του φακέλου δεν έχει μεταβληθεί από τις αλλαγές συντακτικής φύσης. Σημειώνεται ότι οι αλλαγές συντακτικής φύσης περιλαμβάνουν την αφαίρεση παρωχημένου ή περιττού κειμένου, αλλά όχι την αφαίρεση παραμέτρων προδιαγραφών ή περιγραφών παρασκευής.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Αντικείμενο/Πεδίο των μεταβολών	*Τροποποίηση*	*Σελίδα*
Α. **ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟΥ ΧΑΡΑΚΤΗΡΑ**	1-8	21
Β. **ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ**		23
Ι. **Δραστική ουσία**		23
α) Παρασκευή	1-5	23
β) Έλεγχος της δραστικής ουσίας	1-2	28
γ) Σύστημα κλεισίματος περιέκτη	1-3	30
δ) Σταθερότητα	1	33
ε) Χώρος σχεδιασμού και πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών μετά την έγκριση	1-5	34
ΙΙ. **Τελικό προϊόν**		35
α) Περιγραφή και σύνθεση	1-6	35
β) Παρασκευή	1-5	40
γ) Έλεγχος των εκδόχων	1-4	47
δ) Έλεγχος του τελικού προϊόντος	1-3	50
ε) Σύστημα κλεισίματος περιέκτη	1-7	52
στ) Σταθερότητα	1	57
ζ) Χώρος σχεδιασμού και πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών μετά την έγκριση	1-5	59
η) Ασφάλεια έναντι αυτοφυών παραγόντων	1	60
ΙΙΙ. **CEP/TSE/μονογραφίες**	1-2	61
IV. **Ιατροτεχνολογικά προϊόντα**	1-3	64
V. **Μεταβολές άδειας κυκλοφορίας λόγω άλλων κανονιστικών διαδικασιών**		66
α) PMF/VAMF	1-2	66
β) Προσφυγή	1	67
Γ. **ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ, ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ**		68
Ι. **Φάρμακα για ανθρώπινη χρήση και κτηνιατρικά φάρμακα**	1-13	68
ΙΙ. **Κτηνιατρικό φάρμακο — ειδικές μεταβολές**	1-8	73
Δ. **PMF/VAMF**	1-23	74

Α. **ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟΥ ΧΑΡΑΚΤΗΡΑ**

Α.1. Μεταβολή ως προς το όνομα και/ή τη διεύθυνση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
	1	**1, 2**	**IA_{IN}**

Όροι

1. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να παραμείνει το ίδιο νομικό πρόσωπο.

Δικαιολογητικά

1. Επίσημο έγγραφο από σχετικό επίσημο οργανισμό (π.χ. εμπορικό επιμελητήριο) στο οποίο αναφέρεται η νέα επωνυμία ή νέα διεύθυνση.

2. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.

Α.2. Μεταβολή στην (επινοηθείσα) ονομασία του φαρμάκου	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) για προϊόντα που εγκρίνονται κεντρικά	**1**	**1, 2**	**IA_{IN}**
β) για προϊόντα που εγκρίνονται σε επίπεδο κράτους μέλους		**2**	**IB**

Όροι

1. Ο έλεγχος από τον ΕΜΑ για το αποδεκτό της νέας ονομασίας έχει ολοκληρωθεί και είναι θετικός.

Δικαιολογητικά

1. Αντίγραφο επιστολής του ΕΜΑ σχετικά με το αποδεκτό της νέας (επινοηθείσας) ονομασίας.

2. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.

Α.3. Μεταβολή στην ονομασία της δραστικής ουσίας ή ενός εκδόχου	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
	1, 2	**1, 2**	**IA_{IN}**

Όροι

1. Η δραστική ουσία/το έκδοχο πρέπει να παραμείνει η ίδια/το ίδιο.

2. Για τα κτηνιατρικά φάρμακα που χορηγούνται στα παραγωγικά ζώα, η νέα ονομασία έχει δημοσιευτεί στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 470/2009 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Μαΐου 2009, για θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών για τον καθορισμό ορίων καταλοίπων των φαρμακολογικά δραστικών ουσιών στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, για την κατάργηση του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 του Συμβουλίου και τροποποίηση της οδηγίας 2001/82/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου πριν από την υλοποίηση της εν λόγω αλλαγής.

Δικαιολογητικά

1. Αποδεικτικό της αποδοχής από την ΠΟΥ ή αντίγραφο του καταλόγου με τις διεθνείς κοινόχρηστες ονομασίες (ΙΝΝ). Αν υπάρχει, αποδεικτικό ότι η μεταβολή είναι σύμφωνη με την ευρωπαϊκή φαρμακοποιία. Για τα φάρμακα φυτικής προέλευσης, μια δήλωση σύμφωνα με την οποία η ονομασία συμμορφώνεται με το σημείωμα περί οδηγιών για την ποιότητα των φαρμάκων φυτικής προέλευσης και με τις κατευθυντήριες γραμμές για τη δήλωση των φυτικών ουσιών (δρογών) και των φυτικών παρασκευασμάτων (δρογών) στα (παραδοσιακά) φάρμακα φυτικής προέλευσης.

2. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.

Α.4. Μεταβολή στο όνομα και/ή τη διεύθυνση: του παρασκευαστή (συμπεριλαμβανομένων σχετικών χώρων δοκιμών ελέγχου της ποιότητας)· ή του κατόχου ASMF· ή του προμηθευτή δραστικής ουσίας, πρώτης ύλης, αντιδραστηρίου ή ενδιάμεσης ουσίας που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή της δραστικής ουσίας (εφόσον προσδιορίζεται στον τεχνικό φάκελο), όταν δεν περιλαμβάνεται στον εγκεκριμένο φάκελο πιστοποιητικό καταλληλότητας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή του προμηθευτή νέου εκδόχου (εφόσον προσδιορίζεται στον τεχνικό φάκελο)	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
	1	**1, 2, 3**	**IA**

Όροι

1. Ο χώρος παρασκευής και όλες οι διαδικασίες παρασκευής πρέπει να παραμένουν οι ίδιες.

Δικαιολογητικά

1. Επίσημο έγγραφο από σχετικό επίσημο οργανισμό (π.χ. εμπορικό επιμελητήριο) στο οποίο αναφέρεται η νέα επωνυμία και/ή νέα διεύθυνση.

2. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

3. Στην περίπτωση αλλαγής του ονόματος του κατόχου του κύριου αρχείου δραστικής ουσίας, ενημερωμένη «επιστολή πρόσβασης».

A.5. Μεταβολή στο όνομα και/ή τη διεύθυνση του παρασκευαστή/εισαγωγέα του τελικού προϊόντος (συμπεριλαμβανομένου των χώρων έγκρισης παρτίδων ή δοκιμών ελέγχου της ποιότητας)	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Στις δραστηριότητες για τις οποίες ο παρασκευαστής/εισαγωγέας είναι υπεύθυνος περιλαμβάνεται η έγκριση παρτίδων	**1**	**1, 2**	**IA_{IN}**
β) Στις δραστηριότητες για τις οποίες ο παρασκευαστής/εισαγωγέας είναι υπεύθυνος δεν περιλαμβάνεται η έγκριση παρτίδων	**1**	**1, 2**	**IA**

Όροι

1. Ο χώρος παρασκευής που υποβάλλεται σε μεταβολή επωνυμίας και/ή διεύθυνσης και όλες οι διαδικασίες παρασκευής πρέπει να παραμένουν οι ίδιες.

Δικαιολογητικά

1. Αντίγραφο της τροποποιημένης έγκρισης παρασκευής, εφόσον υπάρχει· επίσημο έγγραφο από σχετικό επίσημο οργανισμό (π.χ. εμπορικό επιμελητήριο ή, εάν δεν υπάρχει, από μια κανονιστική αρχή) στο οποίο αναφέρεται η νέα επωνυμία και/ή η νέα διεύθυνση.

2. Κατά περίπτωση, τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένων αναθεωρημένων πληροφοριών για το προϊόν, εάν χρειάζεται).

A.6. Μεταβολή του κωδικού ATC/ATC Vet	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
	1	**1, 2**	**IA**

Όροι

1. Μεταβολή ύστερα από τη χορήγηση ή τροποποίηση ενός κωδικού ATC/ATC Vet από την ΠΟΥ.

Δικαιολογητικά

1. Αποδεικτικό της αποδοχής από την ΠΟΥ ή αντίγραφο του καταλόγου με τους κωδικούς ATC (Vet).

2. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.

A.7. Κατάργηση χώρων παρασκευής δραστικής ουσίας, ενδιάμεσου ή τελικού προϊόντος, χώρου συσκευασίας, παρασκευαστή υπεύθυνου για την έγκριση παρτίδων, χώρου όπου πραγματοποιείται ο έλεγχος παρτίδων, ή προμηθευτή μιας πρώτης ύλης, αντιδραστηρίου ή εκδόχου (που αναφέρονται στον φάκελο) (*)	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
	1, 2	**1, 2**	**IA**

Όροι

1. Πρέπει να παραμένει τουλάχιστον ένας χώρος/παρασκευαστής από αυτούς που είχαν εγκριθεί προηγουμένως, ο οποίος να εκτελεί την ίδια λειτουργία με τον χώρο/παρασκευαστή που καταργείται. Κατά περίπτωση, παραμένει στην ΕΕ/τον ΕΟΧ τουλάχιστον ένας παρασκευαστής υπεύθυνος για την έγκριση παρτίδων που μπορεί να πιστοποιήσει τις δοκιμές του προϊόντος για τον σκοπό της έγκρισης παρτίδων εντός της ΕΕ/του ΕΟΧ.

2. Η κατάργηση δεν πρέπει να οφείλεται σε κρίσιμες ελλείψεις ως προς την παρασκευή.

Δικαιολογητικά

1. Στο έντυπο της αίτησης τροποποίησης πρέπει να διακρίνεται σαφώς ο τρέχων («present») και ο προτεινόμενος («proposed») παρασκευαστής όπως αυτοί αναφέρονται στο τμήμα 2.5 του εντύπου της αίτησης για άδειες κυκλοφορίας.

2. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένων αναθεωρημένων πληροφοριών για το προϊόν, εάν χρειάζεται.

(*) *Σημείωση:* Όταν έχει εκδοθεί ανακοίνωση από τις αρχές σχετικά με πρόθεσή τους να διενεργήσουν επιθεώρηση, η κατάργηση του σχετικού χώρου πρέπει να γνωστοποιείται αμέσως.

Α.8. Μεταβολές στην ημερομηνία διενέργειας του ελέγχου για την επαλήθευση της συμμόρφωσης του παρασκευαστή της δραστικής ουσίας με την ορθή παρασκευαστική πρακτική (*)	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
			ΙΑ

Δικαιολογητικά

1. Γραπτή επιβεβαίωση του παρασκευαστή του τελικού προϊόντος με την οποία δηλώνεται η επαλήθευση της συμμόρφωσης του παρασκευαστή της δραστικής ουσίας με τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές των ορθών παρασκευαστικών πρακτικών.

(*) *Σημείωση:* Η συγκεκριμένη τροποποίηση δεν εφαρμόζεται όταν οι πληροφορίες έχουν διαβιβαστεί στις αρχές με άλλον τρόπο (π.χ. μέσω της αποκαλούμενης «δήλωσης ΕΠ»).

Β. **ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ**

Β.Ι. ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Β.Ι.α) *Παρασκευή*

Β.Ι.α.1. Μεταβολή ως προς τον παρασκευαστή πρώτης ύλης/αντιδραστηρίου/ενδιάμεσης ουσίας που χρησιμοποιείται στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας ή μεταβολή ως προς τον παρασκευαστή (συμπεριλαμβανομένων σχετικών χώρων δοκιμών ελέγχου της ποιότητας) της δραστικής ουσίας, όταν δεν περιλαμβάνεται στον εγκεκριμένο φάκελο πιστοποιητικό καταλληλότητας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Ο προτεινόμενος παρασκευαστής ανήκει στον ίδιο φαρμακευτικό όμιλο με τον τρέχοντα εγκεκριμένο παρασκευαστή	**1, 2, 3**	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7**	**IA_{IN}**
β) Προστίθεται παρασκευαστής της δραστικής ουσίας που συνοδεύεται από κύριο αρχείο δραστικής ουσίας (ASMF)			**ΙΙ**
γ) Ο προτεινόμενος παρασκευαστής χρησιμοποιεί ουσιαστικά διαφορετικό τρόπο σύνθεσης ή συνθήκες παρασκευής, που μπορεί να αλλάξουν ενδεχομένως σημαντικά ποιοτικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας, όπως τα ποιοτικά και/ή ποσοτικά χαρακτηριστικά των προσμείξεων της δραστικής ουσίας που απαιτούν προσδιορισμό, ή οι φυσικοχημικές ιδιότητες που έχουν επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα			**ΙΙ**
δ) Νέος παρασκευαστής υλικού για το οποίο απαιτείται αξιολόγηση της ασφάλειάς του έναντι των ιών και/ή του κινδύνου ΜΣΕ			**ΙΙ**

ε) Η μεταβολή σχετίζεται με βιολογική δραστική ουσία ή πρώτη ύλη/αντιδραστήριο/ενδιάμεση ουσία που χρησιμοποιείται στην παραγωγή ενός βιολογικού/ανοσολογικού προϊόντος			**II**
στ) Μεταβολές στις ρυθμίσεις δοκιμών ελέγχου της ποιότητας για τη δραστική ουσία: αντικατάσταση ή προσθήκη χώρου όπου πραγματοποιούνται οι δοκιμές/ο έλεγχος παρτίδων	**2, 4**	**1, 5**	**IA**
ζ) Προστίθεται νέος παρασκευαστής της δραστικής ουσίας που δεν συνοδεύεται από κύριο αρχείο δραστικής ουσίας (ASMF) και απαιτείται σημαντική επικαιροποίηση του αντίστοιχου τμήματος του φακέλου που αφορά τη δραστική ουσία			**II**
η) Προσθήκη εναλλακτικού χώρου αποστείρωσης για τη δραστική ουσία χρησιμοποιώντας μέθοδο ης ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας		**1, 2, 4, 5, 8**	**IB**
θ) Προστίθεται νέος χώρος μικροκονιοποίησης	**2, 5**	**1, 4, 5, 6**	**IA**
ι) Μεταβολές στις ρυθμίσεις δοκιμών ελέγχου της ποιότητας για βιολογική δραστική ουσία: αντικατάσταση ή προσθήκη χώρου όπου πραγματοποιείται έλεγχος παρτίδων/δοκιμών συμπεριλαμβανομένης βιολογικής/ανοσολογικής/ανοσοχημικής μεθόδου			**II**
ια) Νέος χώρος αποθήκευσης κύριας τράπεζας κυττάρων και/ή τράπεζας κυττάρων εργασίας		**1, 5**	**IB**

Όροι

1. Για τις πρώτες ύλες και τα αντιδραστήρια, οι προδιαγραφές (συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων διεργασίας, των μεθόδων ανάλυσης όλων των υλικών, είναι ίδιες με τις ήδη εγκεκριμένες. Για τις ενδιάμεσες και δραστικές ουσίες, οι προδιαγραφές (συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων της διεργασίας, των μεθόδων ανάλυσης όλων των υλικών), η μέθοδος παρασκευής (συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους της παρτίδας) και ο αναλυτικός τρόπος σύνθεσης είναι ίδια με τα ήδη εγκεκριμένα.

2. Η δραστική ουσία δεν είναι βιολογική/ανοσολογική ούτε στείρα ουσία.

3. Όταν χρησιμοποιούνται υλικά ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης στη διεργασία, ο παρασκευαστής δεν χρησιμοποιεί νέο προμηθευτή για τον οποίο απαιτείται αξιολόγηση της ασφαλείας έναντι των ιών ή αξιολόγηση της συμμόρφωσης με το τρέχον «Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products» (Επεξηγηματικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων μετάδοσης ζωικών παραγόντων της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας μέσω φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση).

4. Η μεταφορά της μεθόδου από τον παλαιό στον νέο χώρο έχει ολοκληρωθεί επιτυχώς.

5. Οι προδιαγραφές μεγέθους σωματιδίων της δραστικής ουσίας και η αντίστοιχη μέθοδος ανάλυσης παραμένουν οι ίδιες.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

2. Δήλωση από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή τον κάτοχο ASMF, ανάλογα με την περίπτωση, ότι ο τρόπος σύνθεσης (ή στην περίπτωση φαρμακευτικών φαρμάκων, ανάλογα με την περίπτωση, η μέθοδος παρασκευής, η γεωγραφική πηγή, η παραγωγή της δρόγης και ο τρόπος παρασκευής), οι διαδικασίες ελέγχου της ποιότητας και οι προδιαγραφές της δραστικής ουσίας και της πρώτης ύλης/αντιδραστηρίου/ενδιάμεσης ουσίας στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας (ανάλογα με την περίπτωση) είναι ίδιες με τις ήδη εγκεκριμένες.

3. Για κάθε νέα πηγή πρώτης ύλης, ένα πιστοποιητικό καταλληλότητας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας για ΜΣΕ ή, ανάλογα με την περίπτωση, στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η συγκεκριμένη πηγή υλικού ειδικού κινδύνου για ΜΣΕ έχει αξιολογηθεί από την αρμόδια αρχή και έχει διαπιστωθεί η συμμόρφωσή της με το τρέχον «Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products» (Επεξηγηματικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης ζωικών παραγόντων της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας μέσω φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση). Στις πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνονται τα εξής: Όνομα του παρασκευαστή, είδος και ιστοί από τα οποία προέρχεται το υλικό, χώρα καταγωγής των ζώων από τα οποία προήλθε το υλικό, χρήση του και προγενέστερη αποδοχή. Για την κεντρική διαδικασία, οι πληροφορίες αυτές πρέπει να περιέχουν ενημερωμένο πίνακα A για ΜΣΕ (και B, ανάλογα με την περίπτωση).

4. Τα στοιχεία από την ανάλυση παρτίδων (σε συγκριτικό πίνακα) για τουλάχιστον δύο παρτίδες (ελάχιστη πιλοτική κλίμακα) της δραστικής ουσίας από τους τρέχοντες και προτεινόμενους παρασκευαστές/χώρους παρασκευής.

5. Στο έντυπο της αίτησης τροποποίησης πρέπει να διακρίνεται σαφώς ο τρέχων («present») και ο προτεινόμενος («proposed») παρασκευαστής όπως αυτοί αναφέρονται στο τμήμα 2.5 του εντύπου της αίτησης για άδεια κυκλοφορίας.

6. Δήλωση από το ειδικευμένο πρόσωπο που έχει στη διάθεσή του καθένας από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας που αναγράφονται στην αίτηση, όταν η δραστική ουσία χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη και δήλωση από το ειδικευμένο πρόσωπο καθενός από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας που αναγράφονται στην αίτηση ως υπεύθυνος για την έγκριση παρτίδων. Στις δηλώσεις αυτές δηλώνεται ότι ο παρασκευαστής(-ές) που αναφέρονται στην αίτηση λειτουργούν σύμφωνα με τις λεπτομερείς οδηγίες για την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τις πρώτες ύλες. Μία μόνο δήλωση μπορεί να γίνει δεκτή υπό ορισμένες προϋποθέσεις —βλέπε σημείωση για την τροποποίηση Β.ΙΙ.β.1.

7. Ανάλογα με την περίπτωση, δέσμευση του παρασκευαστή της δραστικής ουσίας ότι θα ενημερώσει τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για τυχόν αλλαγές στη διεργασία παρασκευής, τις προδιαγραφές και τις διαδικασίες δοκιμών για τη δραστική ουσία.

8. Στοιχεία που αποδεικνύουν ότι ο προτεινόμενος χώρος είναι κατάλληλα εγκεκριμένος για τη συγκεκριμένη φαρμακοτεχνική μορφή ή προϊόν ή εργασία παρασκευής, δηλαδή:

   Για χώρο παρασκευής εντός της ΕΕ/του ΕΟΧ: αντίγραφο της τρέχουσας έγκρισης παρασκευής. Θα αρκεί παραπομπή στη βάση δεδομένων EudraGMP.

   Για χώρο παρασκευής εκτός της ΕΕ/του ΕΟΧ, όταν υφίσταται και εφαρμόζεται συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης ορθής παρασκευαστικής πρακτικής μεταξύ της εν λόγω τρίτης χώρας και της ΕΕ: πιστοποιητικό ορθής παρασκευαστικής πρακτικής, το οποίο έχει εκδοθεί εντός 3 τουλάχιστον ετών από τη σχετική αρμόδια αρχή.

   Για χώρο παρασκευής εκτός της ΕΕ/του ΕΟΧ, όταν δεν υφίσταται τέτοια συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης: πιστοποιητικό ορθής παρασκευαστικής πρακτικής εντός 3 τουλάχιστον ετών από μια υπηρεσία επιθεώρησης κράτους μέλους της ΕΕ/του ΕΟΧ. Θα αρκεί παραπομπή στη βάση δεδομένων EudraGMP.

Β.Ι.α.2.Μεταβολές στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Ήσσονος σημασίας μεταβολή στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7**	**1, 2, 3**	**ΙΑ**
β) Σημαντικές μεταβολές στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας, οι οποίες μπορεί να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου			**ΙΙ**
γ) Η μεταβολή αφορά βιολογική/ανοσολογική ουσία ή χρήση μιας διαφορετικής χημικώς παραγόμενης ουσίας στην παρασκευή μιας βιολογικής/ανοσολογικής ουσίας, που μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και δεν αφορά πρωτόκολλο			**ΙΙ**
δ) Η μεταβολή αφορά φάρμακο φυτικής προέλευσης και, συγκεκριμένα, κάποιο από τα ακόλουθα: γεωγραφική πηγή, τρόπο παρασκευής ή παραγωγή			**ΙΙ**
ε) Μεταβολές ήσσονος σημασίας στο εμπιστευτικό τμήμα ενός κύριου αρχείου δραστικής ουσίας		**1, 2, 3, 4**	**ΙΒ**

Όροι

1. Δεν υπάρχει αρνητική μεταβολή στα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά των προσμείξεων της δραστικής ουσίας ή στις φυσικοχημικές της ιδιότητες.

2. Ο τρόπος σύνθεσης παραμένει ο ίδιος, δηλαδή οι ενδιάμεσες ουσίες είναι ίδιες και δεν υπάρχουν νέα αντιδραστήρια, καταλύτες ή διαλύτες στη διεργασία. Στην περίπτωση φαρμάκων φυτικής προέλευσης, η γεωγραφική πηγή, η παραγωγή της φυτικής ουσίας (δρόγης) και ο τρόπος παρασκευής παραμένουν ίδιες.

3. Οι προδιαγραφές της δραστικής ουσίας ή της ενδιάμεσης ουσίας είναι αμετάβλητες.

4. Η μεταβολή περιγράφεται πλήρως στο τμήμα εκείνο ενός αρχείου ASMF στο οποίο έχει πρόσβαση ο αιτών, ανάλογα με την περίπτωση.

5. Η δραστική ουσία δεν είναι βιολογική/ανοσολογική ουσία.

6. Η μεταβολή δεν αφορά τη γεωγραφική πηγή, τον τρόπο παρασκευής ή την παραγωγή ενός φαρμάκου φυτικής προέλευσης.

7. Η μεταβολή δεν αφορά το εμπιστευτικό τμήμα ενός κύριου αρχείου δραστικής ουσίας.

Δικαιολογητικά

1. Η τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), και του εγκεκριμένου ASMF (ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένης απευθείας σύγκρισης της παρούσας διεργασίας και της νέας διεργασίας.

2. Στοιχεία από την ανάλυση παρτίδων (σε συγκριτικό πίνακα) για τουλάχιστον δύο παρτίδες (ελάχιστη πιλοτική κλίμακα) που έχουν παρασκευαστεί σύμφωνα με την τρέχουσα εγκεκριμένη διεργασία.

3. Αντίγραφο των εγκεκριμένων προδιαγραφών της δραστικής ουσίας.

4. Δήλωση από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή τον κάτοχο του ASMF, ανάλογα με την περίπτωση, ότι δεν υπάρχει μεταβολή στα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά των προσμείξεων της δραστικής ουσίας ή στις φυσικοχημικές της ιδιότητες, ο τρόπος σύνθεσης παραμένει ίδιος και οι προδιαγραφές της δραστικής ουσίας ή των ενδιάμεσων ουσιών είναι αμετάβλητες.

Σημείωση: Για το B.I.α.2.β: Για τις χημικές δραστικές ουσίες, αυτό αφορά σημαντικές αλλαγές στον τρόπο σύνθεσης ή στις συνθήκες παρασκευής, που μπορεί να τροποποιήσουν ενδεχομένως σημαντικά ποιοτικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας, όπως τα ποιοτικά και/ή ποσοτικά χαρακτηριστικά των προσμείξεων της δραστικής ουσίας που απαιτούν προσδιορισμό, ή οι φυσικοχημικές ιδιότητες που έχουν επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα.

B.I.α.3. Μεταβολή του μεγέθους παρτίδας (συμπεριλαμβανομένου του εύρους τιμών του μεγέθους της παρτίδας) της δραστικής ουσίας ή της ενδιάμεσης ουσίας που χρησιμοποιείται στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Έως και δεκαπλάσια αύξηση σε σύγκριση με το αρχικά εγκεκριμένο μέγεθος παρτίδας	**1, 2, 3, 4, 6, 7, 8**	**1, 2, 5**	**IA**
β) Έως και δεκαπλάσια μείωση	**1, 2, 3, 4, 5**	**1, 2, 5**	**IA**
γ) Η μεταβολή απαιτεί αξιολόγηση της συγκρισιμότητας μιας βιολογικής/ανοσολογικής δραστικής ουσίας			**II**
δ) Υπερδεκαπλάσια αύξηση σε σύγκριση με το αρχικά εγκεκριμένο μέγεθος παρτίδας		**1, 2, 3, 4**	**IB**
ε) Η κλίμακα για μια βιολογική/ανοσολογική δραστική ουσία αυξάνεται/μειώνεται χωρίς αλλαγή της διεργασίας (π.χ. διπλασιασμός της γραμμής παραγωγής)		**1, 2, 3, 4**	**IB**

Όροι

1. Τυχόν αλλαγές στις μεθόδους παρασκευής είναι μόνον εκείνες που είναι αναγκαίες λόγω αύξησης ή μείωσης του μεγέθους της παρτίδας, π.χ. χρήση εξοπλισμού διαφορετικού μεγέθους.

2. Για το προτεινόμενο μέγεθος παρτίδας πρέπει να υπάρχουν αποτελέσματα δοκιμών σε τουλάχιστον δύο παρτίδες σύμφωνα με τις προδιαγραφές.

3. Το εν λόγω προϊόν δεν είναι βιολογικό/ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν.

4. Η μεταβολή δεν επηρεάζει αρνητικά την αναπαραγωγιμότητα της διεργασίας.

5. Η μεταβολή δεν πρέπει να είναι το αποτέλεσμα απροσδόκητων συμβάντων κατά την παρασκευή ή προβλημάτων σταθερότητας.

6. Οι προδιαγραφές της δραστικής ουσίας ή της ενδιάμεσης ουσίας είναι αμετάβλητες.

7. Η δραστική ουσία δεν είναι στείρα.

8. Το μέγεθος παρτίδας βρίσκεται εντός του δεκαπλάσιου εύρους του μεγέθους παρτίδας που προβλέφθηκε όταν χορηγήθηκε η άδεια κυκλοφορίας ή μετά από επακόλουθη μεταβολή που δεν εγκρίθηκε ως τροποποίηση τύπου ΙΑ.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6Β για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

2. Οι αριθμοί παρτίδας των παρτίδων που έχουν υποβληθεί σε δοκιμές και οι οποίες έχουν το προτεινόμενο μέγεθος παρτίδας.

3. Στοιχεία από την ανάλυση παρτίδων (σε συγκριτικό πίνακα) για τουλάχιστον μια παρτίδα παραγωγής της δραστικής ουσίας ή της ενδιάμεσης ουσίας, ανάλογα με την περίπτωση, που έχουν παρασκευαστεί με το τρέχον εγκεκριμένο και το προτεινόμενο μέγεθος. Στοιχεία παρτίδων για τις δύο επόμενες πλήρεις παρτίδες παραγωγής πρέπει να διατίθενται μόλις ζητηθούν και να αναφέρονται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές (να προτείνονται επίσης μέτρα).

4. Αντίγραφο των εγκεκριμένων προδιαγραφών της δραστικής ουσίας (και της ενδιάμεσης ουσίας, ανάλογα με την περίπτωση).

5. Δήλωση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας ή του κατόχου ASMF, ανάλογα με την περίπτωση, σύμφωνα με την οποία οι αλλαγές στις μεθόδους παρασκευής είναι μόνον όσες είναι αναγκαίες από την αύξηση ή τη μείωση του μεγέθους της παρτίδας, π.χ. χρήση εξοπλισμού διαφορετικού μεγέθους, η μεταβολή δεν επηρεάζει αρνητικά την αναπαραγωγιμότητα της διεργασίας, ότι δεν είναι το αποτέλεσμα απροσδόκητων συμβάντων κατά την παρασκευή ή προβλημάτων σταθερότητας και οι προδιαγραφές της δραστικής ουσίας/των ενδιάμεσων ουσιών είναι αμετάβλητες.

Β.Ι.α.4. Μεταβολή των κατά τη διεργασία δοκιμών ή ορίων που εφαρμόζονται κατά την παρασκευή της δραστικής ουσίας	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Επιβολή αυστηρότερων ορίων κατά τη διεργασία	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**ΙΑ**
β) Προσθήκη νέων δοκιμών και ορίων κατά τη διεργασία	**1, 2, 5, 6**	**1, 2, 3, 4, 6**	**ΙΑ**
γ) Κατάργηση δοκιμής με αμελητέα σημασία κατά τη διεργασία	**1, 2, 7**	**1, 2, 5**	**ΙΑ**
δ) Διεύρυνση των εγκεκριμένων ορίων δοκιμών κατά τη διεργασία, με ενδεχομένως σημαντικές συνέπειες στη συνολική ποιότητα της δραστικής ουσίας			**ΙΙ**
ε) Κατάργηση μιας δοκιμής κατά τη διεργασία, που μπορεί να έχει σημαντικές συνέπειες στη συνολική ποιότητα της δραστικής ουσίας			**ΙΙ**
στ) Προσθήκη ή αντικατάσταση μιας δοκιμής κατά τη διεργασία ως αποτέλεσμα προβλήματος στην ασφάλεια ή την ποιότητα		**1, 2, 3, 4, 6**	**ΙΒ**

Όροι

1. Η μεταβολή δεν είναι συνέπεια τυχόν δέσμευσης από προηγούμενες αξιολογήσεις για αναθεώρηση των ορίων των προδιαγραφών (π.χ. γίνεται κατά τη διαδικασία της αίτησης για άδεια κυκλοφορίας ή κατά τη διαδικασία τροποποίησης τύπου ΙΙ).

2. Η μεταβολή δεν είναι απόρροια απροσδόκητων συμβάντων κατά την παρασκευή π.χ. νέας μη προσδιορισθείσας πρόσμειξης· μεταβολή των ορίων συνολικών προσμείξεων.

3. Οποιαδήποτε μεταβολή πρέπει να είναι εντός των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων.

4. Η διαδικασία δοκιμής παραμένει η ίδια ή οι αλλαγές στη διαδικασία δοκιμής είναι ήσσονος σημασίας.

5. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.

6. Η νέα μέθοδος δοκιμών δεν είναι βιολογική/ανοσολογική/ανοσοχημική μέθοδος, ούτε μέθοδος που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο για βιολογική δραστική ουσία (δεν περιλαμβάνει τυποποιημένες μικροβιολογικές μεθόδους της φαρμακοποιίας).

7. Η παράμετρος προδιαγραφής δεν αφορά κρίσιμη παράμετρο, όπως για παράδειγμα μία από τις ακόλουθες: δοκιμασία, προσμείξεις (εκτός εάν ένας συγκεκριμένος διαλύτης δεν χρησιμοποιείται σίγουρα κατά την παρασκευή της δραστικής ουσίας), οποιοδήποτε κρίσιμο φυσικό χαρακτηριστικό π.χ. μέγεθος σωματιδίων, χύδην πυκνότητα ή φαινομενική πυκνότητα έπειτα από συμπίεση, δοκιμή ταυτότητας, νερό, οποιοδήποτε αίτημα για αλλαγή της συχνότητας δοκιμών.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

2. Συγκριτικός πίνακας των τρεχουσών και προτεινόμενων δοκιμών κατά τη διεργασία.

3. Λεπτομερή στοιχεία για κάθε νέα μέθοδο ανάλυσης που δεν περιλαμβάνεται στη φαρμακοποιία και στοιχεία επικύρωσης, ανάλογα με την περίπτωση.

4. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων για δύο παρτίδες της παραγωγής (3 παρτίδες παραγωγής για βιολογικές ουσίες, εκτός κι αν δικαιολογείται κάτι άλλο) της δραστικής ουσίας για κάθε παράμετρο των προδιαγραφών.

5. Αιτιολόγηση/αξιολόγηση κινδύνου από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή τον κάτοχο ASMF, ανάλογα με την περίπτωση, από την οποία θα φαίνεται ότι οι δοκιμές κατά τη διεργασία είναι αμελητέας σημασίας ή ότι οι δοκιμές κατά τη διεργασία είναι παρωχημένες.

6. Αιτιολόγηση από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή τον κάτοχο ASMF, ανάλογα με την περίπτωση, για τη νέα δοκιμή και τα όρια κατά τη διεργασία.

B.I.α.5. Μεταβολές στη δραστική ουσία ενός εποχικού, προπανδημικού ή πανδημικού εμβολίου κατά της γρίπης που προσβάλλει τον άνθρωπο	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Αντικατάσταση του στελέχους(-ών) σε ένα εποχικό, προπανδημικό ή πανδημικό εμβόλιο κατά της γρίπης που προσβάλλει τον άνθρωπο			**II**

B.I.β) *Έλεγχος της δραστικής ουσίας*

B.I.β.1. Μεταβολή στις παραμέτρους των προδιαγραφών και/ή στα όρια δραστικής ουσίας, πρώτης ύλης/ενδιάμεσης ουσίας/αντιδραστηρίου που χρησιμοποιούνται στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Επιβολή αυστηρότερων ορίων προδιαγραφών για φαρμακευτικά προϊόντα που υπόκεινται σε έγκριση παρτίδων από επίσημη αρχή ελέγχου	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA_{IN}**
β) Επιβολή αυστηρότερων ορίων προδιαγραφών	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
γ) Προσθήκη νέας παραμέτρου προδιαγραφής στην προδιαγραφή με την αντίστοιχη μέθοδο δοκιμής	**1, 2, 5, 6, 7**	**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IA**
δ) Κατάργηση αμελητέας σημασίας παραμέτρου προδιαγραφής (π.χ. κατάργηση παρωχημένης παραμέτρου)	**1, 2, 8**	**1, 2, 6**	**IA**
ε) Κατάργηση μιας παραμέτρου των προδιαγραφών που μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στη συνολική ποιότητα της δραστικής ουσίας και/ή του τελικού προϊόντος			**II**
στ)Μεταβολή εκτός του εύρους των εγκεκριμένων ορίων προδιαγραφών για τη δραστική ουσία			**II**

ζ) Διεύρυνση των εγκεκριμένων ορίων προδιαγραφών για πρώτες ύλες/ενδιάμεσες ουσίες, με ενδεχομένως σημαντικό αντίκτυπο στη συνολική ποιότητα της δραστικής ουσίας και/ή του τελικού προϊόντος			**II**
η) Προσθήκη ή αντικατάσταση (εξαιρουμένης της βιολογικής ή ανοσολογικής ουσίας) μιας παραμέτρου των προδιαγραφών με την αντίστοιχή της μέθοδο δοκιμής ως αποτέλεσμα προβλήματος ασφαλείας ή ποιότητας		**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IB**
θ) 'Οταν δεν υπάρχει μονογραφία στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στην εθνική φαρμακοποιία κράτους μέλους για τη δραστική ουσία, μεταβολή στην προδιαγραφή από εσωτερική σε ανεπίσημη φαρμακοποιία ή φαρμακοποιία τρίτης χώρας		**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IB**

'Οροι

1. Η μεταβολή δεν είναι συνέπεια τυχόν δέσμευσης από προηγούμενες αξιολογήσεις για αναθεώρηση των ορίων των προδιαγραφών (π.χ. γίνεται κατά τη διαδικασία της αίτησης για άδεια κυκλοφορίας ή κατά τη διαδικασία τροποποίησης τύπου II).

2. Η μεταβολή δεν είναι απόρροια απροσδόκητων συμβάντων κατά την παρασκευή π.χ. νέας μη προσδιορισθείσας πρόσμειξης· μεταβολή των ορίων συνολικών προσμείξεων.

3. Οποιαδήποτε μεταβολή πρέπει να είναι εντός των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων.

4. Η διαδικασία δοκιμής παραμένει η ίδια ή οι αλλαγές στη διαδικασία δοκιμής είναι ήσσονος σημασίας.

5. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.

6. Η μέθοδος δοκιμών δεν είναι βιολογική/ανοσολογική/ανοσοχημική μέθοδος ούτε μέθοδος που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο για βιολογική δραστική ουσία (δεν περιλαμβάνει τυποποιημένες μικροβιολογικές μεθόδους της φαρμακοποιίας).

7. Για οποιοδήποτε υλικό, η μεταβολή δεν αφορά γονιδιοτοξική πρόσμειξη. Εάν αφορά την τελική δραστική ουσία, εκτός από τους υπολειπόμενους διαλύτες που πρέπει να συμφωνούν με τα όρια ICH/VICH, οποιοσδήποτε νέος έλεγχος προσμείξεων πρέπει να είναι σύμφωνος με την ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή την εθνική φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους.

8. Η παράμετρος προδιαγραφής δεν αφορά κρίσιμη παράμετρο, για παράδειγμα μία από τις ακόλουθες: δοκιμασία, προσμείξεις (εκτός εάν ένας συγκεκριμένος διαλύτης δεν χρησιμοποιείται σίγουρα κατά την παρασκευή της δραστικής ουσίας), οποιοδήποτε κρίσιμο φυσικό χαρακτηριστικό π.χ. μέγεθος σωματιδίων, χύδην πυκνότητα ή φαινομενική πυκνότητα έπειτα από συμπίεση, δοκιμή ταυτότητας, νερό, οποιοδήποτε αίτημα για περιοδικές δοκιμές.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

2. Συγκριτικός πίνακας των τρεχουσών και προτεινόμενων προδιαγραφών.

3. Λεπτομερή στοιχεία για κάθε νέα μέθοδο ανάλυσης και στοιχεία επικύρωσης, ανάλογα με την περίπτωση.

4. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων για δύο παρτίδες της παραγωγής (3 παρτίδες παραγωγής για βιολογικές ουσίες, εκτός κι αν δικαιολογείται κάτι άλλο) της σχετικής δραστικής ουσίας για κάθε παράμετρο των προδιαγραφών.

5. Ανάλογα με την περίπτωση, συγκριτικά στοιχεία των χαρακτηριστικών διαλυτότητας για το τελικό προϊόν για τουλάχιστον μία πιλοτική παρτίδα που περιέχει τη δραστική ουσία σε συμμόρφωση με την τρέχουσα και προτεινόμενη προδιαγραφή. Για φάρμακα φυτικής προέλευσης, μπορούν να γίνονται δεκτά συγκριτικά στοιχεία αποσάθρωσης.

6. Αιτιολόγηση/αξιολόγηση κινδύνου από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή τον κάτοχο ASMF, ανάλογα με την περίπτωση, από την οποία θα φαίνεται ότι η παράμετρος κατά τη διεργασία είναι αμελητέας σημασίας ή ότι η παράμετρος κατά τη διεργασία είναι παρωχημένη.

7. Αιτιολόγηση από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή τον κάτοχο ASMF, ανάλογα με την περίπτωση, για τη νέα παράμετρο προδιαγραφής και τα όρια.

Β.Ι.β.2. Μεταβολή στη διαδικασία δοκιμής για μια δραστική ουσία ή πρώτη ύλη/αντιδραστήριο/ενδιάμεση ουσία που χρησιμοποιούνται στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Ήσσονος σημασίας αλλαγές σε μια εγκεκριμένη διαδικασία δοκιμής	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**ΙΑ**
β) Κατάργηση μιας διαδικασίας δοκιμής για τη δραστική ουσία ή μια πρώτη ύλη/αντιδραστήριο/ενδιάμεση ουσία, εάν έχει ήδη εγκριθεί μια εναλλακτική διαδικασία δοκιμής	**7**	**1**	**ΙΑ**
γ) Άλλες αλλαγές σε μια διαδικασία δοκιμής (συμπεριλαμβανομένης της αντικατάστασης ή προσθήκης) για αντιδραστήριο, που δεν έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη συνολική ποιότητα της δραστικής ουσίας	**1, 2, 3, 5, 6**	**1, 2**	**ΙΑ**
δ) Σημαντική μεταβολή ή αντικατάσταση βιολογικής/ανοσολογικής/ανοσοχημικής μεθόδου δοκιμής ή μεθόδου που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο για βιολογική δραστική ουσία			**ΙΙ**
ε) Άλλες μεταβολές σε διαδικασία δοκιμής (συμπεριλαμβανομένης αντικατάστασης ή προσθήκης) για τη δραστική ουσία ή για πρώτη ύλη/ενδιάμεση ουσία		**1, 2**	**ΙΒ**

Όροι

1. Έχουν πραγματοποιηθεί κατάλληλες μελέτες επικύρωσης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και δείχνουν ότι η ενημερωμένη διαδικασία δοκιμής είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την προηγούμενη διαδικασία δοκιμής.

2. Δεν υπήρξαν αλλαγές στα όρια συνολικών προσμείξεων· δεν έχουν ανιχνευτεί απροσδιόριστες προσμείξεις.

3. Η μέθοδος ανάλυσης παραμένει η ίδια (π.χ. αλλαγή στο μήκος της στήλης ή της θερμοκρασίας, αλλά όχι διαφορετικό είδος στήλης ή διαφορετική μέθοδος).

4. Η μέθοδος δοκιμής δεν είναι βιολογική/ανοσολογική/ανοσοχημική μέθοδος ούτε μέθοδος που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο για βιολογική δραστική ουσία (δεν περιλαμβάνονται οι τυποποιημένες μικροβιολογικές μέθοδοι της φαρμακοποιίας).

5. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.

6. Η δραστική ουσία δεν είναι βιολογική/ανοσολογική ουσία.

7. Έχει ήδη εγκριθεί διαδικασία δοκιμής για την παράμετρο προδιαγραφής και η εν λόγω διαδικασία δεν έχει προστεθεί μέσω κοινοποίησης ΙΑ/ΙΑ(ΙΝ).

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6Β για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένης περιγραφής της μεθόδου ανάλυσης, περίληψης των δεδομένων επικύρωσης, αναθεωρημένων προδιαγραφών για προσμείξεις (ανάλογα με την περίπτωση).

2. Συγκριτικά αποτελέσματα επικύρωσης ή, εάν δικαιολογείται, αποτελέσματα συγκριτικής ανάλυσης που δείχνουν ότι η τρέχουσα και η προτεινόμενη δοκιμή είναι ισοδύναμες. Η απαίτηση αυτή δεν ισχύει στην περίπτωση προσθήκης νέας διαδικασίας δοκιμής.

Β.Ι.γ) *Σύστημα κλεισίματος περιέκτη*

Β.Ι.γ.1. Μεταβολή στη στοιχειώδη συσκευασία της δραστικής ουσίας	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Ποιοτική και/ή ποσοτική σύνθεση	**1, 2, 3**	**1, 2, 3, 4, 6**	**ΙΑ**

β) Ποιοτική και/ή ποσοτική σύνθεση στείρων και μη κατεψυγμένων βιολογικών/ανοσολογικών δραστικών ουσιών			**II**
γ) Δραστικές ουσίες σε υγρή μορφή (μη στείρες)		**1, 2, 3, 5, 6**	**IB**

Όροι

1. Το προτεινόμενο υλικό συσκευασίας πρέπει να είναι τουλάχιστον ισοδύναμο με το εγκεκριμένο υλικό ως προς τις σχετικές ιδιότητές του.

2. Σχετικές μελέτες σταθερότητας έχουν ξεκινήσει υπό συνθήκες ICH (Διεθνής διάσκεψη για την εναρμόνιση)/VICH (Διεθνής διάσκεψη για την εναρμόνιση των τεχνικών απαιτήσεων για την καταχώριση κτηνιατρικών φαρμάκων), οι σχετικές παράμετροι σταθερότητας έχουν αξιολογηθεί σε τουλάχιστον δύο παρτίδες πιλοτικής ή βιομηχανικής κλίμακας και ο αιτών διαθέτει ικανοποιητικά στοιχεία τριών τουλάχιστον μηνών τη στιγμή της υλοποίησης. Ωστόσο, εάν η προτεινόμενη συσκευασία είναι πιο ανθεκτική από την υφιστάμενη συσκευασία, τα στοιχεία σταθερότητας τριών μηνών δεν χρειάζεται να είναι διαθέσιμα. Οι μελέτες αυτές πρέπει να έχουν ολοκληρωθεί και τα στοιχεία να παρέχονται αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης ή δυνητικής απόκλισης από τις προδιαγραφές στο τέλος της περιόδου διατήρησης/της περιόδου επαναδοκιμής (να προτείνονται επίσης μέτρα).

3. Αποκλείονται οι στείρες, οι σε υγρή μορφή και οι βιολογικές/ανοσολογικές δραστικές ουσίες.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

2. Κατάλληλα δεδομένα για τη νέα συσκευασία (π.χ. συγκριτικά δεδομένα για τη διαπερατότητα από O_2, CO_2, υγρασία), συμπεριλαμβανομένης επιβεβαίωσης για το ότι το υλικό συμμορφώνεται με τις σχετικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας ή τη νομοθεσία της Ένωσης για τα πλαστικά υλικά και αντικείμενα που έρχονται σε επαφή με τρόφιμα.

3. Ανάλογα με την περίπτωση, πρέπει να παρέχονται αποδείξεις για το ότι δεν υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ περιεχομένου και υλικού συσκευασίας (π.χ. δεν υφίσταται μετανάστευση των συστατικών του προτεινόμενου υλικού στο περιεχόμενο ούτε απώλεια των συστατικών του προϊόντος στη συσκευασία) και να επιβεβαιώνεται ότι το υλικό συμμορφώνεται με τις σχετικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας ή της νομοθεσίας της Ένωσης για τα πλαστικά υλικά και αντικείμενα που έρχονται σε επαφή με τρόφιμα.

4. Δήλωση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας ή του κατόχου ASMF, ανάλογα με την περίπτωση, σύμφωνα με την οποία οι απαιτούμενες μελέτες σταθερότητας ξεκίνησαν υπό συνθήκες ICH/VICH (με ένδειξη συγκεκριμένων αριθμών παρτίδας) και ότι ο αιτών είχε στη διάθεσή του, όπως αρμόζει, τα απαιτούμενα ελάχιστα ικανοποιητικά στοιχεία σταθερότητας τη στιγμή της υλοποίησης και ότι σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υπήρχε πρόβλημα. Πρέπει επίσης να δίνεται διαβεβαίωση για το ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρωθούν και τα στοιχεία θα δοθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές ή δυνητικής απόκλισης στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα).

5. Παρέχονται τα αποτελέσματα των μελετών σταθερότητας που διεξήχθησαν υπό συνθήκες ICH/VICH, για τις σχετικές παραμέτρους σταθερότητας, σε δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικής ή βιομηχανικής κλίμακας, καλύπτοντας περίοδο τουλάχιστον 3 μηνών, και διαβεβαιώνεται ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρώνονται και τα στοιχεία θα παρέχονται αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης ή δυνητικής απόκλισης από τις προδιαγραφές στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου επαναδοκιμής (να προτείνονται επίσης μέτρα).

6. Σύγκριση των προδιαγραφών της τρέχουσας και προτεινόμενης στοιχειώδους συσκευασίας, εφόσον είναι απαραίτητο.

Β.1.γ.2. Μεταβολή των παραμέτρων των προδιαγραφών και/ή των ορίων της στοιχειώδους συσκευασίας της δραστικής ουσίας	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Επιβολή αυστηρότερων ορίων προδιαγραφών	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
β) Προσθήκη νέας παραμέτρου προδιαγραφής στην προδιαγραφή με την αντίστοιχη μέθοδο δοκιμής	**1, 2, 5**	**1, 2, 3, 4, 6**	**IA**
γ) Κατάργηση αμελητέας σημασίας παραμέτρου προδιαγραφής (π.χ. κατάργηση παρωχημένης παραμέτρου)	**1, 2**	**1, 2, 5**	**IA**
δ) Προσθήκη ή αντικατάσταση μιας παραμέτρου προδιαγραφής ως αποτέλεσμα προβλήματος ασφαλείας ή ποιότητας		**1, 2, 3, 4, 6**	**IB**

Όροι

1. Η μεταβολή δεν είναι συνέπεια τυχόν δέσμευσης από προηγούμενες αξιολογήσεις για αναθεώρηση των ορίων της προδιαγραφής (π.χ. γίνεται κατά τη διαδικασία της αίτησης για άδεια κυκλοφορίας ή κατά τη διαδικασία τροποποίησης τύπου II), εκτός αν έχει αξιολογηθεί προηγουμένως στο πλαίσιο επακόλουθου μέτρου.

2. Η μεταβολή δεν είναι απόρροια απροσδόκητων συμβάντων κατά την παραγωγή του υλικού της συσκευασίας ή κατά την αποθήκευση της δραστικής ουσίας.

3. Οποιαδήποτε μεταβολή πρέπει να είναι εντός των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων.

4. Η διαδικασία δοκιμής παραμένει η ίδια ή οι αλλαγές στη διαδικασία δοκιμής είναι ήσσονος σημασίας.

5. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

2. Συγκριτικός πίνακας των τρεχουσών και προτεινόμενων προδιαγραφών.

3. Λεπτομερή στοιχεία για κάθε νέα μέθοδο ανάλυσης και στοιχεία επικύρωσης, ανάλογα με την περίπτωση.

4. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων για δύο παρτίδες της στοιχειώδους συσκευασίας για κάθε παράμετρο των προδιαγραφών.

5. Αιτιολόγηση/αξιολόγηση κινδύνου από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή τον κάτοχο ASMF, ανάλογα με την περίπτωση, από την οποία θα φαίνεται ότι η παράμετρος κατά τη διεργασία είναι αμελητέας σημασίας ή ότι η παράμετρος κατά τη διεργασία είναι παρωχημένη.

6. Αιτιολόγηση από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή τον κάτοχο ASMF, ανάλογα με την περίπτωση, για τη νέα παράμετρο προδιαγραφής και τα όρια.

B.I.γ.3. Μεταβολή της διαδικασίας δοκιμής για τη στοιχειώδη συσκευασία της δραστικής ουσίας	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Ήσσονος σημασίας αλλαγές σε μια εγκεκριμένη διαδικασία δοκιμής	**1, 2, 3,**	**1, 2**	**IA**
β) Άλλες αλλαγές σε διαδικασία δοκιμής (συμπεριλαμβανομένης της αντικατάστασης ή προσθήκης)	**1, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
γ) Κατάργηση διαδικασίας δοκιμής, εάν έχει ήδη εγκριθεί μια εναλλακτική διαδικασία δοκιμής	**5**	**1**	**IA**

Όροι

1. Έχουν πραγματοποιηθεί κατάλληλες μελέτες επικύρωσης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και δείχνουν ότι η ενημερωμένη διαδικασία δοκιμής είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την προηγούμενη διαδικασία δοκιμής.

2. Η μέθοδος ανάλυσης παραμένει η ίδια (π.χ. αλλαγή στο μήκος της στήλης ή της θερμοκρασίας, αλλά όχι διαφορετικό είδος στήλης ή διαφορετική μέθοδος).

3. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.

4. Η δραστική ουσία/το τελικό προϊόν δεν είναι βιολογικά/ανοσολογικά.

5. Έχει ήδη εγκριθεί διαδικασία δοκιμής για την παράμετρο προδιαγραφής και η εν λόγω διαδικασία δεν έχει προστεθεί μέσω κοινοποίησης IA/IA(IN).

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένης περιγραφής της μεθόδου ανάλυσης και περίληψης των δεδομένων επικύρωσης.

2. Συγκριτικά αποτελέσματα επικύρωσης ή, εάν δικαιολογείται, αποτελέσματα συγκριτικής ανάλυσης που δείχνουν ότι η τρέχουσα και η προτεινόμενη δοκιμή είναι ισοδύναμες. Η απαίτηση αυτή δεν ισχύει στην περίπτωση προσθήκης νέας διαδικασίας δοκιμής.

Β.Ι.δ) *Σταθερότητα*

Β.Ι.δ.1. Μεταβολή της περιόδου επαναδοκιμής/αποθήκευσης ή των συνθηκών αποθήκευσης της δραστικής ουσίας όταν δεν υπάρχει μέσα στον εγκεκριμένο φάκελο πιστοποιητικό καταλληλότητας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας που να καλύπτει την περίοδο επαναδοκιμής	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Περίοδος επαναδοκιμής/αποθήκευσης			
1. Μείωση	**1**	**1, 2, 3**	**IA**
2. Επέκταση της περιόδου επαναδοκιμής για την παρέκταση των δεδομένων σταθερότητας που δεν είναι σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές ICH/VICH (*)			**II**
3. Επέκταση της περιόδου αποθήκευσης βιολογικής/ανοσολογικής δραστικής ουσίας σε ασυμφωνία με ένα εγκεκριμένο πρωτόκολλο σταθερότητας			**II**
4. Επέκταση ή εισαγωγή περιόδου επαναδοκιμής/αποθήκευσης τεκμηριωμένη από στοιχεία πραγματικού χρόνου		**1, 2, 3**	**IB**
β) Συνθήκες αποθήκευσης			
1. Μεταβολή σε πιο περιοριστικές συνθήκες αποθήκευσης της δραστικής ουσίας	**1**	**1, 2, 3**	**IA**
2. Μεταβολή των συνθηκών αποθήκευσης της βιολογικής/ανοσολογικής δραστικής ουσίας, όταν οι μελέτες σταθερότητας δεν εκτελέστηκαν σύμφωνα με τρέχον εγκεκριμένο πρωτόκολλο σταθερότητας			**II**
3. Μεταβολή των συνθηκών αποθήκευσης της δραστικής ουσίας		**1, 2, 3**	**IB**
γ) Μεταβολή σε εγκεκριμένο πρωτόκολλο σταθερότητας	**1, 2**	**1, 4**	**IA**

Όροι

1. Η μεταβολή δεν πρέπει να είναι το αποτέλεσμα απροσδόκητων συμβάντων κατά την παρασκευή ή προβλημάτων σταθερότητας.

2. Οι μεταβολές δεν αφορούν διεύρυνση των κριτηρίων αποδοχής στις παραμέτρους που υποβάλλονται σε δοκιμές, αφαίρεση παραμέτρων που δείχνουν σταθερότητα ή μείωση της συχνότητας των δοκιμών.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

Πρέπει να περιέχονται αποτελέσματα των κατάλληλων μελετών σταθερότητας πραγματικού χρόνου, που διεξήχθησαν σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές για τη σταθερότητα σε δύο τουλάχιστον (τρεις για τα βιολογικά φάρμακα) παρτίδες πιλοτικής κλίμακας ή κλίμακας παραγωγής της δραστικής ουσίας στο εγκεκριμένο υλικό συσκευασίας και με κάλυψη της διάρκειας της απαιτούμενης περιόδου επαναδοκιμής ή των απαιτούμενων συνθηκών αποθήκευσης.

2. Επιβεβαίωση για το ότι οι μελέτες σταθερότητας έγιναν με το τρέχον εγκεκριμένο πρωτόκολλο. Από τις μελέτες πρέπει να φαίνεται ότι τηρούνται οι συμφωνηθείσες σχετικές προδιαγραφές.

3. Αντίγραφο των εγκεκριμένων προδιαγραφών της δραστικής ουσίας.

4. Αιτιολόγηση των προτεινόμενων μεταβολών.

(*) *Σημείωση:* Η περίοδος επαναδοκιμής δεν εφαρμόζεται σε βιολογική/ανοσολογική δραστική ουσία.

Β.Ι.ε) *Χώρος σχεδιασμού και πρωτόκολλα διαχείρισης μεταβολών μετά την έγκριση*

Β.Ι.ε.1. Εισαγωγή νέου χώρου σχεδιασμού ή επέκταση εγκεκριμένου χώρου σχεδιασμού για τη δραστική ουσία, που αφορά:	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Μια επιμέρους εργασία στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας, συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων κατά τη διεργασία και/ή των διαδικασιών δοκιμής		**1, 2, 3**	**II**
β) Διαδικασίες δοκιμής για πρώτες ύλες/αντιδραστήρια/ενδιάμεσες ουσίες και/ή τη δραστική ουσία		**1, 2, 3**	**II**

Δικαιολογητικά

1. Ο χώρος σχεδιασμού έχει διαμορφωθεί σύμφωνα με τις σχετικές ευρωπαϊκές και διεθνείς επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές. Υπάρχουν αποτελέσματα από μελέτες ανάπτυξης προϊόντων, διεργασιών και αναλυτικές μελέτες (π.χ. πρέπει να μελετηθεί η αλληλεπίδραση των διαφόρων παραμέτρων που συνιστούν τον χώρο σχεδιασμού, μεταξύ άλλων να γίνει αξιολόγηση κινδύνου και πολυμεταβλητές μελέτες) που αποδεικνύουν ότι ο αιτών έχει κατανοήσει πώς επιδρούν οι παράμετροι της διεργασίας και τα χαρακτηριστικά των πρώτων υλών στα κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας.

2. Περιγραφή του χώρου σχεδιασμού σε πίνακα, συμπεριλαμβανομένων των μεταβλητών (χαρακτηριστικά πρώτης ύλης και παράμετροι διεργασίας, ανάλογα με την περίπτωση) και του προτεινόμενου εύρους τιμών.

3. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6Β για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

Β.Ι.ε.2. Εισαγωγή πρωτοκόλλου διαχείρισης μεταβολών μετά την έγκριση το οποίο να αφορά τη δραστική ουσία	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
		1, 2, 3	**II**

Δικαιολογητικά

1. Λεπτομερής περιγραφή της προτεινόμενης μεταβολής.

2. Πρωτόκολλο διαχείρισης της μεταβολής σε σχέση με τη δραστική ουσία.

3. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6Β για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

Β.Ι.ε.3. Κατάργηση εγκεκριμένου πρωτοκόλλου διαχείρισης μεταβολών ως προς τη δραστική ουσία	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
	1	**1, 2**	**IA_{IN}**

Όροι

1. Η κατάργηση του συναφούς με τη δραστική ουσία εγκεκριμένου πρωτοκόλλου διαχείρισης μεταβολών δεν είναι αποτέλεσμα απροσδόκητων συμβάντων ούτε αποτελεσμάτων απόκλισης από τις προδιαγραφές κατά την πραγματοποίηση της μεταβολής(-ών) που περιγράφεται(-ονται) στο πρωτόκολλο και δεν έχει καμία επίπτωση στις ήδη εγκεκριμένες πληροφορίες που περιέχονται στον φάκελο.

Δικαιολογητικά

1. Αιτιολόγηση της προτεινόμενης κατάργησης.

2. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

B.I.ε.4. Μεταβολές σε εγκεκριμένο πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Μείζονος σημασίας μεταβολές σε εγκεκριμένο πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών			**II**
β) Ήσσονος σημασίας μεταβολές σε εγκεκριμένο πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών που δεν αλλάζουν τη στρατηγική που ορίζεται στο πρωτόκολλο		**1**	**IB**

Δικαιολογητικά

1. Δήλωση ότι οποιαδήποτε μεταβολή πρέπει να είναι εντός των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων. Επιπλέον, δήλωση ότι δεν απαιτείται αξιολόγηση της συγκρισιμότητας για βιολογικά/ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα.

B.I.ε.5. Υλοποίηση των μεταβολών που προβλέπονται σε εγκεκριμένο πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Δεν απαιτούνται περαιτέρω δικαιολογητικά για την υλοποίηση της μεταβολής	**1**	**1, 2, 4**	**IA_{IN}**
β) Απαιτούνται περαιτέρω δικαιολογητικά για την υλοποίηση της μεταβολής		**1, 2, 3, 4**	**IB**
γ) Υλοποίηση μεταβολής που αφορά βιολογικό/ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν		**1, 2, 3, 4, 5**	**IB**

Όροι

1. Η προτεινόμενη μεταβολή έχει πραγματοποιηθεί σε πλήρη συμφωνία με το εγκεκριμένο πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών.

Δικαιολογητικά

1. Αναφορά στο εγκεκριμένο πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών.

2. Δήλωση ότι η μεταβολή είναι σύμφωνη με το εγκεκριμένο πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών και ότι τα αποτελέσματα της μελέτης πληρούν τα κριτήρια αποδοχής που προσδιορίζονται στο πρωτόκολλο. Επιπλέον, δήλωση ότι δεν απαιτείται αξιολόγηση της συγκρισιμότητας για βιολογικά/ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα.

3. Αποτελέσματα των μελετών που έγιναν σύμφωνα με το εγκεκριμένο πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών.

4. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

5. Αντίγραφο των εγκεκριμένων προδιαγραφών της δραστικής ουσίας.

B.II. ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ

B.II.α) *Περιγραφή και σύνθεση*

B.II.α.1. Μεταβολή ή προσθήκη εντύπων, εκτύπων και άλλων διακριτικών σημείων, καθώς και αντικατάσταση ή προσθήκη μελανιών που χρησιμοποιούνται για τη σήμανση του προϊόντος	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Μεταβολές σε έντυπα, έκτυπα και άλλα σήματα	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA_{IN}**

β) Μεταβολές σε διαχωριστικές γραμμές/γραμμές θραύσης που χρησιμεύουν για τη διαίρεση σε ίσες δόσεις		**1, 2, 3**	**IB**

Όροι

1. Οι προδιαγραφές κυκλοφορίας και ο χρόνος διατήρησης του τελικού προϊόντος παραμένουν αμετάβλητα (εκτός από την εμφάνιση).

2. Τυχόν νέα μελάνια πρέπει να συμμορφώνονται με τη σχετική φαρμακευτική νομοθεσία.

3. Οι διαχωριστικές γραμμές/γραμμές θραύσης δεν χρησιμεύουν για τη διαίρεση σε ίσες δόσεις.

4. Τυχόν σημάνσεις προϊόντος που χρησιμοποιούνται για τη διαφοροποίηση περιεκτικοτήτων δεν πρέπει να διαγράφονται εξ ολοκλήρου.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος(-ων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένου λεπτομερούς σχεδίου ή γραπτής περιγραφής της τρέχουσας και νέας εμφάνισης και συμπεριλαμβανομένων, εάν χρειάζεται, αναθεωρημένων πληροφοριών για το προϊόν.

2. Δείγματα του τελικού προϊόντος, εφόσον είναι απαραίτητο (βλέπε NTA, απαιτήσεις για δείγματα στα κράτη μέλη).

3. Αποτελέσματα των κατάλληλων δοκιμών της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας που αποδεικνύουν την ισοδυναμία χαρακτηριστικών/ορθής δοσολογίας.

B.II.α.2. Μεταβολή στο σχήμα ή τις διαστάσεις της φαρμακοτεχνικής μορφής	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Δισκία άμεσης αποδέσμευσης, καψάκια, υπόθετα και πεσσοί	**1, 2, 3, 4**	**1, 4**	**IA_{IN}**
β) Φαρμακευτικές μορφές γαστροανθεκτικές, τροποποιημένης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης και εγχάρακτα δισκία που προορίζονται να διαιρεθούν σε ίσες δόσεις		**1, 2, 3, 4, 5**	**IB**
γ) Προσθήκη νέου σετ ραδιοφαρμακευτικού σκευάσματος με διαφορετικό όγκο πλήρωσης			**II**

Όροι

1. Ανάλογα με την περίπτωση, τα χαρακτηριστικά διαλυτότητας του προϊόντος με τη νέα σύνθεση είναι συγκρίσιμα με εκείνα του παλαιού προϊόντος. Για τα προϊόντα φυτικής προέλευσης, όταν οι δοκιμές διαλυτότητας δεν είναι εφικτές, ο χρόνος αποσάθρωσης του νέου προϊόντος είναι συγκρίσιμος με εκείνον του παλαιού προϊόντος.

2. Οι προδιαγραφές αποδέσμευσης και ο χρόνος διατήρησης του προϊόντος παραμένουν αμετάβλητα (εκτός από την εμφάνιση).

3. Η ποιοτική ή ποσοτική σύνθεση και η μέση μάζα παραμένουν αμετάβλητες.

4. Η μεταβολή δεν αφορά εγχάρακτο δισκίο που προορίζεται να διαιρεθεί σε ίσες δόσεις.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος(-ων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένου λεπτομερούς σχεδίου της τρέχουσας και προτεινόμενης κατάστασης και συμπεριλαμβανομένων, εάν χρειάζεται, αναθεωρημένων πληροφοριών για το προϊόν.

2. Συγκριτικά δεδομένα διαλυτότητας για μία τουλάχιστον πιλοτική παρτίδα με τις τρέχουσες και προτεινόμενες διαστάσεις [καμία σημαντική διαφορά ως προς τη συγκρισιμότητα, βλέπε σχετικές οδηγίες (για τα φάρμακα για ανθρώπινη ή κτηνιατρική χρήση) για τη βιοδιαθεσιμότητα]. Για τα φάρμακα φυτικής προέλευσης μπορούν να γίνονται δεκτά συγκριτικά στοιχεία αποσάθρωσης.

3. Αιτιολόγηση για τη μη υποβολή νέας μελέτης βιοϊσοδυναμίας σύμφωνα με τις σχετικές οδηγίες για τη βιοδιαθεσιμότητα (ανάλογα αν πρόκειται για φάρμακα για ανθρώπινη ή κτηνιατρική χρήση).

4. Δείγματα του τελικού προϊόντος, κατά περίπτωση (βλέπε NTA, απαιτήσεις για δείγματα στα κράτη μέλη).

5. Αποτελέσματα των κατάλληλων δοκιμών της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας που αποδεικνύουν την ισοδυναμία χαρακτηριστικών/ορθής δοσολογίας.

Σημείωση: Για το σημείο Β.ΙΙ.α.2.γ), υπενθυμίζεται στους αιτούντες ότι τυχόν μεταβολή στην «περιεκτικότητα» του φαρμάκου απαιτεί υποβολή αίτησης επέκτασης.

Β.ΙΙ.α.3. Μεταβολές στη σύνθεση (έκδοχα) του τελικού προϊόντος	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Μεταβολές των συνιστωσών του συστήματος χρωματισμού ή του συστήματος αρωματισμού			
1. Προσθήκη, κατάργηση ή αντικατάσταση	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11**	**1, 2, 4, 5, 6**	**IA_{IN}**
2. Αύξηση ή μείωση	**1, 2, 3, 4, 11**	**1, 2, 4**	**IA**
3. Βιολογικά κτηνιατρικά φάρμακα για χρήση από το στόμα για τα οποία ο παράγοντας χρωματισμού ή αρωματισμού είναι σημαντικός όσον αφορά την πρόσληψη από το ζωικό είδος-στόχο			**II**
β) Άλλα έκδοχα			
1. Κάθε ήσσονος σημασίας αναπροσαρμογή της ποσοτικής σύνθεσης του τελικού προϊόντος όσον αφορά τα έκδοχα	**1, 2, 4, 8, 9, 10**	**1, 2, 7**	**IA**
2. Ποιοτικές ή ποσοτικές μεταβολές ενός ή περισσότερων εκδόχων που μπορεί να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ασφάλεια, την ποιότητα ή την αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος			**II**
3. Μεταβολή που αφορά ένα βιολογικό/ανοσολογικό προϊόν			**II**
4. Κάθε νέο έκδοχο που περιλαμβάνει τη χρήση πρώτων υλών ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης για τα οποία απαιτείται αξιολόγηση της ασφαλείας έναντι των ιών ή έναντι κινδύνου από ΜΣΕ			**II**
5. Μεταβολή που τεκμηριώνεται από μελέτη βιοϊσοδυναμίας			**II**
6. Αντικατάσταση ενός μόνο εκδόχου με ένα ανάλογο έκδοχο με τα ίδια λειτουργικά χαρακτηριστικά και σε παρόμοιο επίπεδο		**1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10**	**IB**

Όροι

1. Καμία μεταβολή των λειτουργικών χαρακτηριστικών της φαρμακοτεχνικής μορφής, π.χ. χρόνος αποσάθρωσης, χαρακτηριστικά διαλυτότητας.

2. Κάθε ήσσονος σημασίας προσαρμογή στη σύνθεση για τη διατήρηση του ολικού βάρους πρέπει να γίνεται από έκδοχο που επί του παρόντος έχει σημαντικό ρόλο στη σύνθεση του τελικού προϊόντος.

3. Η προδιαγραφή του τελικού προϊόντος έχει μόνο ενημερωθεί σε σχέση με την εμφάνιση/οσμή/γεύση και, ανάλογα με την περίπτωση, έχει καταργηθεί μια δοκιμή ταυτοποίησης.

4. Μελέτες σταθερότητας έχουν ξεκινήσει υπό συνθήκες ICH/VICH (με ένδειξη των αριθμών παρτίδας) και οι σχετικές παράμετροι σταθερότητας έχουν αξιολογηθεί για τουλάχιστον δύο παρτίδες πιλοτικής και βιομηχανικής κλίμακας και ικανοποιητικά δεδομένα σταθερότητας τουλάχιστον τριών μηνών είναι στη διάθεση του αιτούντος (τη στιγμή της πραγματοποίησης για τροποποιήσεις τύπου IA και τη στιγμή της κοινοποίησης για τύπου IB) και τα

χαρακτηριστικά σταθερότητας είναι παρόμοια με την τρέχουσα καταγεγραμμένη κατάσταση. Διαβεβαιώνεται, επίσης, ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρωθούν και τα στοιχεία θα δοθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές ή δυνητικής απόκλισης στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα). Επιπλέον, πρέπει να διενεργούνται δοκιμές φωτοσταθερότητας, ανάλογα με την περίπτωση.

5. Κάθε νέο προτεινόμενο συστατικό πρέπει να συμμορφώνεται με τις σχετικές οδηγίες [π.χ. τις οδηγίες 94/36/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([1]) και 2008/128/ΕΚ της Επιτροπής ([2]) για τις χρωστικές ουσίες στα τρόφιμα και την οδηγία 88/388/ΕΟΚ του Συμβουλίου ([3]) για τα «αρτύματα»].

6. Κάθε νέο συστατικό δεν ενέχει τη χρήση πρώτων υλών ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης για τα οποία απαιτείται αξιολόγηση της ασφαλείας έναντι των ιών ή συμμόρφωση με το τρέχον «Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products» (Επεξηγηματικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης ζωικών παραγόντων της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας μέσω φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση).

7. Η μεταβολή δεν επηρεάζει τη διαφοροποίηση μεταξύ περιεκτικοτήτων και δεν έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ελκυστικότητα της γεύσης των παιδιατρικών φαρμάκων.

8. Τα χαρακτηριστικά διαλυτότητας του νέου προϊόντος καθοριζόμενα σε δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικής κλίμακας είναι συγκρίσιμα με τα παλαιά [καμία σημαντική διαφορά ως προς τη συγκρισιμότητα, βλέπε σχετικές οδηγίες (για τα φάρμακα για ανθρώπινη ή κτηνιατρική χρήση) για τη βιοδιαθεσιμότητα]. Για τα προϊόντα φυτικής προέλευσης, όταν οι δοκιμές διαλυτότητας δεν είναι εφικτές, ο χρόνος αποσάθρωσης του νέου προϊόντος είναι συγκρίσιμος με εκείνον του παλαιού προϊόντος.

9. Η μεταβολή δεν είναι αποτέλεσμα ζητημάτων σταθερότητας ούτε δυνητικών προβλημάτων ασφαλείας, δηλαδή διαφοροποίησης μεταξύ περιεκτικοτήτων.

10. Το εν λόγω προϊόν δεν είναι βιολογικό/ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν.

11. Για τα κτηνιατρικά φάρμακα για χρήση από το στόμα, η μεταβολή δεν επηρεάζει την πρόσληψη από το ζωικό είδος-στόχο.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος(-ων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένης μεθόδου ταυτοποίησης για κάθε νέα χρωστική ουσία, εάν χρειάζεται, και συμπεριλαμβανομένων, εάν χρειάζεται, αναθεωρημένων πληροφοριών για το προϊόν.

2. Δήλωση σύμφωνα με την οποία οι απαιτούμενες μελέτες σταθερότητας ξεκίνησαν υπό συνθήκες ICH/VICH (με ένδειξη συγκεκριμένων αριθμών παρτίδας), ο αιτών είχε στη διάθεσή του, όπως αρμόζει, τα απαιτούμενα ελάχιστα ικανοποιητικά στοιχεία σταθερότητας τη στιγμή της υλοποίησης και, σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία, δεν υπήρχε πρόβλημα. Πρέπει επίσης να δίνεται διαβεβαίωση για το ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρωθούν και τα στοιχεία θα δοθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές ή δυνητικής απόκλισης στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα).

3. Παρέχονται τα αποτελέσματα των μελετών σταθερότητας που διεξήχθησαν υπό συνθήκες ICH/VICH, για τις σχετικές παραμέτρους σταθερότητας, σε δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικής ή βιομηχανικής κλίμακας, καλύπτοντας περίοδο τουλάχιστον 3 μηνών, και σχετική διαβεβαίωση ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρώνονται και τα στοιχεία θα παρέχονται αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης ή δυνητικής απόκλισης από τις προδιαγραφές στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα).

4. Δείγμα του τελικού προϊόντος, ανάλογα με την περίπτωση (βλέπε NTA, απαιτήσεις για δείγματα στα κράτη μέλη).

5. Πιστοποιητικό καταλληλότητας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας για κάθε νέο συστατικό ζωικής προέλευσης που είναι επιδεκτικό κινδύνου από ΜΣΕ ή, ανάλογα με την περίπτωση, στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η συγκεκριμένη πηγή υλικού ειδικού κινδύνου για ΜΣΕ έχει αξιολογηθεί προγενέστερα από την αρμόδια αρχή και έχει διαπιστωθεί η συμμόρφωσή της με το τρέχον «Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products» (Επεξηγηματικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης ζωικών παραγόντων της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας μέσω φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση). Οι ακόλουθες πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνονται για κάθε τέτοιο υλικό: όνομα του παρασκευαστή, είδος και ιστοί από τα οποία προέρχεται το υλικό, χώρα καταγωγής των ζώων από τα οποία προήλθε το υλικό, και χρήση του.

   Για την κεντρική διαδικασία, οι πληροφορίες αυτές πρέπει να περιέχουν ενημερωμένο πίνακα A για ΜΣΕ (και B, ανάλογα με την περίπτωση).

6. Στοιχεία που αποδεικνύουν ότι το νέο έκδοχο δεν αλληλεπιδρά με τις μεθόδους δοκιμής των προδιαγραφών του τελικού προϊόντος, εάν χρειάζεται.

7. Αιτιολόγηση της μεταβολής/επιλογής εκδόχων κ.λπ. πρέπει να δίνεται από τα κατάλληλα δεδομένα ανάπτυξης του φαρμακευτικού προϊόντος (συμπεριλαμβανομένων των πτυχών σταθερότητας και διατήρησης των αντιμικροβιακών ιδιοτήτων, ανάλογα με την περίπτωση).

8. Για στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές, συγκρίσιμα στοιχεία για τα χαρακτηριστικά διαλυτότητας για δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικής κλίμακας του τελικού προϊόντος υπό τη νέα και παλαιά σύνθεση. Για φάρμακα φυτικής προέλευσης, μπορούν να γίνονται δεκτά συγκριτικά στοιχεία αποσάθρωσης.

9. Αιτιολόγηση για τη μη υποβολή νέας μελέτης βιοϊσοδυναμίας σύμφωνα με το τρέχον «Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence» (Επεξηγηματικό σημείωμα για τη διερεύνηση της βιοδιαθεσιμότητας και βιοϊσοδυναμίας).

10. Για τα κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν στα παραγωγικά ζωικά είδη, αποδεικτικά στοιχεία σύμφωνα με τα οποία το έκδοχο ταξινομείται σύμφωνα με το άρθρο 14 παράγραφος 2 στοιχείο γ) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 470/2009 ή, εάν δεν είναι η περίπτωση, αιτιολόγηση για το ότι το έκδοχο δεν έχει φαρμακολογική δράση στη δόση με την οποία χορηγείται στο ζωικό είδος για το οποίο προορίζεται.

(1) ΕΕ L 237 της 10.9.1994, σ. 13.
(2) ΕΕ L 6 της 10.1.2009, σ. 20.
(3) ΕΕ L 184 της 15.7.1988, σ. 61.

Β.ΙΙ.α.4. Μεταβολή στο βάρος της επικάλυψης για τις μορφές χορήγησης από το στόμα ή μεταβολή στο βάρος του περιβλήματος του καψακίου	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές για χορήγηση από το στόμα	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**ΙΑ**
β) Φαρμακοτεχνικές μορφές γαστροανθεκτικές, τροποποιημένης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης, για τις οποίες η επικάλυψη έχει κρίσιμη σημασία όσον αφορά τον μηχανισμό αποδέσμευσης			**ΙΙ**

Όροι

1. Τα χαρακτηριστικά διαλυτότητας του νέου προϊόντος, προσδιορισμένα βάσει δύο τουλάχιστον παρτίδων πιλοτικής κλίμακας, είναι συγκρίσιμα με εκείνα του παλαιού προϊόντος. Για τα προϊόντα φυτικής προέλευσης, όταν οι δοκιμές διαλυτότητας δεν είναι εφικτές, ο χρόνος αποσάθρωσης του νέου προϊόντος είναι συγκρίσιμος με εκείνον του παλαιού προϊόντος.

2. Η επένδυση δεν είναι κρίσιμης σημασίας για τον μηχανισμό αποδέσμευσης.

3. Οι προδιαγραφές του τελικού προϊόντος έχουν ενημερωθεί μόνο ως προς το βάρος και τις διαστάσεις, ανάλογα με την περίπτωση.

4. Έχουν ξεκινήσει μελέτες σταθερότητας, σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές, για δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικής ή βιομηχανικής κλίμακας, ο αιτών έχει στη διάθεσή του ικανοποιητικά δεδομένα σταθερότητας τουλάχιστον τριών μηνών τη στιγμή της πραγματοποίησης και υπάρχει διαβεβαίωση ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρωθούν. Τα στοιχεία παρέχονται αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης ή δυνητικής απόκλισης από τις προδιαγραφές στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα).

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6Β για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

2. Δήλωση σύμφωνα με την οποία οι απαιτούμενες μελέτες σταθερότητας ξεκίνησαν υπό συνθήκες ICH/VICH (με ένδειξη συγκεκριμένων αριθμών παρτίδας), ο αιτών είχε στη διάθεσή του, όπως αρμόζει, τα απαιτούμενα ελάχιστα ικανοποιητικά στοιχεία σταθερότητας τη στιγμή της υλοποίησης και, σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία, δεν υπήρχε πρόβλημα. Πρέπει επίσης να δίνεται διαβεβαίωση για το ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρωθούν και τα στοιχεία θα δοθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές ή δυνητικής απόκλισης στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα). Επιπλέον, πρέπει να διενεργούνται δοκιμές φωτοσταθερότητας, ανάλογα με την περίπτωση.

Β.ΙΙ.α.5. Μεταβολή στη συγκέντρωση μιας εφάπαξ δόσης παρεντερικού προϊόντος, όταν η ποσότητα της δραστικής ουσίας ανά δόση (δηλαδή η περιεκτικότητα σε δραστική ουσία) παραμένει η ίδια	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
			ΙΙ

Β.ΙΙ.α.6. Κατάργηση του περιέκτη διαλύτη/αραιωτικού μέσου από τη συσκευασία	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
		1, 2	IB

Δικαιολογητικά

1 Αιτιολόγηση για την κατάργηση, συμπεριλαμβανομένης δήλωσης σχετικά με τα εναλλακτικά μέσα που διαθέτει ο ενδιαφερόμενος για την απόκτηση του διαλύτη/αραιωτικού μέσου, ώστε να είναι ασφαλής και αποτελεσματική η χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος.

2. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.

Β.ΙΙ.β) *Παρασκευή*

Β.ΙΙ.β.1. Αντικατάσταση ή προσθήκη χώρου παρασκευής για μέρος ή το σύνολο της διεργασίας παρασκευής του τελικού προϊόντος	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Χώρος δευτεροβάθμιας συσκευασίας	**1, 2**	**1,3, 8**	**IA_{IN}**
β) Χώρος πρωτοβάθμιας συσκευασίας	**1, 2, 3, 4, 5**	**1, 2, 3, 4, 8, 9**	**IA_{IN}**
γ) Χώρος όπου πραγματοποιούνται εργασίες παρασκευής, πλην της έγκρισης παρτίδων, του ελέγχου παρτίδων και της δευτεροβάθμιας συσκευασίας, για βιολογικά/ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, ή για φαρμακοτεχνικές μορφές που παρασκευάζονται με σύνθετες διεργασίες παρασκευής			**II**
δ) Χώρος που απαιτεί μια προκαταρκτική ή ειδική επιθεώρηση του προϊόντος			**II**
ε) Χώρος όπου πραγματοποιούνται εργασίες παρασκευής, πλην της έγκρισης παρτίδων, του ελέγχου παρτίδων, της πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας συσκευασίας, για μη στείρα φαρμακευτικά προϊόντα		**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9**	**IB**
στ) Χώρος όπου πραγματοποιούνται εργασίες παρασκευής, πλην της έγκρισης παρτίδων, του ελέγχου παρτίδων και της δευτεροβάθμιας συσκευασίας, για στείρα φαρμακευτικά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων αυτών που παρασκευάζονται με τη χρήση ασηπτικής μεθόδου), αποκλειομένων βιολογικών/ανοσολογικών φαρμακευτικών προϊόντων		**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8**	**IB**

Όροι

1. Ικανοποιητική επιθεώρηση τα τελευταία τρία χρόνια από υπηρεσία επιθεώρησης ενός από τα κράτη μέλη της ΕΕ/του ΕΟΧ ή μιας χώρας η οποία έχει συνάψει με την ΕΕ και εφαρμόζει συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης για ορθή παρασκευαστική πρακτική.

2. Χώρος κατάλληλα εγκεκριμένος (για την παρασκευή της φαρμακοτεχνικής μορφής ή του προϊόντος).

3. Το συγκεκριμένο προϊόν δεν είναι στείρο.

4. Ανάλογα με την περίπτωση, για παράδειγμα για εναιωρήματα και γαλακτώματα, διατίθεται σύστημα επικύρωσης ή η επικύρωση της διεργασίας στον νέο χώρο έχει διεξαχθεί επιτυχώς σύμφωνα με το τρέχον πρωτόκολλο σε τρεις τουλάχιστον παρτίδες παραγωγικής κλίμακας.

5. Το συγκεκριμένο προϊόν δεν είναι βιολογικό/ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν.

Δικαιολογητικά

1. Στοιχεία που αποδεικνύουν ότι ο προτεινόμενος χώρος είναι κατάλληλα εγκεκριμένος για τη συγκεκριμένη φαρμακοτεχνική μορφή ή προϊόν, δηλαδή:

   Για χώρο παρασκευής εντός της ΕΕ/του ΕΟΧ: αντίγραφο της τρέχουσας έγκρισης παρασκευής. Θα αρκεί παραπομπή στη βάση δεδομένων EudraGMP.

Για χώρο παρασκευής εκτός της ΕΕ/του ΕΟΧ, όταν υφίσταται και εφαρμόζεται συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης ορθής παρασκευαστικής πρακτικής μεταξύ της εν λόγω τρίτης χώρας και της ΕΕ: πιστοποιητικό ορθής παρασκευαστικής πρακτικής εντός 3 τουλάχιστον ετών από τη σχετική αρμόδια αρχή.

Για χώρο παρασκευής εκτός της ΕΕ/του ΕΟΧ, όταν δεν υφίσταται τέτοια συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης: πιστοποιητικό ορθής παρασκευαστικής πρακτικής εντός 3 τουλάχιστον ετών από μια υπηρεσία επιθεώρησης κράτους μέλους της ΕΕ/του ΕΟΧ. Θα αρκεί παραπομπή στη βάση δεδομένων EudraGMP.

2. Ανάλογα με την περίπτωση, πρέπει να αναφέρονται οι συγκεκριμένοι αριθμοί παρτίδας, το αντίστοιχο μέγεθος παρτίδας και η ημερομηνία παρασκευής των παρτίδων (≥ 3) που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη επικύρωσης και να παρουσιάζονται τα δεδομένα της επικύρωσης, ή να υποβάλλεται το πρωτόκολλο (σύστημα) επικύρωσης.

3. Στο έντυπο της αίτησης τροποποίησης πρέπει να διακρίνονται σαφώς οι παρασκευαστές του τρέχοντος («present») και του προτεινόμενου («proposed») προϊόντος, όπως αυτοί αναφέρονται στο τμήμα 2.5 του εντύπου της αίτησης.

4. Αντίγραφο των εγκεκριμένων προδιαγραφών για την έγκριση κυκλοφορίας και τον χρόνο διατήρησης, ανάλογα με την περίπτωση.

5. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων για μια παρτίδα παραγωγής και δύο παρτίδες πιλοτικής κλίμακας κατά προσομοίωση της διεργασίας παρασκευής (ή δύο παρτίδων παραγωγής) και συγκρίσιμα δεδομένα για τρεις τουλάχιστον παρτίδες από τον προηγούμενο χώρο. Πρέπει να παρέχονται στοιχεία παρτίδων για τις δύο επόμενες παρτίδες παραγωγής, εάν ζητηθεί, ή να αναφέρονται σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές (να προτείνονται επίσης μέτρα).

6. Για ημιστερεά και υγρά προϊόντα στα οποία η δραστική ουσία είναι παρούσα σε μη διαλελυμένη μορφή, κατάλληλα δεδομένα επικύρωσης, συμπεριλαμβανομένης της μικροσκοπικής απεικόνισης της κατανομής και της μορφολογίας του μεγέθους σωματιδίων ή οποιασδήποτε άλλης κατάλληλης τεχνικής απεικόνισης.

7. i) Εάν στον νέο χώρο παρασκευής η δραστική ουσία χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη — Δήλωση του ειδικευμένου προσώπου που είναι αρμόδιο για την έγκριση παρτίδων ότι η δραστική ουσία παρασκευάζεται σύμφωνα με τις λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές για την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τις πρώτες ύλες, όπως έχουν εκδοθεί από την Ένωση.

   ii) Επιπλέον, εάν ο νέος χώρος παρασκευής βρίσκεται εντός του ΕΟΧ και η δραστική ουσία χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη — Δήλωση του ειδικευμένου προσώπου που είναι υπεύθυνος για την έγκριση παρτίδων ότι η δραστική ουσία παρασκευάζεται σύμφωνα με τις λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές για την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τις πρώτες ύλες, όπως έχουν εκδοθεί από την Ένωση.

8. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

9. Εάν ο χώρος παρασκευής και ο χώρος πρωτοβάθμιας συσκευασίας είναι διαφορετικοί, οι συνθήκες μεταφοράς και χύδην αποθήκευσης πρέπει να διευκρινίζονται και να επικυρώνονται.

Σημειώσεις:

Στην περίπτωση μεταβολής στο χώρο παρασκευής ή στην περίπτωση νέου χώρου παρασκευής σε χώρα εκτός της ΕΕ/του ΕΟΧ για την οποία δεν υφίσταται συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης ορθής παρασκευαστικής πρακτικής με την ΕΕ, συνιστάται στους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας να συμβουλεύονται τις αρμόδιες αρχές προτού υποβάλουν κοινοποίηση και να παρέχουν πληροφορίες για τυχόν προηγούμενη επιθεώρηση από κράτος μέλος της ΕΕ/του ΕΟΧ τα τελευταία 2-3 χρόνια και/ή τυχόν προγραμματισμένη επιθεώρηση(-εις), αναφέροντας μεταξύ άλλων την ημερομηνία της επιθεώρησης, την κατηγορία του επιθεωρούμενου προϊόντος, την εποπτική αρχή και τυχόν άλλες σχετικές πληροφορίες. Με τον τρόπο αυτό θα διευκολυνθεί η επιθεώρηση ορθής παρασκευαστικής πρακτικής από μια υπηρεσία επιθεώρησης κράτους μέλους, εάν χρειαστεί.

Δηλώσεις του ΕΠ σε σχέση με τις δραστικές ουσίες

Οι κάτοχοι της άδειας παρασκευής υποχρεώνονται να χρησιμοποιούν μόνο ως πρώτες ύλες δραστικές ουσίες που έχουν παρασκευαστεί σύμφωνα με την ορθή παρασκευαστική πρακτική, οπότε αναμένεται από τους κατόχους της άδειας παρασκευής δήλωση σύμφωνα με την οποία χρησιμοποιούν την εν λόγω δραστική ουσία ως πρώτη ύλη. Επίσης, επειδή το ΕΠ που είναι υπεύθυνο για την πιστοποίηση παρτίδας αναλαμβάνει τη συνολική ευθύνη για κάθε παρτίδα, αναμένεται πρόσθετη δήλωση από το αρμόδιο ΕΠ για την πιστοποίηση παρτίδας, όταν ο χώρος έγκρισης παρτίδων είναι διαφορετικός από τον ανωτέρω.

Σε πολλές περιπτώσεις εμπλέκεται μόνον ένας κάτοχος άδειας παρασκευής και, συνεπώς, απαιτείται μόνο μία δήλωση. Ωστόσο, όταν εμπλέκονται περισσότεροι κάτοχοι άδειας παρασκευής, αντί για πολλές δηλώσεις, μπορεί να γίνει δεκτό να παρέχεται μόνο μία δήλωση υπογεγραμμένη από ένα ΕΠ. Αυτό θα γίνεται δεκτό υπό τις εξής προϋποθέσεις:

Στη δήλωση καθίσταται σαφές ότι υπογράφεται εκ μέρους όλων των εμπλεκόμενων ΕΠ.

Οι ρυθμίσεις βασίζονται σε τεχνική συμφωνία όπως περιγράφεται στο κεφάλαιο 7 του οδηγού ορθής παρασκευαστικής πρακτικής και το ΕΠ που προσκομίζει τη δήλωση είναι το πρόσωπο που ορίζεται στη συμφωνία ως ειδικότερα υπεύθυνο για τη συμμόρφωση του παρασκευαστή της δραστικής ουσίας με την ορθή παρασκευαστική πρακτική. *Σημείωση:* Οι ρυθμίσεις αυτές υπόκεινται σε επιθεώρηση από τις αρμόδιες αρχές.

Υπενθυμίζεται στους αιτούντες ότι ο κάτοχος της άδειας παρασκευής έχει στη διάθεσή του ένα ειδικευμένο πρόσωπο σύμφωνα με το άρθρο 41 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και το άρθρο 45 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ, το οποίο είναι εγκατεστημένο στην ΕΕ/στον ΕΟΧ. Συνεπώς, οι δηλώσεις από προσωπικό που απασχολούν οι παρασκευαστές σε τρίτες χώρες, μεταξύ άλλων και προσωπικό που είναι εγκατεστημένο σε χώρες-εταίρους της συμφωνίας αμοιβαίας αναγνώρισης, δεν είναι δεκτές.

Σύμφωνα με το άρθρο 46α παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και το άρθρο 50α παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ, η παρασκευή περιλαμβάνει την πλήρη ή μερική παρασκευή, την εισαγωγή, την κατάτμηση, τη συσκευασία ή την παρουσίαση που προηγούνται της ενσωμάτωσης της ουσίας σε φάρμακο, περιλαμβανομένης της επανασυσκευασίας και της επανασήμανσης που πραγματοποιούνται από τον χονδρέμπορο.

Δεν απαιτείται δήλωση για το αίμα ή συστατικά του αίματος που υπόκεινται στις απαιτήσεις της οδηγίας 2002/98/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([1]).

([1]) ΕΕ L 33 της 8.2.2003, σ. 30.

Β.ΙΙ.β.2. Μεταβολή του εισαγωγέα, των ρυθμίσεων για την έγκριση παρτίδων και των δοκιμών ελέγχου της ποιότητας του τελικού προϊόντος	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Αντικατάσταση ή προσθήκη χώρου όπου πραγματοποιούνται οι δοκιμές/ο έλεγχος των παρτίδων	**2, 3, 4, 5**	**1, 2, 5**	**ΙΑ**
β) Αντικατάσταση ή προσθήκη χώρου όπου πραγματοποιούνται οι δοκιμές/ο έλεγχος των παρτίδων για βιολογικό/ανοσολογικό προϊόν και κάποια από τις μεθόδους δοκιμών που διενεργούνται στον χώρο είναι βιολογική/ανοσολογική μέθοδος			**ΙΙ**
γ) Αντικατάσταση ή προσθήκη παρασκευαστή υπεύθυνου για την εισαγωγή και/ή την έγκριση παρτίδων			
1. Δεν περιλαμβάνονται οι δοκιμές/ο έλεγχος παρτίδων	**1, 2, 5**	**1, 2, 3, 4, 5**	**$ΙΑ_{IN}$**
2. Περιλαμβάνονται οι δοκιμές/ο έλεγχος παρτίδων	**1, 2, 3, 4, 5**	**1, 2, 3, 4, 5**	**$ΙΑ_{IN}$**
3. Περιλαμβάνονται οι δοκιμές/ο έλεγχος παρτίδων για ένα βιολογικό/ανοσολογικό προϊόν και κάποια από τις μεθόδους δοκιμών που διενεργούνται στον εν λόγω χώρο είναι βιολογική/ανοσολογική/ανοσοχημική μέθοδος			**ΙΙ**

Όροι

1. Ο παρασκευαστής που είναι υπεύθυνος για την έγκριση παρτίδων πρέπει να είναι εγκατεστημένος εντός της ΕΕ/του ΕΟΧ. Τουλάχιστον ένας χώρος έγκρισης παρτίδων παραμένει εντός της ΕΕ/του ΕΟΧ και μπορεί να πιστοποιήσει τις δοκιμές προϊόντος για τον σκοπό της έγκρισης παρτίδων εντός της ΕΕ/του ΕΟΧ.

2. Ο χώρος είναι κατάλληλα εγκεκριμένος.

3. Το προϊόν δεν είναι βιολογικό/ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν.

4. Η μεταφορά της μεθόδου από τον παλαιό στον νέο χώρο ή στο νέο εργαστήριο δοκιμών έχει ολοκληρωθεί επιτυχώς.

5. Τουλάχιστον ένας χώρος δοκιμών/έγκρισης παρτίδων παραμένει εντός της ΕΕ/του ΕΟΧ ή σε χώρα όπου υφίσταται και εφαρμόζεται κατάλληλη συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης ορθής παρασκευαστικής πρακτικής μεταξύ της εν λόγω χώρας και της ΕΕ, που μπορεί να διενεργήσει δοκιμές προϊόντος για τον σκοπό της έγκρισης παρτίδων εντός της ΕΕ/του ΕΟΧ.

Δικαιολογητικά

1. Για έναν χώρο εντός της ΕΕ/του ΕΟΧ: Να επισυνάπτεται αντίγραφο της άδειας/αδειών παρασκευής ή, όταν δεν υπάρχει άδεια παρασκευής, πιστοποιητικό συμμόρφωσης με την ορθή παρασκευαστική πρακτική, το οποίο να έχει εκδοθεί εντός των τελευταίων 3 ετών από τη σχετική αρμόδια αρχή.

Για έναν χώρο παρασκευής εκτός του ΕΟΧ, όταν υφίσταται και εφαρμόζεται συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης ορθής παρασκευαστικής πρακτικής μεταξύ της εν λόγω τρίτης χώρας και της ΕΕ: πιστοποιητικό ορθής παρασκευαστικής πρακτικής, το οποίο έχει εκδοθεί εντός 3 τουλάχιστον ετών από τη σχετική αρμόδια αρχή. Όταν δεν υπάρχει τέτοια συμφωνία, πιστοποιητικό ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που έχει εκδοθεί εντός των 3 τελευταίων ετών από μια αρμόδια αρχή της ΕΕ/του ΕΟΧ.

2. Στο έντυπο της αίτησης τροποποίησης πρέπει να διακρίνεται σαφώς ο τρέχων («present») και ο προτεινόμενος («proposed») παρασκευαστής τελικού προϊόντος, ο εισαγωγέας, οι χώροι ελέγχου παρτίδων/δοκιμών και έγκρισης παρτίδων όπως αυτοί αναφέρονται στο τμήμα 2.5 του εντύπου της αίτησης για άδεια κυκλοφορίας.

3. Για την κεντρική διαδικασία μόνο: στοιχεία επικοινωνίας του νέου προσώπου που είναι αρμόδιο για την επικοινωνία στην ΕΕ/στον ΕΟΧ σε περίπτωση ελαττωματικού προϊόντος και για την ανάκλησή του, ανάλογα με την περίπτωση.

4. Δήλωση του ειδικευμένου προσώπου (ΕΠ) που είναι υπεύθυνο για την πιστοποίηση παρτίδων, σύμφωνα με την οποία ο παρασκευαστής(-ές) της δραστικής ουσίας που αναφέρονται στην άδεια κυκλοφορίας λειτουργούν σύμφωνα με τις λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές για την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τις πρώτες ύλες. Μία μόνο δήλωση μπορεί να γίνει δεκτή υπό ορισμένες προϋποθέσεις —βλέπε σημείωση για την τροποποίηση Β.ΙΙ.β.1.

5. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6Β για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένων αναθεωρημένων πληροφοριών για το προϊόν, εάν χρειάζεται.

Β.ΙΙ.β.3. Μεταβολή στη διεργασία παρασκευής του τελικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένης μιας ενδιάμεσης ουσίας που χρησιμοποιείται στην παρασκευή του τελικού προϊόντος	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Ήσσονος σημασίας μεταβολή στη διεργασία παρασκευής	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7**	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8**	**ΙΑ**
β) Σημαντικές μεταβολές στη διεργασία παρασκευής, οι οποίες μπορεί να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου			**ΙΙ**
γ) Το προϊόν είναι βιολογικό/ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν και η μεταβολή απαιτεί αξιολόγηση της συγκρισιμότητας			**ΙΙ**
δ) Εισάγεται μη τυποποιημένη μέθοδος αποστείρωσης κατά το τελικό στάδιο της διεργασίας			**ΙΙ**
ε) Χρήση περίσσειας δραστικής ουσίας ή αύξηση της ήδη χρησιμοποιούμενης περίσσειας			**ΙΙ**
στ) Μεταβολή ήσσονος σημασίας στη διεργασία παρασκευής ενός υδατικού πόσιμου εναιωρήματος		**1, 2, 4, 6, 7, 8**	**ΙΒ**

Όροι

1. Καμία μεταβολή στα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά προσμείξεων ή στις φυσικοχημικές ιδιότητες.

2. Είτε η μεταβολή αφορά στερεή φαρμακοτεχνική μορφή άμεσης αποδέσμευσης που χορηγείται από το στόμα/πόσιμο διάλυμα και το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν δεν είναι βιολογικό/ανοσολογικό φάρμακο ή φάρμακο φυτικής προέλευσης·

   είτε η μεταβολή αφορά παράμετρο(-ους) της διεργασίας που, στο πλαίσιο προηγούμενης αξιολόγησης, κρίθηκε ότι δεν έχουν αντίκτυπο στην ποιότητα του τελικού προϊόντος (ανεξάρτητα από το είδος του προϊόντος και/ή τη μορφή χορήγησης).

3. Η αρχή παρασκευής, συμπεριλαμβανομένων των διαφόρων σταδίων παρασκευής, παραμένει αμετάβλητη, π.χ. όσον αφορά ενδιάμεσα στάδια της μεταποίησης, και δεν υπάρχουν μεταβολές σε κανέναν διαλύτη που χρησιμοποιείται στην παρασκευή.

4. Η τρέχουσα καταχωρισμένη διεργασία πρέπει να επαληθεύεται με σχετικούς ελέγχους κατά τη διεργασία και δεν απαιτείται καμία αλλαγή (διεύρυνση ή κατάργηση των ορίων) για τους ελέγχους αυτούς.

5. Οι προδιαγραφές του τελικού προϊόντος ή των ενδιαμέσων είναι αμετάβλητες.

6. Η νέα διεργασία πρέπει να καταλήξει σε ταυτόσημο προϊόν ως προς όλες τις πτυχές της ποιότητας, της ασφαλείας και της αποτελεσματικότητας.

7. Έχουν ξεκινήσει σχετικές μελέτες σταθερότητας σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές για μία τουλάχιστον πιλοτικής ή βιομηχανικής κλίμακας παρτίδα και δεδομένα σταθερότητας τριών τουλάχιστον μηνών βρίσκονται στη διάθεση του αιτούντος. Διαβεβαιώνεται ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρωθούν και τα στοιχεία θα δοθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης ή δυνητικής απόκλισης από τις προδιαγραφές στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα).

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένης άμεσης σύγκρισης της παρούσας διεργασίας και της νέας διεργασίας.

2. Για τα ημιστερεά και υγρά προϊόντα στα οποία η δραστική ουσία είναι παρούσα σε μη διαλελυμένη μορφή: κατάλληλη επικύρωση της μεταβολής, συμπεριλαμβανομένης της μικροσκοπικής απεικόνισης σωματιδίων για τον έλεγχο ορατών μεταβολών στη μορφολογία· συγκριτικά δεδομένα για την κατανομή μεγέθους με κατάλληλη μέθοδο.

3. Για στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές: στοιχεία για τα χαρακτηριστικά διαλυτότητας μιας αντιπροσωπευτικής παρτίδας παραγωγής και συγκριτικά στοιχεία για τις τρεις τελευταίες παρτίδες από την προηγούμενη διεργασία· εάν ζητηθεί, πρέπει να παρέχονται στοιχεία για τις δύο επόμενες πλήρεις παρτίδες παραγωγής, ή να αναφέρονται σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές (να προτείνονται επίσης μέτρα). Για φάρμακα φυτικής προέλευσης, μπορούν να γίνονται δεκτά συγκριτικά στοιχεία αποσάθρωσης.

4. Αιτιολόγηση για τη μη υποβολή νέας μελέτης βιοϊσοδυναμίας σύμφωνα με τις σχετικές οδηγίες για τη βιοδιαθεσιμότητα (ανάλογα αν πρόκειται για φάρμακα για ανθρώπινη ή κτηνιατρική χρήση).

5. Για μεταβολές σε παράμετρο(-ους) διεργασίας που έχει κριθεί ότι δεν έχουν αντίκτυπο στην ποιότητα του τελικού προϊόντος, δήλωση προς τον σκοπό αυτόν στο πλαίσιο της προηγουμένως εγκεκριμένης αξιολόγησης κινδύνου.

6. Αντίγραφο των εγκεκριμένων προδιαγραφών για την έγκριση κυκλοφορίας και τον χρόνο διατήρησης.

7. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων (σε μορφότυπο συγκριτικού πίνακα) για μία τουλάχιστον παρτίδα παρασκευασμένη με την τρέχουσα εγκεκριμένη και την προτεινόμενη διεργασία. Στοιχεία παρτίδων για τις δύο επόμενες πλήρεις παρτίδες παραγωγής πρέπει να διατίθενται μόλις ζητηθούν και να αναφέρονται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές (να προτείνονται επίσης μέτρα).

8. Δήλωση σύμφωνα με την οποία έχουν ξεκινήσει μελέτες σταθερότητας υπό συνθήκες ICH/VICH, ανάλογα με την περίπτωση, (με αναφορά των συγκεκριμένων αριθμών παρτίδας) και οι σχετικές παράμετροι σταθερότητας έχουν αξιολογηθεί για τουλάχιστον μία παρτίδα πιλοτικής ή βιομηχανικής κλίμακας και ικανοποιητικά δεδομένα σταθερότητας τουλάχιστον τριών μηνών είναι στη διάθεση του αιτούντος τη στιγμή της κοινοποίησης και τα χαρακτηριστικά σταθερότητας είναι παρόμοια με την τρέχουσα καταγεγραμμένη κατάσταση. Διαβεβαιώνεται ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρωθούν και τα στοιχεία θα δοθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης ή δυνητικής απόκλισης από τις προδιαγραφές στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα).

Β.ΙΙ.β.4. Μεταβολή του μεγέθους παρτίδας (περιλαμβανομένου του εύρους μεγέθους παρτίδας) του τελικού προϊόντος	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Έως και δεκαπλάσια σε σύγκριση με το αρχικά εγκεκριμένο μέγεθος παρτίδας	**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**1, 4**	**ΙΑ**
β) Έως και δεκαπλάσια μείωση	**1, 2, 3, 4, 5, 6**	**1, 4**	**ΙΑ**
γ) Η μεταβολή απαιτεί αξιολόγηση της συγκρισιμότητας ενός βιολογικού/ανοσολογικού φαρμακευτικού προϊόντος ή η μεταβολή του μεγέθους παρτίδας απαιτεί νέα μελέτη βιοϊσοδυναμίας			**ΙΙ**
δ) Η μεταβολή αφορά όλες τις άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές που παρασκευάζονται με σύνθετες διεργασίες παρασκευής			**ΙΙ**

ε) Υπερδεκαπλάσια αύξηση σε σύγκριση με το αρχικά εγκεκριμένο μέγεθος παρτίδας για φαρμακοτεχνικές μορφές άμεσης αποδέσμευσης (που χορηγούνται από το στόμα)		**1, 2, 3, 4, 5, 6**	**IB**
στ) Η κλίμακα για ένα βιολογικό/ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν αυξάνεται/μειώνεται χωρίς αλλαγή της διεργασίας (π.χ. διπλασιασμός της γραμμής παραγωγής)		**1, 2, 3, 4, 5, 6**	**IB**

Όροι

1. Η μεταβολή δεν αφορά την αναπαραγωγιμότητα και/ή τη συνοχή του προϊόντος.

2. Η μεταβολή αφορά τις συμβατικές φαρμακοτεχνικές μορφές άμεσης αποδέσμευσης που χορηγούνται από το στόμα ή προϊόντα με βάση μη στείρα υγρά.

3. Τυχόν μεταβολές της μεθόδου παρασκευής και/ή των ελέγχων κατά τη διεργασία είναι αυτές που απαιτούνται από τη μεταβολή του μεγέθους παρτίδας, π.χ. χρήση εξοπλισμού διαφορετικού μεγέθους.

4. Διατίθεται σχέδιο επικύρωσης ή η επικύρωση της παρασκευής έχει διεξαχθεί επιτυχώς σύμφωνα με το τρέχον πρωτόκολλο για τρεις τουλάχιστον παρτίδες με το προτεινόμενο νέο μέγεθος παρτίδας σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές.

5. Το εν λόγω προϊόν δεν είναι βιολογικό/ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν.

6. Η μεταβολή δεν πρέπει να είναι το αποτέλεσμα απροσδόκητων συμβάντων κατά την παρασκευή ή προβλημάτων σταθερότητας.

7. Το μέγεθος παρτίδας βρίσκεται εντός του δεκαπλάσιου εύρους του μεγέθους παρτίδας που προβλέφθηκε όταν χορηγήθηκε η άδεια κυκλοφορίας ή μετά από επακόλουθη μεταβολή που δεν εγκρίθηκε ως τροποποίηση τύπου IA.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

2. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων (σε μορφότυπο συγκριτικού πίνακα) για μία τουλάχιστον παρτίδα παραγωγής παρασκευασμένη με το τρέχον εγκεκριμένο και το προτεινόμενο μέγεθος. Στοιχεία παρτίδων για τις δύο επόμενες πλήρεις παρτίδες παραγωγής πρέπει να διατίθενται μόλις ζητηθούν και να αναφέρονται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές (να προτείνονται επίσης μέτρα).

3. Αντίγραφο των εγκεκριμένων προδιαγραφών για την έγκριση κυκλοφορίας και τον χρόνο διατήρησης.

4. Ανάλογα με την περίπτωση, πρέπει να αναφέρονται οι αριθμοί παρτίδας, το αντίστοιχο μέγεθος παρτίδας και η ημερομηνία παρασκευής των παρτίδων (≥ 3) που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη επικύρωσης και να υποβάλλεται το πρωτόκολλο (σύστημα) επικύρωσης.

5. Πρέπει να παρέχονται τα αποτελέσματα επικύρωσης.

6. Παρέχονται τα αποτελέσματα των μελετών σταθερότητας που διεξήχθησαν υπό συνθήκες ICH/VICH, για τις σχετικές παραμέτρους σταθερότητας, σε μία τουλάχιστον παρτίδα πιλοτικής ή βιομηχανικής κλίμακας, καλύπτοντας περίοδο τουλάχιστον 3 μηνών, και διαβεβαιώνεται ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρωθούν και τα στοιχεία θα παρασχεθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης ή δυνητικής απόκλισης από τις προδιαγραφές στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα). Για τα βιολογικά/ανοσολογικά προϊόντα: δήλωση ότι δεν απαιτείται αξιολόγηση της συγκρισιμότητας.

B.II.β.5. Μεταβολή των δοκιμών κατά τη διεργασία ή των ορίων που εφαρμόζονται κατά την παρασκευή του τελικού προϊόντος	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Επιβολή αυστηρότερων ορίων κατά τη διεργασία	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
β) Προσθήκη νέας(-ων) δοκιμής(-ών) και ορίων	**1, 2, 5, 6**	**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IA**
γ) Κατάργηση δοκιμής με αμελητέα σημασία κατά τη διεργασία	**1, 2, 7**	**1, 2, 6**	**IA**

δ) Κατάργηση μιας δοκιμής κατά τη διεργασία, που μπορεί να έχει σημαντικές συνέπειες στη συνολική ποιότητα του τελικού προϊόντος			**II**
ε) Διεύρυνση των εγκεκριμένων ορίων IPC, η οποία μπορεί να έχει σημαντικές συνέπειες στη συνολική ποιότητα του τελικού προϊόντος			**II**
στ) Προσθήκη ή αντικατάσταση μιας δοκιμής κατά τη διεργασία ως αποτέλεσμα προβλήματος στην ασφάλεια ή την ποιότητα		**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IB**

Όροι

1. Η μεταβολή δεν είναι συνέπεια τυχόν δέσμευσης από προηγούμενες αξιολογήσεις για αναθεώρηση των ορίων των προδιαγραφών (π.χ. γίνεται κατά τη διαδικασία της αίτησης για άδεια κυκλοφορίας ή κατά τη διαδικασία τροποποίησης τύπου II).

2. Η μεταβολή δεν είναι απόρροια απροσδόκητων συμβάντων κατά την παρασκευή π.χ. νέας μη προσδιορισθείσας πρόσμειξης· μεταβολή των ορίων συνολικών προσμείξεων.

3. Οποιαδήποτε μεταβολή πρέπει να είναι εντός των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων.

4. Η διαδικασία δοκιμής παραμένει η ίδια ή οι αλλαγές στη διαδικασία δοκιμής είναι ήσσονος σημασίας.

5. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.

6. Η νέα μέθοδος δοκιμών δεν είναι βιολογική/ανοσολογική/ανοσοχημική μέθοδος, ούτε μέθοδος που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο για βιολογική δραστική ουσία (δεν περιλαμβάνει τυποποιημένες μικροβιολογικές μεθόδους της φαρμακοποιίας).

7. Η δοκιμή κατά τη διεργασία δεν αφορά τον έλεγχο κρίσιμης παραμέτρου, π.χ.:

   δοκιμασία,

   προσμείξεις (εκτός εάν ένας συγκεκριμένος διαλύτης δεν χρησιμοποιείται σίγουρα κατά την παρασκευή της δραστικής ουσίας),

   οποιοδήποτε κρίσιμο φυσικό χαρακτηριστικό (μέγεθος σωματιδίων, χύδην πυκνότητα ή φαινομενική πυκνότητα έπειτα από συμπίεση κ.λπ.),

   δοκιμή ταυτότητας (εκτός εάν υπάρχει ήδη κατάλληλος εναλλακτικός έλεγχος),

   μικροβιολογικός έλεγχος (εκτός εάν δεν απαιτείται για τη συγκεκριμένη μορφή χορήγησης).

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

2. Συγκριτικός πίνακας των τρεχουσών και προτεινόμενων δοκιμών κατά τη διεργασία και ορίων.

3. Λεπτομερή στοιχεία για κάθε νέα μέθοδο ανάλυσης και στοιχεία επικύρωσης, ανάλογα με την περίπτωση.

4. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων για δύο παρτίδες παραγωγής (3 παρτίδες παραγωγής για βιολογικές ουσίες, εκτός κι αν δικαιολογείται κάτι άλλο) του τελικού προϊόντος για όλες τις παραμέτρους των προδιαγραφών.

5. Ανάλογα με την περίπτωση, συγκριτικά στοιχεία των χαρακτηριστικών διαλυτότητας για το τελικό προϊόν για μία τουλάχιστον πιλοτική παρτίδα που έχει παρασκευαστεί με τη χρήση τρεχουσών και νέων δοκιμών κατά τη διεργασία. Για φάρμακα φυτικής προέλευσης, μπορούν να γίνονται δεκτά συγκριτικά στοιχεία αποσάθρωσης.

6. Αιτιολόγηση/αξιολόγηση κινδύνου από την οποία θα φαίνεται ότι η δοκιμή κατά τη διεργασία είναι αμελητέας σημασίας ή ότι είναι παρωχημένη.

7. Αιτιολόγηση των νέων δοκιμών και ορίων κατά τη διεργασία.

Β.ΙΙ.γ) *Έλεγχος των εκδόχων*

Β.ΙΙ.γ.1. Μεταβολή στις παραμέτρους των προδιαγραφών και/ή των ορίων ενός εκδόχου	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Επιβολή αυστηρότερων ορίων προδιαγραφών	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**ΙΑ**
β) Προσθήκη νέας παραμέτρου προδιαγραφής στην προδιαγραφή με την αντίστοιχη μέθοδο δοκιμής	**1, 2, 5, 6, 7**	**1, 2, 3, 4, 6, 8**	**ΙΑ**
γ) Κατάργηση αμελητέας σημασίας παραμέτρου προδιαγραφής (π.χ. κατάργηση παρωχημένης παραμέτρου)	**1, 2, 8**	**1, 2, 7**	**ΙΑ**
δ) Μεταβολή εκτός του εύρους των εγκεκριμένων ορίων προδιαγραφών			**ΙΙ**
ε) Κατάργηση μιας παραμέτρου προδιαγραφής που μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στη συνολική ποιότητα του τελικού προϊόντος			**ΙΙ**
στ) Προσθήκη ή αντικατάσταση (εξαιρουμένου βιολογικού ή ανοσολογικού προϊόντος) μιας παραμέτρου των προδιαγραφών με την αντίστοιχή της μέθοδο δοκιμής ως αποτέλεσμα προβλήματος ασφαλείας ή ποιότητας		**1, 2, 3, 4, 5, 6, 8**	**ΙΒ**
ζ) Όταν δεν υπάρχει μονογραφία στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στην εθνική φαρμακοποιία κράτους μέλους για το έκδοχο, μεταβολή στην προδιαγραφή από εσωτερική σε ανεπίσημη φαρμακοποιία ή φαρμακοποιία τρίτης χώρας		**1, 2, 3, 4, 5, 6, 8**	**ΙΒ**

Όροι

1. Η μεταβολή δεν είναι συνέπεια τυχόν δέσμευσης από προηγούμενες αξιολογήσεις για αναθεώρηση των ορίων των προδιαγραφών (π.χ. γίνεται κατά τη διαδικασία της αίτησης για άδεια κυκλοφορίας ή κατά τη διαδικασία τροποποίησης τύπου ΙΙ).

2. Η μεταβολή δεν είναι απόρροια απροσδόκητων συμβάντων κατά την παρασκευή π.χ. νέας μη προσδιορισθείσας πρόσμειξης· μεταβολή των ορίων συνολικών προσμείξεων.

3. Οποιαδήποτε μεταβολή πρέπει να είναι εντός των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων.

4. Η διαδικασία δοκιμής παραμένει η ίδια ή οι αλλαγές στη διαδικασία δοκιμής είναι ήσσονος σημασίας.

5. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.

6. Η μέθοδος δοκιμών δεν είναι βιολογική/ανοσολογική/ανοσοχημική μέθοδος ούτε μέθοδος που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο (δεν περιλαμβάνει τυποποιημένες μικροβιολογικές μεθόδους της φαρμακοποιίας).

7. Η μεταβολή δεν αφορά γονιδιοτοξική πρόσμειξη.

8. Η παράμετρος προδιαγραφής δεν αφορά τον έλεγχο κρίσιμης παραμέτρου, π.χ.:

   προσμείξεις (εκτός εάν ένας συγκεκριμένος διαλύτης δεν χρησιμοποιείται σίγουρα κατά την παρασκευή του εκδόχου),

   οποιοδήποτε κρίσιμο φυσικό χαρακτηριστικό (μέγεθος σωματιδίων, χύδην πυκνότητα ή φαινομενική πυκνότητα έπειτα από συμπίεση κ.λπ.),

   δοκιμή ταυτότητας (εκτός εάν υπάρχει ήδη κατάλληλος εναλλακτικός έλεγχος),

   μικροβιολογικός έλεγχος (εκτός εάν δεν απαιτείται για τη συγκεκριμένη μορφή χορήγησης).

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

2. Συγκριτικός πίνακας των τρεχουσών και προτεινόμενων προδιαγραφών.

3. Λεπτομερή στοιχεία για κάθε νέα μέθοδο ανάλυσης και στοιχεία επικύρωσης, ανάλογα με την περίπτωση.

4. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων για δύο παρτίδες της παραγωγής (3 παρτίδες παραγωγής για βιολογικά έκδοχα) του εκδόχου για όλες τις παραμέτρους των προδιαγραφών.

5. Ανάλογα με την περίπτωση, συγκριτικά στοιχεία των χαρακτηριστικών διαλυτότητας για το τελικό προϊόν για μία τουλάχιστον πιλοτική παρτίδα που περιέχει το έκδοχο σε συμμόρφωση με την τρέχουσα και προτεινόμενη προδιαγραφή. Για τα φάρμακα φυτικής προέλευσης, μπορούν να γίνονται δεκτά συγκριτικά στοιχεία αποσάθρωσης.

6. Αιτιολόγηση για τη μη υποβολή νέας μελέτης βιοϊσοδυναμίας σύμφωνα με τις σχετικές οδηγίες για τη βιοδιαθεσιμότητα (για τα φάρμακα για ανθρώπινη ή κτηνιατρική χρήση), εάν χρειάζεται.

7. Αιτιολόγηση/αξιολόγηση κινδύνου από την οποία θα φαίνεται ότι η παράμετρος είναι αμελητέας σημασίας ή ότι είναι παρωχημένη.

8. Αιτιολόγηση της νέας παραμέτρου των προδιαγραφών και των ορίων.

B.II.γ.2. Μεταβολή της διαδικασίας δοκιμής για ένα έκδοχο	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Ήσσονος σημασίας αλλαγές σε μια εγκεκριμένη διαδικασία δοκιμής	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
β) Κατάργηση διαδικασίας δοκιμής, εάν έχει ήδη εγκριθεί μια εναλλακτική διαδικασία δοκιμής	**5**	**1**	**IA**
γ) Σημαντική μεταβολή ή αντικατάσταση μιας βιολογικής/ανοσολογικής/ανοσοχημικής μεθόδου δοκιμής ή μεθόδου που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο			**II**
δ) Άλλες αλλαγές σε διαδικασία δοκιμής (συμπεριλαμβανομένης της αντικατάστασης ή προσθήκης)		**1, 2**	**IB**

Όροι

1. Έχουν πραγματοποιηθεί κατάλληλες μελέτες επικύρωσης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και δείχνουν ότι η ενημερωμένη διαδικασία δοκιμής είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την προηγούμενη διαδικασία δοκιμής.

2. Δεν υπήρξαν αλλαγές στα όρια συνολικών προσμείξεων· δεν έχουν ανιχνευτεί απροσδιόριστες προσμείξεις.

3. Η μέθοδος ανάλυσης παραμένει η ίδια (π.χ. αλλαγή στο μήκος της στήλης ή της θερμοκρασίας, αλλά όχι διαφορετικό είδος στήλης ή διαφορετική μέθοδος).

4. Η μέθοδος δοκιμών δεν είναι βιολογική/ανοσολογική/ανοσοχημική μέθοδος ούτε μέθοδος που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο (δεν περιλαμβάνει τυποποιημένες μικροβιολογικές μεθόδους της φαρμακοποιίας).

5. Έχει ήδη εγκριθεί διαδικασία δοκιμής για την παράμετρο προδιαγραφής και η εν λόγω διαδικασία δεν έχει προστεθεί μέσω κοινοποίησης IA/IA(IN).

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένης περιγραφής της μεθόδου ανάλυσης, περίληψης των δεδομένων επικύρωσης, αναθεωρημένων προδιαγραφών για προσμείξεις (εάν έχει εφαρμογή).

2. Συγκριτικά αποτελέσματα επικύρωσης ή, εάν δικαιολογείται, αποτελέσματα συγκριτικής ανάλυσης που δείχνουν ότι η τρέχουσα και η προτεινόμενη δοκιμή είναι ισοδύναμες. Η απαίτηση αυτή δεν ισχύει στην περίπτωση προσθήκης νέας διαδικασίας δοκιμής.

Β.ΙΙ.γ.3. Μεταβολή της πηγής ενός εκδόχου ή αντιδραστηρίου με κίνδυνο ΜΣΕ	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Από πρώτη ύλη που παρουσιάζει κίνδυνο για ΜΣΕ σε ύλη φυτικής ή συνθετικής προέλευσης			
1. Για έκδοχα ή αντιδραστήρια που δεν χρησιμοποιούνται στην παρασκευή βιολογικής/ανοσολογικής δραστικής ουσίας ή σε βιολογικό/ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν	**1**	**1**	**ΙΑ**
2. Για έκδοχα ή αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή βιολογικής/ανοσολογικής δραστικής ουσίας ή σε βιολογικό/ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν		**1, 2**	**ΙΒ**
β) Μεταβολή ή εισαγωγή πρώτης ύλης που παρουσιάζει κίνδυνο ΜΣΕ ή αντικατάσταση μιας ύλης που παρουσιάζει κίνδυνο ΜΣΕ από μια διαφορετική πρώτη ύλη που παρουσιάζει κίνδυνο για ΜΣΕ, μη καλυπτόμενη από πιστοποιητικό καταλληλότητας για ΜΣΕ			**ΙΙ**

Όροι

1. Οι προδιαγραφές για την έγκριση για κυκλοφορία του εκδόχου και του τελικού προϊόντος. καθώς και οι προδιαγραφές για τον χρόνο διατήρησης παραμένουν αμετάβλητες.

Δικαιολογητικά

1. Δήλωση από τον παρασκευαστή ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας της πρώτης ύλης ότι αυτή η πρώτη ύλη είναι καθαρά φυτική ή συνθετική.

2. Μελέτη ισοδυναμίας των πρώτων υλών και του αντικτύπου στην παραγωγή του τελικού υλικού και του αντικτύπου στη συμπεριφορά (π.χ. χαρακτηριστικά διαλυτότητας) του τελικού προϊόντος.

Β.ΙΙ.γ.4. Μεταβολή στη σύνθεση ή ανάκτηση ενός εκδόχου εκτός φαρμακοποιίας (όταν περιγράφεται στον φάκελο) ή ενός νέου εκδόχου	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Ήσσονος σημασίας μεταβολή στη σύνθεση ή ανάκτηση ενός εκδόχου εκτός φαρμακοποιίας ή ενός νέου εκδόχου	**1, 2**	**1, 2, 3, 4**	**ΙΑ**
β) Υπάρχει επίδραση στις προδιαγραφές ή μεταβολή στις φυσικοχημικές ιδιότητες του εκδόχου που μπορεί να επιδρά στην ποιότητα του τελικού προϊόντος.			**ΙΙ**
γ) Το έκδοχο είναι βιολογική/ανοσολογική ουσία.			**ΙΙ**

Όροι

1. Ο τρόπος σύνθεσης και οι προδιαγραφές είναι αμετάβλητα και δεν αλλάζουν τα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά των προσμείξεων (εξαιρουμένων υπολειπόμενων διαλυτών, υπό την προϋπόθεση ότι ελέγχονται σύμφωνα με τα όρια ICH/VICH), ούτε αλλάζουν οι φυσικοχημικές ιδιότητες.

2. Αποκλείονται τα επικουρικά.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6Β για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

2. Στοιχεία από την ανάλυση παρτίδων (σε συγκριτικό πίνακα) για τουλάχιστον δύο παρτίδες (ελάχιστη πιλοτική κλίμακα) που έχουν παρασκευαστεί σύμφωνα με την τρέχουσα εγκεκριμένη και την προτεινόμενη διεργασία.

3. Ανάλογα με την περίπτωση, συγκριτικά στοιχεία χαρακτηριστικών διαλυτότητας για το τελικό προϊόν για δύο τουλάχιστον παρτίδες (ελάχιστη πιλοτική κλίμακα). Για φάρμακα φυτικής προέλευσης, μπορούν να γίνονται δεκτά συγκριτικά στοιχεία αποσάθρωσης.

4. Αντίγραφο των εγκεκριμένων και νέων (εάν έχει εφαρμογή) προδιαγραφών για το έκδοχο.

Β.ΙΙ.δ) *Έλεγχος του τελικού προϊόντος*

Β.ΙΙ.δ.1. Μεταβολή στις παραμέτρους των προδιαγραφών και/ή των ορίων του τελικού προϊόντος	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Επιβολή αυστηρότερων ορίων προδιαγραφών	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**ΙΑ**
β) Επιβολή αυστηρότερων ορίων προδιαγραφών για φαρμακευτικά προϊόντα που υπόκεινται σε έγκριση παρτίδων από επίσημη αρχή ελέγχου	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**$ΙΑ_{ΙΝ}$**
γ) Προσθήκη νέας παραμέτρου προδιαγραφής στην προδιαγραφή με την αντίστοιχη μέθοδο δοκιμής	**1, 2, 5, 6, 7**	**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**ΙΑ**
δ) Κατάργηση μιας παραμέτρου προδιαγραφής με αμελητέα σημασία (π.χ. κατάργηση παρωχημένης παραμέτρου όπως δοκιμή οσμής και γεύσης ή δοκιμή ταυτότητας για μια χρωστική ή αρωματική ουσία)	**1, 2, 9**	**1, 2, 6**	**ΙΑ**
ε) Μεταβολή εκτός του εύρους των εγκεκριμένων ορίων προδιαγραφών			**ΙΙ**
στ) Κατάργηση μιας παραμέτρου προδιαγραφής που μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στη συνολική ποιότητα του τελικού προϊόντος			**ΙΙ**
ζ) Προσθήκη ή αντικατάσταση (εξαιρουμένου βιολογικού ή ανοσολογικού προϊόντος) μιας παραμέτρου των προδιαγραφών με την αντίστοιχή της μέθοδο δοκιμής ως αποτέλεσμα προβλήματος ασφαλείας ή ποιότητας		**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**ΙΒ**
η) Επικαιροποίηση του φακέλου ώστε να συμμορφώνεται με τις διατάξεις ενημερωμένης γενικής μονογραφίας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας για το τελικό προϊόν (*)	**1, 2, 3, 4, 7, 8**	**1, 2**	**$ΙΑ_{ΙΝ}$**
θ) Εισάγεται το κεφάλαιο της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας 2.9.40 Ομοιομορφία των μονάδων λήψης για την αντικατάσταση της τρέχουσας καταχωρισμένης μεθόδου, είτε του κεφαλαίου 2.9.5 της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας (Ομοιομορφία μάζας) είτε του κεφαλαίου 2.9.6 της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας (Ομοιομορφία περιεχομένου)	**1, 2, 10**	**1, 2, 4**	**ΙΑ**

Όροι

1. Η μεταβολή δεν είναι συνέπεια τυχόν δέσμευσης από προηγούμενες αξιολογήσεις για αναθεώρηση των ορίων των προδιαγραφών (π.χ. γίνεται κατά τη διαδικασία της αίτησης για άδεια κυκλοφορίας ή κατά τη διαδικασία τροποποίησης τύπου ΙΙ), εκτός εάν τα δικαιολογητικά έγγραφα έχουν ήδη αξιολογηθεί και εγκριθεί στο πλαίσιο άλλης διαδικασίας.

2. Η μεταβολή δεν είναι απόρροια απροσδόκητων συμβάντων κατά την παρασκευή π.χ. νέας μη προσδιορισθείσας πρόσμειξης· μεταβολή των ορίων συνολικών προσμείξεων.

3. Οποιαδήποτε μεταβολή πρέπει να είναι εντός των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων.

4. Η διαδικασία δοκιμής παραμένει η ίδια ή οι αλλαγές στη διαδικασία δοκιμής είναι ήσσονος σημασίας.

5. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.

6. Η μέθοδος δοκιμής δεν είναι βιολογική/ανοσολογική/ανοσοχημική μέθοδος ή μέθοδος που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο για βιολογική δραστική ουσία.

7. Η μεταβολή δεν αφορά τυχόν προσμείξεις (συμπεριλαμβανομένων γονιδιοτοξικών) ή διαλυτότητα.

8. Η μεταβολή αφορά την ενημέρωση των ορίων μικροβιολογικού ελέγχου ώστε να είναι σύμφωνα με την τρέχουσα φαρμακοποιία, και τα τρέχοντα καταχωρισμένα όρια μικροβιολογικού ελέγχου (παρούσα κατάσταση) είναι σύμφωνα με την κατάσταση προ του Ιανουαρίου του 2008 (μη εναρμονισμένη κατάσταση) και δεν περιλαμβάνουν τυχόν πρόσθετους ειδικούς ελέγχους έναντι των απαιτήσεων της φαρμακοποιίας για τη συγκεκριμένη μορφή χορήγησης και οι προτεινόμενοι έλεγχοι είναι σύμφωνοι με την εναρμονισμένη μονογραφία.

9. Η παράμετρος προδιαγραφής ή η πρόταση για τη συγκεκριμένη μορφή χορήγησης δεν αφορά κριτική παράμετρο, για παράδειγμα:

   δοκιμασία,

   προσμείξεις (εκτός εάν ένας συγκεκριμένος διαλύτης δεν χρησιμοποιείται σίγουρα κατά την παρασκευή του τελικού προϊόντος),

   οποιοδήποτε κρίσιμο φυσικό χαρακτηριστικό (σκληρότητα ή ευθρυπτότητα των μη επικαλυμμένων δισκίων, διαστάσεις κ.λπ.),

   δοκιμή που απαιτείται για τη συγκεκριμένη μορφή χορήγησης σύμφωνα με τις γενικές ανακοινώσεις της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας,

   τυχόν αίτημα για περιοδικές δοκιμές.

10. Ο προτεινόμενος έλεγχος βρίσκεται σε πλήρη συμφωνία με τον πίνακα 2.9.40.-1 του κεφαλαίου 2.9.40 μονογραφίας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας και δεν περιλαμβάνει την εναλλακτική πρόταση για δοκιμές ελέγχου της ομοιομορφίας των μονάδων λήψης ανά διακύμανση μάζας αντί για ομοιομορφία περιεχομένου όταν η τελευταία ορίζεται στον πίνακα 2.9.40.-1.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

2. Συγκριτικός πίνακας των τρεχουσών και προτεινόμενων προδιαγραφών.

3. Λεπτομερή στοιχεία για κάθε νέα μέθοδο ανάλυσης και στοιχεία επικύρωσης, ανάλογα με την περίπτωση.

4. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων για δύο παρτίδες παραγωγής (3 παρτίδες παραγωγής για βιολογικές ουσίες, εκτός κι αν δικαιολογείται κάτι άλλο) του τελικού προϊόντος για όλες τις παραμέτρους των προδιαγραφών.

5. Ανάλογα με την περίπτωση, συγκριτικά στοιχεία των χαρακτηριστικών διαλυτότητας για το τελικό προϊόν για μία τουλάχιστον πιλοτική παρτίδα σε συμμόρφωση με την τρέχουσα και προτεινόμενη προδιαγραφή. Για φάρμακα φυτικής προέλευσης, μπορούν να γίνονται δεκτά συγκριτικά στοιχεία αποσάθρωσης.

6 Αιτιολόγηση/αξιολόγηση κινδύνου από την οποία θα φαίνεται ότι η παράμετρος είναι αμελητέας σημασίας ή ότι είναι παρωχημένη.

7. Αιτιολόγηση της νέας παραμέτρου των προδιαγραφών και των ορίων.

(*) *Σημείωση:* Δεν χρειάζεται να κοινοποιείται στις αρμόδιες αρχές μια ενημερωμένη μονογραφία της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή εθνικής φαρμακοποιίας κράτους μέλους στην περίπτωση που γίνεται μνεία στην «τρέχουσα έκδοση» στον φάκελο ενός εγκεκριμένου φαρμάκου. Συνεπώς, η συγκεκριμένη τροποποίηση εφαρμόζεται σε περιπτώσεις που δεν έγινε παραπομπή στην ενημερωμένη μονογραφία της φαρμακοποιίας στον τεχνικό φάκελο και η τροποποίηση γίνεται για να συμπεριληφθεί μνεία στην ενημερωμένη έκδοση.

B.II.δ.2. Μεταβολή στη διαδικασία δοκιμής για το τελικό προϊόν	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Ήσσονος σημασίας αλλαγές σε μια εγκεκριμένη διαδικασία δοκιμής	**1, 2, 3, 4**	**1,2**	**IA**
β) Κατάργηση μιας διαδικασίας δοκιμής, εάν έχει ήδη εγκριθεί μια εναλλακτική διαδικασία δοκιμής	**4**	**1**	**IA**

γ) Σημαντική μεταβολή ή αντικατάσταση βιολογικής/ανοσολογικής/ανοσοχημικής μεθόδου δοκιμής ή μεθόδου που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο ή αντικατάσταση βιολογικού σκευάσματος αναφοράς που δεν καλύπτεται από εγκεκριμένο πρωτόκολλο			**II**
δ) Άλλες αλλαγές σε διαδικασία δοκιμής (συμπεριλαμβανομένης της αντικατάστασης ή προσθήκης)		**1, 2**	**IB**
ε) Ενημέρωση της διαδικασίας δοκιμής ώστε να συμμορφώνεται με την ενημερωμένη γενική μονογραφία στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία	**2, 3, 4, 5**	**1**	**IA**
στ) Για να αντικατοπτρίζεται η συμμόρφωση με την ευρωπαϊκή φαρμακοποιία και να καταργηθεί παραπομπή σε παρωχημένη μέθοδο εσωτερικής δοκιμής και αριθμό μεθόδου δοκιμής (*)	**2, 3, 4, 5**	**1**	**IA**

Όροι

1. Έχουν πραγματοποιηθεί κατάλληλες μελέτες επικύρωσης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και δείχνουν ότι η ενημερωμένη διαδικασία δοκιμής είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την προηγούμενη διαδικασία δοκιμής.

2. Δεν υπήρξαν αλλαγές στα όρια συνολικών προσμείξεων· δεν έχουν ανιχνευτεί απροσδιόριστες προσμείξεις.

3. Η μέθοδος ανάλυσης παραμένει η ίδια (π.χ. αλλαγή στο μήκος της στήλης ή της θερμοκρασίας, αλλά όχι διαφορετικό είδος στήλης ή διαφορετική μέθοδος).

4. Η μέθοδος δοκιμών δεν είναι βιολογική/ανοσολογική/ανοσοχημική μέθοδος ούτε μέθοδος που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο (δεν περιλαμβάνει τυποποιημένες μικροβιολογικές μεθόδους της φαρμακοποιίας).

5. Η καταχωρισμένη διαδικασία δοκιμής αναφέρεται ήδη στη γενική μονογραφία της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας και τυχόν αλλαγές είναι ήσσονος σημασίας και απαιτούν ενημέρωση του τεχνικού φακέλου.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένης περιγραφής της μεθόδου ανάλυσης, περίληψης των δεδομένων επικύρωσης, αναθεωρημένων προδιαγραφών για προσμείξεις (εάν έχει εφαρμογή).

2. Συγκριτικά αποτελέσματα επικύρωσης ή, εάν δικαιολογείται, αποτελέσματα συγκριτικής ανάλυσης που δείχνουν ότι η τρέχουσα και η προτεινόμενη δοκιμή είναι ισοδύναμες. Η απαίτηση αυτή δεν ισχύει στην περίπτωση προσθήκης νέας διαδικασίας δοκιμής.

(*) *Σημείωση:* Δεν χρειάζεται να κοινοποιείται στις αρμόδιες αρχές μια ενημερωμένη μονογραφία της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας στην περίπτωση που γίνεται μνεία στην «τρέχουσα έκδοση» στον φάκελο ενός εγκεκριμένου φαρμάκου.

B.II.δ.3. Τροποποιήσεις που αφορούν την εισαγωγή αποδέσμευσης σε πραγματικό χρόνο ή παραμετρικής αποδέσμευσης στην παρασκευή του τελικού προϊόντος	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
			II

B.II.ε) *Σύστημα κλεισίματος περιέκτη*

B.II.ε.1. Μεταβολή στη στοιχειώδη συσκευασία του τελικού προϊόντος	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση			
1. Στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές	**1, 2, 3**	**1, 2, 3, 4, 6**	**IA**

2. Ημιστερεές και μη στείρες υγρές φαρμακοτεχνικές μορφές		**1, 2, 3, 5, 6**	**IB**
3. Στείρα φαρμακευτικά προϊόντα και βιολογικά/ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα			**II**
4. Η μεταβολή αφορά λιγότερο προστατευτική συσκευασία όταν συνοδεύεται από αλλαγές στις συνθήκες αποθήκευσης και/ή μείωση του χρόνου διατήρησης			**II**
β) Μεταβολή του είδους του περιέκτη ή προσθήκη νέου περιέκτη			
1. Στερεές, ημιστερεές και μη στείρες υγρές φαρμακοτεχνικές μορφές		**1, 2, 3, 5, 6, 7**	**IB**
2. Στείρα φαρμακευτικά προϊόντα και βιολογικά/ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα			**II**
3. Κατάργηση περιέκτη στοιχειώδους συσκευασίας που δεν οδηγεί στην πλήρη κατάργηση μιας περιεκτικότητας ή φαρμακοτεχνικής μορφής	**4**	**1, 8**	**IA**

Όροι

1. Η μεταβολή αφορά μόνο το ίδιο είδος περιέκτη/συσκευασίας (π.χ. από blister σε blister).

2. Το προτεινόμενο υλικό συσκευασίας πρέπει να είναι τουλάχιστον ισοδύναμο με το εγκεκριμένο υλικό ως προς τις σχετικές ιδιότητές του.

3. Σχετικές μελέτες σταθερότητας έχουν ξεκινήσει υπό συνθήκες ICH (Διεθνής διάσκεψη για την εναρμόνιση)/VICH (Διεθνής διάσκεψη για την εναρμόνιση των τεχνικών απαιτήσεων για την καταχώριση κτηνιατρικών φαρμάκων), οι σχετικές παράμετροι σταθερότητας έχουν αξιολογηθεί σε τουλάχιστον δύο παρτίδες πιλοτικής ή βιομηχανικής κλίμακας και ο αιτών διαθέτει ικανοποιητικά στοιχεία τριών τουλάχιστον μηνών τη στιγμή της υλοποίησης. Ωστόσο, εάν η προτεινόμενη συσκευασία είναι πιο ανθεκτική από την υφιστάμενη συσκευασία, π.χ. παχύτερη συσκευασία του blister, τα στοιχεία σταθερότητας τριών μηνών δεν χρειάζεται να είναι διαθέσιμα. Οι μελέτες αυτές πρέπει να έχουν ολοκληρωθεί και τα στοιχεία να παρασχεθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης ή δυνητικής απόκλισης από τις προδιαγραφές στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα).

4. Η υπόλοιπη παρουσίαση του προϊόντος πρέπει να είναι η κατάλληλη για τις οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία και τη διάρκεια της αγωγής, όπως αναφέρεται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένων αναθεωρημένων πληροφοριών για το προϊόν, εάν χρειάζεται.

2. Κατάλληλα δεδομένα για τη νέα συσκευασία (συγκριτικά δεδομένα για τη διαπερατότητα από O_2, CO_2, υγρασία).

3. Ανάλογα με την περίπτωση, πρέπει να παρέχονται αποδείξεις για το ότι δεν υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ περιεχομένου και υλικού συσκευασίας (π.χ. δεν υφίσταται μετανάστευση των συστατικών του προτεινόμενου υλικού στο περιεχόμενο ούτε απώλεια των συστατικών του προϊόντος στη συσκευασία) και να επιβεβαιώνεται ότι το υλικό συμμορφώνεται με τις σχετικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας ή της νομοθεσίας της Ένωσης για τα πλαστικά υλικά και αντικείμενα που έρχονται σε επαφή με τρόφιμα.

4. Δήλωση σύμφωνα με την οποία οι απαιτούμενες μελέτες σταθερότητας ξεκίνησαν υπό συνθήκες ICH/VICH (με ένδειξη συγκεκριμένων αριθμών παρτίδας), ο αιτών είχε στη διάθεσή του, όπως αρμόζει, τα απαιτούμενα ελάχιστα ικανοποιητικά στοιχεία σταθερότητας τη στιγμή της υλοποίησης και, σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία, δεν υπήρχε πρόβλημα. Πρέπει επίσης να δίνεται διαβεβαίωση για το ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρωθούν και τα στοιχεία θα δοθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές ή δυνητικής απόκλισης στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα).

5. Παρέχονται τα αποτελέσματα των μελετών σταθερότητας που διεξήχθησαν υπό συνθήκες ICH/VICH, για τις σχετικές παραμέτρους σταθερότητας, σε δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικής ή βιομηχανικής κλίμακας, καλύπτοντας περίοδο τουλάχιστον 3 μηνών, και σχετική διαβεβαίωση ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρώνονται και τα στοιχεία θα παρέχονται αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης ή δυνητικής απόκλισης από τις προδιαγραφές στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα).

6. Συγκριτικός πίνακας των τρεχουσών και προτεινόμενων προδιαγραφών της στοιχειώδους συσκευασίας, εάν έχει εφαρμογή.

7. Δείγματα του κλεισίματος/νέου περιέκτη, ανάλογα με την περίπτωση (βλέπε ΝΤΑ, απαιτήσεις για δείγματα στα κράτη μέλη/ΕΜΑ).

8. Δήλωση ότι το (τα) υπόλοιπο(-α) μέγεθος(-η) συσκευασίας είναι συνεπές(-ή) με το δοσολογικό σχήμα και τη διάρκεια της αγωγής και επαρκές(-ή) για τις οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία όπως αυτά έχουν εγκριθεί στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Σημείωση: Για το Β.ΙΙ.ε.1.β), υπενθυμίζεται στους αιτούντες ότι τυχόν μεταβολή που έχει ως αποτέλεσμα «νέα φαρμακοτεχνική μορφή» απαιτεί την υποβολή μιας αίτησης επέκτασης.

Β.ΙΙ.ε.2. Μεταβολή των παραμέτρων της προδιαγραφής και/ή των ορίων της στοιχειώδους συσκευασίας του τελικού προϊόντος	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Επιβολή αυστηρότερων ορίων προδιαγραφών	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
β) Προσθήκη νέας παραμέτρου προδιαγραφής στην προδιαγραφή με την αντίστοιχη μέθοδο δοκιμής	**1, 2, 5**	**1, 2, 3, 4, 6**	**IA**
γ) Κατάργηση αμελητέας σημασίας παραμέτρου προδιαγραφής (π.χ. κατάργηση παρωχημένης παραμέτρου)	**1, 2**	**1, 2, 5**	**IA**
δ) Προσθήκη ή αντικατάσταση μιας παραμέτρου προδιαγραφής ως αποτέλεσμα προβλήματος ασφαλείας ή ποιότητας		**1, 2, 3, 4, 6**	**IB**

Όροι

1. Η μεταβολή δεν είναι συνέπεια τυχόν δέσμευσης από προηγούμενες αξιολογήσεις για αναθεώρηση των ορίων των προδιαγραφών (π.χ. γίνεται κατά τη διαδικασία της αίτησης για άδεια κυκλοφορίας ή κατά τη διαδικασία τροποποίησης τύπου ΙΙ).

2. Η μεταβολή δεν είναι απόρροια απροσδόκητων συμβάντων κατά την παρασκευή.

3. Οποιαδήποτε μεταβολή πρέπει να είναι εντός των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων.

4. Η διαδικασία δοκιμής παραμένει η ίδια ή οι αλλαγές στη διαδικασία δοκιμής είναι ήσσονος σημασίας.

5. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ούτε τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6Β για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

2. Συγκριτικός πίνακας των τρεχουσών και προτεινόμενων προδιαγραφών.

3. Λεπτομερή στοιχεία για κάθε νέα μέθοδο ανάλυσης και στοιχεία επικύρωσης, ανάλογα με την περίπτωση.

4. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων για δύο παρτίδες της στοιχειώδους συσκευασίας για κάθε παράμετρο των προδιαγραφών.

5. Αιτιολόγηση/αξιολόγηση κινδύνου από την οποία θα φαίνεται ότι η παράμετρος είναι αμελητέας σημασίας ή ότι είναι παρωχημένη.

6. Αιτιολόγηση της νέας παραμέτρου των προδιαγραφών και των ορίων.

Β.ΙΙ.ε.3. Μεταβολή της διαδικασίας δοκιμής για τη στοιχειώδη συσκευασία του τελικού προϊόντος	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Ήσσονος σημασίας αλλαγές σε μια εγκεκριμένη διαδικασία δοκιμής	**1, 2, 3**	**1, 2**	**IA**

β) Άλλες αλλαγές σε διαδικασία δοκιμής (συμπεριλαμβανομένης της αντικατάστασης ή προσθήκης)	**1, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
γ) Κατάργηση διαδικασίας δοκιμής, εάν έχει ήδη εγκριθεί μια εναλλακτική διαδικασία δοκιμής	**5**	**1**	**IA**

Όροι

1. Έχουν πραγματοποιηθεί κατάλληλες μελέτες επικύρωσης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και οι μελέτες εγκυρότητας δείχνουν ότι η ενημερωμένη διαδικασία δοκιμής είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την προηγούμενη διαδικασία δοκιμής.

2. Η μέθοδος ανάλυσης παραμένει η ίδια (π.χ. αλλαγή στο μήκος της στήλης ή της θερμοκρασίας, αλλά όχι διαφορετικό είδος στήλης ή διαφορετική μέθοδος).

3. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.

4. Η δραστική ουσία/το τελικό προϊόν δεν είναι βιολογικά/ανοσολογικά.

5. Έχει ήδη εγκριθεί διαδικασία δοκιμής για την παράμετρο προδιαγραφής και η εν λόγω διαδικασία δεν έχει προστεθεί μέσω κοινοποίησης IA/IA(IN).

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένης περιγραφής της μεθόδου ανάλυσης και περίληψης των δεδομένων επικύρωσης.

2. Συγκριτικά αποτελέσματα επικύρωσης ή, εάν δικαιολογείται, αποτελέσματα συγκριτικής ανάλυσης που δείχνουν ότι η τρέχουσα και η προτεινόμενη δοκιμή είναι ισοδύναμες. Η απαίτηση αυτή δεν ισχύει στην περίπτωση προσθήκης νέας διαδικασίας δοκιμής.

B.II.ε.4. Μεταβολή στο σχήμα ή τις διαστάσεις του περιέκτη ή στο κλείσιμο (στοιχειώδης συσκευασία)	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Μη στείρα φαρμακευτικά προϊόντα	**1, 2, 3**	**1, 2, 4**	**IA**
β) Η μεταβολή στο σχήμα ή τις διαστάσεις αφορά θεμελιώδες στοιχείο του υλικού συσκευασίας, που μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην παράδοση, τη χρήση, την ασφάλεια ή τη σταθερότητα του φαρμάκου			**II**
γ) Στείρα φαρμακευτικά προϊόντα		**1, 2, 3, 4**	**IB**

Όροι

1. Καμία μεταβολή στην ποιοτική ή ποσοτική σύνθεση του περιέκτη.

2. Η μεταβολή δεν αφορά θεμελιώδες στοιχείο του υλικού συσκευασίας, το οποίο επηρεάζει τη χορήγηση ή τη χρήση του προϊόντος.

3. Σε περίπτωση μεταβολής του ελεύθερου χώρου ή μεταβολής στη σχέση επιφάνειας/όγκου, έχουν ξεκινήσει μελέτες σταθερότητας σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και οι σχετικές παράμετροι σταθερότητας έχουν αξιολογηθεί σε δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικής κλίμακας (τρεις για βιολογικά/ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα) ή βιομηχανικής κλίμακας και στη διάθεση του αιτούντα υπάρχουν στοιχεία σταθερότητας τριών τουλάχιστον μηνών (έξι μηνών για βιολογικά/ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα). Διαβεβαιώνεται, επίσης, ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρωθούν και τα στοιχεία θα δοθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές ή δυνητικής απόκλισης στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα).

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος(-ων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένων: περιγραφής, λεπτομερούς σχεδίου και σύνθεσης του περιέκτη ή υλικού κλεισίματος, και συμπεριλαμβανομένων, εάν χρειάζεται, αναθεωρημένων πληροφοριών για το προϊόν.

2. Δείγματα του νέου κλεισίματος/περιέκτη, ανάλογα με την περίπτωση (βλέπε ανακοίνωση προς τους αιτούντες, απαιτήσεις για δείγματα στα κράτη μέλη).

3. Έχουν διεξαχθεί μελέτες επανεπικύρωσης στην περίπτωση στείρων προϊόντων που έχουν υποστεί αποστείρωση κατά το τελικό στάδιο της διεργασίας. Πρέπει να αναφέρονται οι αριθμοί παρτίδας για τις παρτίδες που χρησιμοποιήθηκαν σε μελέτες επανεπικύρωσης, ανάλογα με την περίπτωση.

4. Στην περίπτωση μεταβολής στον ελεύθερο χώρο ή μεταβολής στη σχέση επιφάνειας/όγκου, δήλωση ότι οι απαιτούμενες μελέτες σταθερότητας ξεκίνησαν υπό συνθήκες ICH/VICH (με ένδειξη συγκεκριμένων αριθμών παρτίδας) και ότι ο αιτών είχε στη διάθεσή του, όπως αρμόζει, τα απαιτούμενα ελάχιστα ικανοποιητικά στοιχεία σταθερότητας τη στιγμή της υλοποίησης για κοινοποίηση τύπου IA και τη στιγμή της υποβολής κοινοποίησης τύπου IB, και ότι σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υπήρχε πρόβλημα. Πρέπει επίσης να δίνεται διαβεβαίωση για το ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρωθούν και τα στοιχεία θα δοθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές ή δυνητικής απόκλισης στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα).

B.II.ε.5. Μεταβολή στο μέγεθος συσκευασίας του τελικού προϊόντος	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Μεταβολή του αριθμού των μονάδων (π.χ. δισκία, φύσιγγες κ.λπ.) σε μια συσκευασία			
1. Μεταβολή εντός του εύρους των τρεχόντων εγκεκριμένων μεγεθών συσκευασίας	**1, 2**	**1, 3**	**IA_{IN}**
2. Μεταβολή εκτός του εύρους των τρεχόντων εγκεκριμένων μεγεθών συσκευασίας		**1, 2, 3**	**IB**
β) Κατάργηση μεγέθους(-ών) συσκευασίας	**3**	**1, 2**	**IA**
γ) Μεταβολή του βάρους πλήρωσης/όγκου πλήρωσης των στείρων παρεντερικών φαρμάκων πολλαπλών δόσεων (ή εφάπαξ δόσης, μερικής χρήσης), συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών/ανοσολογικών φαρμάκων			**II**
δ) Μεταβολή του βάρους πλήρωσης/όγκου πλήρωσης μη παρεντερικών μορφών πολλαπλών δόσεων (ή εφάπαξ δόσης, μερικής χρήσης)		**1, 2, 3**	**IB**

Όροι

1. Το νέο μέγεθος συσκευασίας πρέπει να έχει συνέπεια με τη δοσολογία και τη διάρκεια της αγωγής, όπως έχει εγκριθεί στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

2. Το υλικό της πρωτοβάθμιας συσκευασίας παραμένει το ίδιο.

3. Η υπόλοιπη παρουσίαση του προϊόντος πρέπει να είναι η κατάλληλη για τις οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία και τη διάρκεια της αγωγής, όπως αναφέρεται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος(-ων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένων αναθεωρημένων πληροφοριών για το προϊόν, εάν χρειάζεται.

2. Αιτιολόγηση του νέου/υπόλοιπου μεγέθους συσκευασίας, κατά τρόπον ώστε να φαίνεται ότι το νέο/υπόλοιπο μέγεθος συσκευασίας είναι συνεπές με το δοσολογικό σχήμα και τη διάρκεια αγωγής όπως αυτά έχουν εγκριθεί στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

3. Δήλωση ότι οι μελέτες σταθερότητας θα διεξάγονται σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές για τα προϊόντα των οποίων οι παράμετροι σταθερότητας ενδέχεται να επηρεαστούν. Στοιχεία θα αναφέρονται μόνο εάν υπάρχει απόκλιση από τις προδιαγραφές (να προτείνονται επίσης μέτρα).

Σημείωση: Για τα σημεία B.II.ε.5.γ) και δ), υπενθυμίζεται στους αιτούντες ότι τυχόν μεταβολές στην «περιεκτικότητα» του φαρμάκου απαιτούν υποβολή αίτησης επέκτασης.

Β.ΙΙ.ε.6. Μεταβολή οποιουδήποτε μέρους του υλικού (πρωτοβάθμιας) συσκευασίας που δεν έρχεται σε επαφή με τη σύνθεση του τελικού προϊόντος [όπως το χρώμα των πωμάτων flip-off, των χρωματιστών δακτυλίων στις φύσιγγες, μεταβολή του μηχανισμού ασφαλείας (χρήση διαφορετικού πλαστικού)]	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Μεταβολή που έχει επίδραση στις πληροφορίες για το προϊόν	**1**	**1**	**IA_{IN}**
β) Μεταβολή που δεν έχει επίδραση στις πληροφορίες για το προϊόν	**1**	**1**	**IA**

Όροι

1. Η μεταβολή δεν αφορά θεμελιώδες στοιχείο του υλικού συσκευασίας, το οποίο επηρεάζει τη χορήγηση, τη χρήση, την ασφάλεια ή τη σταθερότητα του τελικού προϊόντος.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6Β για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένων αναθεωρημένων πληροφοριών για το προϊόν, εάν χρειάζεται.

Β.ΙΙ.ε.7. Μεταβολή του προμηθευτή των συστατικών ή των βοηθημάτων συσκευασίας (όταν αναφέρονται στον φάκελο)	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Κατάργηση προμηθευτή	**1**	**1**	**IA**
β) Αντικατάσταση ή προσθήκη προμηθευτή	**1, 2, 3, 4**	**1, 2, 3**	**IA**
γ) Μεταβολή στους προμηθευτές συσκευών εισπνοών με δοσομετρητή			**II**

Όροι

1. Καμία κατάργηση συστατικού ή βοηθήματος συσκευασίας.

2. Η ποιοτική και ποσοτική σύνθεση των συστατικών/βοηθήματος συσκευασίας και οι προδιαγραφές σχεδιασμού παραμένουν αμετάβλητες.

3. Οι προδιαγραφές και η μέθοδος ελέγχου της ποιότητας είναι τουλάχιστον ισοδύναμες.

4. Η μέθοδος αποστείρωσης και οι συνθήκες παραμένουν οι ίδιες, εάν έχει εφαρμογή.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6Β για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

2. Για βοηθήματα που προορίζονται για φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση, απόδειξη της σήμανσης CE.

3. Συγκριτικός πίνακας των τρεχουσών και προτεινόμενων προδιαγραφών, εάν έχει εφαρμογή.

Β.ΙΙ.στ) *Σταθερότητα*

Β.ΙΙ.στ.1. Μεταβολή του χρόνου διατήρησης ή των συνθηκών αποθήκευσης του τελικού προϊόντος	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Μείωση του χρόνου διατήρησης του τελικού προϊόντος			
1. Όπως συσκευάζεται για πώληση	**1**	**1, 2, 3**	**IA_{IN}**

2. Μετά το πρώτο άνοιγμα	**1**	**1, 2, 3**	**IA_{IN}**
3. Μετά την αραίωση ή την ανασύσταση	**1**	**1, 2, 3**	**IA_{IN}**
β) Επέκταση του χρόνου διατήρησης του τελικού προϊόντος			
1. 'Οπως συσκευάστηκε για πώληση (συνοδεία δεδομένων σε πραγματικό χρόνο)		**1, 2, 3**	**IB**
2. Μετά το πρώτο άνοιγμα (συνοδεία δεδομένων σε πραγματικό χρόνο)		**1, 2, 3**	**IB**
3. Μετά την αραίωση ή την ανασύσταση (συνοδεία δεδομένων σε πραγματικό χρόνο)		**1, 2, 3**	**IB**
4. Επέκταση του χρόνου διατήρησης βάσει παρέκτασης των δεδομένων σταθερότητας που δεν είναι σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές ICH/VICH (*)			**II**
5. Επέκταση του χρόνου διατήρησης βιολογικού/ανοσολογικού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με εγκεκριμένο πρωτόκολλο σταθερότητας		**1, 2, 3**	**IB**
γ) Μεταβολή των συνθηκών αποθήκευσης για βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, όταν οι μελέτες σταθερότητας δεν εκτελέστηκαν σύμφωνα με εγκεκριμένο πρωτόκολλο σταθερότητας			**II**
δ) Μεταβολή των συνθηκών αποθήκευσης του τελικού προϊόντος ή του αραιωμένου/ανασυσταθέντος προϊόντος		**1, 2, 3**	**IB**
ε) Μεταβολή σε εγκεκριμένο πρωτόκολλο σταθερότητας	**1, 2**	**1, 4**	**IA**

'Οροι

1. Η μεταβολή δεν πρέπει να είναι το αποτέλεσμα απροσδόκητων συμβάντων κατά την παρασκευή ή προβλημάτων σταθερότητας.

2. Η μεταβολή δεν αφορά διεύρυνση των κριτηρίων αποδοχής στις παραμέτρους που υποβάλλονται σε δοκιμές, αφαίρεση παραμέτρων που δείχνουν σταθερότητα ή μείωση της συχνότητας των δοκιμών.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση). Πρέπει να περιέχονται αποτελέσματα των κατάλληλων μελετών σταθερότητας σε πραγματικό χρόνο (που καλύπτουν όλο τον χρόνο διατήρησης) που διεξήχθησαν σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές για τη σταθερότητα σε δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικής κλίμακας [1] του τελικού προϊόντος με το εγκεκριμένο υλικό συσκευασίας και/ή μετά το πρώτο άνοιγμα ή ανασύσταση, ανάλογα με την περίπτωση· εφόσον είναι απαραίτητο, πρέπει να περιλαμβάνονται αποτελέσματα κατάλληλων μικροβιολογικών δοκιμών.

2. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.

3. Αντίγραφο των εγκεκριμένων προδιαγραφών για τον χρόνο διατήρησης του τελικού προϊόντος και, εφόσον είναι απαραίτητο, των προδιαγραφών μετά την αραίωση/ανασύσταση ή το πρώτο άνοιγμα.

4. Αιτιολόγηση της (των) προτεινόμενης(-ων) μεταβολής(-ών).

(*) *Σημείωση:* Η παρέκταση δεν έχει εφαρμογή σε βιολογικά/ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα.

[1] Παρτίδες πιλοτικής κλίμακας μπορούν να γίνουν δεκτές με τη δέσμευση ότι θα επαληθευτεί ο χρόνος διατήρησης σε παρτίδες παραγωγικής κλίμακας.

Β.ΙΙ.ζ) *Χώρος σχεδιασμού και πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών μετά την έγκριση*

Β.ΙΙ.ζ.1. Εισαγωγή νέου χώρου σχεδιασμού ή επέκταση εγκεκριμένου χώρου σχεδιασμού για το τελικό προϊόν, που αφορά:	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Μία ή περισσότερες επιμέρους εργασίες στη διεργασία παρασκευής του τελικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων κατά τη διεργασία και/ή των διαδικασιών δοκιμής		**1, 2, 3**	**ΙΙ**
β) Διαδικασίες δοκιμής για έκδοχα/ενδιάμεσες ουσίες και/ή το τελικό προϊόν		**1, 2, 3**	**ΙΙ**

Δικαιολογητικά

1. Αποτελέσματα από μελέτες ανάπτυξης προϊόντων και διεργασιών (συμπεριλαμβανομένης αξιολόγησης κινδύνου και πολυμεταβλητών μελετών, ανάλογα με την περίπτωση) που αποδεικνύουν ότι ο αιτών έχει κατανοήσει πλήρως πώς επιδρούν οι ιδιότητες των πρώτων υλών και οι παράμετροι της διεργασίας στην ποιότητα του τελικού προϊόντος.

2. Περιγραφή του χώρου σχεδιασμού σε πίνακα, συμπεριλαμβανομένων των μεταβλητών (χαρακτηριστικά πρώτης ύλης και παράμετροι διεργασίας, ανάλογα με την περίπτωση) και του προτεινόμενου εύρους τιμών.

3. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6Β για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

Β.ΙΙ.ζ.2. Εισαγωγή πρωτοκόλλου διαχείρισης μεταβολών μετά την έγκριση το οποίο να αφορά το τελικό προϊόν	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
		1, 2, 3	**ΙΙ**

Δικαιολογητικά

1. Λεπτομερής περιγραφή της προτεινόμενης μεταβολής.

2. Πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών σε σχέση με το τελικό προϊόν.

3. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6Β για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

Β.ΙΙ.ζ.3. Κατάργηση εγκεκριμένου πρωτοκόλλου διαχείρισης μεταβολών ως προς το τελικό προϊόν	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
	1	**1, 2**	**IA_{IN}**

Όροι

1. Η κατάργηση του συναφούς με το τελικό προϊόν εγκεκριμένου πρωτοκόλλου διαχείρισης μεταβολών δεν είναι αποτέλεσμα απροσδόκητων συμβάντων ούτε αποτελεσμάτων απόκλισης από τις προδιαγραφές κατά την πραγματοποίηση της μεταβολής(-ών) που περιγράφεται(-ονται) στο πρωτόκολλο και δεν έχει καμία επίπτωση στις ήδη εγκεκριμένες πληροφορίες που περιέχονται στον φάκελο.

Δικαιολογητικά

1. Αιτιολόγηση της προτεινόμενης κατάργησης.

2. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6Β για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

Β.ΙΙ.ζ.4. Μεταβολές σε εγκεκριμένο πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Μείζονος σημασίας μεταβολές σε εγκεκριμένο πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών			**ΙΙ**

β) Ήσσονος σημασίας μεταβολές σε εγκεκριμένο πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών που δεν αλλάζουν τη στρατηγική που ορίζεται στο πρωτόκολλο		**1**	**IB**

Δικαιολογητικά

1. Δήλωση ότι οποιαδήποτε μεταβολή πρέπει να είναι εντός των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων. Επιπλέον, δήλωση ότι δεν απαιτείται αξιολόγηση της συγκρισιμότητας για βιολογικά/ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Β.ΙΙ.ζ.5. Υλοποίηση των μεταβολών που προβλέπονται σε εγκεκριμένο πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Δεν απαιτούνται περαιτέρω δικαιολογητικά για την υλοποίηση της μεταβολής	**1**	**1, 2, 4**	**IA_{IN}**
β) Απαιτούνται περαιτέρω δικαιολογητικά για την υλοποίηση της μεταβολής		**1, 2, 3, 4**	**IB**
γ) Υλοποίηση μεταβολής που αφορά βιολογικό/ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν		**1, 2, 3, 4, 5**	**IB**

Όροι

1. Η προτεινόμενη μεταβολή έχει πραγματοποιηθεί σύμφωνα με το εγκεκριμένο πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών, γεγονός που απαιτεί την άμεση κοινοποίησή της, μετά την πραγματοποίηση.

Δικαιολογητικά

1. Αναφορά στο εγκεκριμένο πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών.

2. Δήλωση ότι η μεταβολή είναι σύμφωνη με το εγκεκριμένο πρωτόκολλο μεταβολών και ότι τα αποτελέσματα της μελέτης πληρούν τα κριτήρια αποδοχής που προσδιορίζονται στο πρωτόκολλο. Επιπλέον, δήλωση ότι δεν απαιτείται αξιολόγηση της συγκρισιμότητας για βιολογικά/ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα.

3. Αποτελέσματα των μελετών που έγιναν σύμφωνα με το εγκεκριμένο πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών.

4. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

5. Αντίγραφο των εγκεκριμένων προδιαγραφών του τελικού προϊόντος.

Β.ΙΙ.η) *Ασφάλεια έναντι αυτοφυών παραγόντων*

Β.ΙΙ.η.1. Επικαιροποίηση των πληροφοριών «Αξιολόγηση ασφαλείας έναντι αυτοφυών παραγόντων» (τμήμα 3.2.Α.2)	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Μελέτες σχετικά με τα στάδια παρασκευής οι οποίες διερεύνησαν για πρώτη φορά έναν ή περισσότερους αυτοφυείς παράγοντες			**II**
β) Αντικατάσταση παρωχημένων μελετών σχετικά με τα στάδια παρασκευής και τους αυτοφυείς παράγοντες οι οποίες αναφέρονται ήδη στον φάκελο			
1. με τροποποίηση της αξιολόγησης κινδύνου			**II**
2. χωρίς τροποποίηση της αξιολόγησης κινδύνου		**1, 2, 3**	**IB**

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου, συμπεριλαμβανομένης της εισαγωγής των νέων μελετών με σκοπό να διερευνηθεί η ικανότητα των σταδίων παρασκευής να αδρανοποιούν/μειώνουν τους αυτοφυείς παράγοντες.

2. Αιτιολόγηση για το ότι οι μελέτες δεν τροποποιούν την αξιολόγηση κινδύνου.

3. Τροποποίηση των πληροφοριών για το προϊόν (εφόσον είναι απαραίτητο).

Β.ΙΙΙ. CEP/TSE/ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΕΣ

Β.ΙΙΙ.1. Υποβολή νέου ή ενημερωμένου πιστοποιητικού καταλληλότητας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή κατάργηση πιστοποιητικού καταλληλότητας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας:	**Για δραστική ουσία**	**Για πρώτη ύλη/ενδιάμεση ουσία που χρησιμοποιείται στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας**	**Για έκδοχο**
Όροι που πρέπει να πληρούνται **Απαραίτητα δικαιολογητικά** **Διαδικασία**			
α) Πιστοποιητικό καταλληλότητας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας στη σχετική μονογραφία της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας			
1. Νέο πιστοποιητικό από ήδη εγκεκριμένο παρασκευαστή	**1, 2, 3, 4, 5, 8, 11**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA_{IN}**
2. Ενημερωμένο πιστοποιητικό από ήδη εγκεκριμένο παρασκευαστή	**1, 2, 3, 4, 8**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA**
3. Νέο πιστοποιητικό από νέο παρασκευαστή (αντικατάσταση ή προσθήκη)	**1, 2, 3, 4, 5, 8, 11**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA_{IN}**
4. Κατάργηση πιστοποιητικών (σε περίπτωση που υπάρχουν πολλά πιστοποιητικά για κάθε υλικό)	**10**	**3**	**IA**
5. Νέο πιστοποιητικό για μη στείρα δραστική ουσία που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε στείρο φαρμακευτικό προϊόν, στο οποίο χρησιμοποιείται νερό στα τελευταία στάδια της σύνθεσης και δεν διατυπώνεται ισχυρισμός ότι το υλικό είναι ελεύθερο ενδοτοξινών		**1, 2, 3, 4, 5, 6**	**IB**
β) Πιστοποιητικό καταλληλότητας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας για δραστική ουσία/πρώτη ύλη/αντιδραστήριο/ενδιάμεση ουσία/ή έκδοχο έναντι του κινδύνου για ΜΣΕ			
1. Νέο πιστοποιητικό για δραστική ουσία από νέο ή ήδη εγκεκριμένο παρασκευαστή	**3, 5, 6, 11**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA_{IN}**
2. Νέο πιστοποιητικό για πρώτη ύλη/αντιδραστήριο/ενδιάμεση ουσία/ή έκδοχο από νέο ή ήδη εγκεκριμένο παρασκευαστή	**3, 6, 9**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA**
3. Ενημερωμένο πιστοποιητικό από ήδη εγκεκριμένο παρασκευαστή	**7, 9**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA**
4. Κατάργηση πιστοποιητικών (σε περίπτωση που υπάρχουν πολλά πιστοποιητικά για κάθε υλικό)	**10**	**3**	**IA**
5. Νέο/ενημερωμένο πιστοποιητικό από ήδη εγκεκριμένο/νέο παρασκευαστή που χρησιμοποιεί υλικά ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης για τα οποία απαιτείται αξιολόγηση κινδύνου όσον αφορά δυνητική μόλυνση με αυτοφυείς παράγοντες			**II**

Όροι

1. Οι προδιαγραφές για την έγκριση κυκλοφορίας και του χρόνου διατήρησης του τελικού προϊόντος παραμένουν αμετάβλητες.

2. Αμετάβλητες (εξαιρουμένης της επιβολής αυστηρότερων προδιαγραφών) πρόσθετες (στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία) προδιαγραφές για προσμείξεις (εξαιρουμένων υπολειπόμενων διαλυτών, υπό την προϋπόθεση ότι συμμορφώνονται με ICH/VICH) και απαιτήσεις προσιδιάζουσες στο συγκεκριμένο προϊόν (π.χ. χαρακτηριστικά του μεγέθους σωματιδίων, πολυμορφική μορφή), εάν έχει εφαρμογή.

3. Η διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας, πρώτης ύλης/αντιδραστηρίου/ενδιάμεσης ουσίας δεν περιλαμβάνει τη χρήση υλικών ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης για τα οποία απαιτείται αξιολόγηση των δεδομένων ασφαλείας έναντι ιών.

4. Μόνο για τη δραστική ουσία, θα δοκιμαστεί αμέσως πριν από τη χρήση εάν δεν περιέχεται περίοδος επαναδοκιμής στο πιστοποιητικό καταλληλότητας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή εάν τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται για την τεκμηρίωση μιας περιόδου επαναδοκιμής δεν παρέχονται ήδη στον φάκελο.

5. Η δραστική ουσία/πρώτη ύλη/αντιδραστήριο/ενδιάμεση ουσία/έκδοχο δεν είναι στείρα.

6. Η ουσία δεν περιέχεται σε κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν για χρήση σε ζωικά είδη που είναι επιδεκτικά κινδύνου από ΜΣΕ.

7. Για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα: δεν υπήρξε μεταβολή στην πηγή της πρώτη ύλης.

8. Για φυτικές δραστικές ουσίες: ο τρόπος παρασκευής, η φυσική μορφή, ο διαλύτης εκχύλισης και η αναλογία φαρμάκου-εκχυλίσματος (DER) πρέπει να μένουν αμετάβλητα.

9. Εάν ζελατίνη που παρασκευάζεται από οστά πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε φαρμακευτικό προϊόν για παρεντερική κρίση, πρέπει να παρασκευάζεται **μόνο** σε συμμόρφωση με τις απαιτήσεις της αντίστοιχης χώρας.

10. Τουλάχιστον ένας παρασκευαστής για την ίδια ουσία παραμένει στον φάκελο.

11. Εάν η δραστική ουσία δεν είναι στείρα ουσία, αλλά πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε στείρο φαρμακευτικό προϊόν, τότε σύμφωνα με το πιστοποιητικό καταλληλότητας (CEP) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται νερό κατά τα τελευταία στάδια της σύνθεσης ή, εάν χρησιμοποιείται, πρέπει επίσης να διατυπώνεται ισχυρισμός ότι η δραστική ουσία είναι ελεύθερη βακτηριακής ενδοτοξίνης.

Δικαιολογητικά

1. Αντίγραφο του τρέχοντος (ενημερωμένου) πιστοποιητικού καταλληλότητας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας.

2. Στην περίπτωση προσθήκης χώρου παρασκευής, στο έντυπο της αίτησης τροποποίησης πρέπει να διακρίνεται σαφώς ο τρέχων («present») και ο προτεινόμενος («proposed») παρασκευαστής, όπως αυτοί αναφέρονται στο τμήμα 2.5 του εντύπου της αίτησης.

3. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος(-ων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD).

4. Εφόσον είναι απαραίτητο, έγγραφο με πληροφορίες για τυχόν πρώτες ύλες που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής του «Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products» (Επεξηγηματικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης ζωικών παραγόντων της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας μέσω φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση), συμπεριλαμβανομένων αυτών που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή δραστικής ουσίας/εκδόχου. Οι ακόλουθες πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνονται για κάθε τέτοιο υλικό: όνομα του παρασκευαστή, είδος και ιστοί από τα οποία προέρχεται το υλικό, χώρα καταγωγής των ζώων από τα οποία προήλθε το υλικό, και χρήση του.

   Για την κεντρική διαδικασία, οι πληροφορίες αυτές πρέπει να περιέχουν ενημερωμένο πίνακα Α για ΜΣΕ (και Β, ανάλογα με την περίπτωση).

5. Ανάλογα με την περίπτωση, για δραστική ουσία, δήλωση από το ειδικευμένο πρόσωπο (ΕΠ) καθενός από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας που αναγράφονται στην αίτηση, όταν η δραστική ουσία χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη και δήλωση από το ειδικευμένο πρόσωπο καθενός από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας που αναγράφονται στην αίτηση ως υπεύθυνοι για την έγκριση παρτίδων. Στις δηλώσεις αυτές δηλώνεται ότι ο παρασκευαστής(-ές) που αναφέρονται στην αίτηση λειτουργούν σύμφωνα με τις λεπτομερείς οδηγίες για την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τις πρώτες ύλες. Μία μόνο δήλωση μπορεί να γίνει δεκτή υπό ορισμένες προϋποθέσεις —βλέπε σημείωση για την τροποποίηση Β.ΙΙ.β.1. Η παρασκευή ενδιάμεσων ουσιών απαιτεί δήλωση ΕΠ, ενώ όσον αφορά ενημερώσεις πιστοποιητικών για δραστικές ουσίες και ενδιάμεσες ουσίες, απαιτείται δήλωση ΕΠ μόνον εάν, σε σύγκριση με την προηγούμενη καταχωρισμένη έκδοση του πιστοποιητικού, υπάρχει μεταβολή στους χώρους παρασκευής που απαριθμούνται.

6. Κατάλληλα στοιχεία που επιβεβαιώνουν τη συμμόρφωση του νερού που χρησιμοποιείται στα τελευταία στάδια σύνθεσης της δραστικής ουσίας με τις αντίστοιχες απαιτήσεις σχετικά με την ποιότητα του νερού για φαρμακευτική χρήση.

B.III.2. Μεταβολή με σκοπό τη συμμόρφωση με την ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή με εθνική φαρμακοποιία κράτους μέλους	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Μεταβολή της προδιαγραφής(-ών) ουσίας που δεν περιλαμβανόταν κατά το παρελθόν στη φαρμακοποιία της ΕΕ με σκοπό την πλήρη συμμόρφωση με την ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή με εθνική φαρμακοποιία κράτους μέλους			
1. Δραστική ουσία	**1, 2, 3, 4, 5**	**1, 2, 3, 4**	**IA_{IN}**
2. Έκδοχο/δραστική ουσία πρώτη ύλη	**1, 2,4**	**1, 2, 3, 4**	**IA**
β) Μεταβολή με σκοπό τη συμμόρφωση με ενημερωμένη έκδοση της σχετικής μονογραφίας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή εθνικής φαρμακοποιίας κράτους μέλους	**1, 2, 4, 5**	**1, 2, 3, 4**	**IA**
γ) Μεταβολή στις προδιαγραφές από εθνική φαρμακοποιία κράτους μέλους προς την ευρωπαϊκή φαρμακοποιία	**1, 4, 5**	**1, 2, 3, 4**	**IA**

Όροι

1. Η μεταβολή γίνεται αποκλειστικά με σκοπό την πλήρη συμμόρφωση με τη φαρμακοποιία. Όλες οι δοκιμές στην προδιαγραφή πρέπει να αντιστοιχούν στα πρότυπα φαρμακοποιίας μετά τη μεταβολή, εκτός από τυχόν πρόσθετες συμπληρωματικές δοκιμές.

2. Πρόσθετες προδιαγραφές στη φαρμακοποιία για συγκεκριμένες ιδιότητες του προϊόντος παραμένουν αμετάβλητες (π.χ. χαρακτηριστικά του μεγέθους σωματιδίων, πολυμορφική μορφή ή βιοδοκιμές, συγκεντρωτικά αποτελέσματα).

3. Καμία σημαντική μεταβολή στα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά των προσμείξεων, εκτός και αν επιβάλλονται αυστηρότερες προδιαγραφές.

4. Δεν απαιτείται πρόσθετη επικύρωση νέας ή αλλαγμένης μεθόδου της φαρμακοποιίας.

5. Για φυτικές δραστικές ουσίες: ο τρόπος παρασκευής, η φυσική μορφή, ο διαλύτης εκχύλισης και η αναλογία φαρμάκου-εκχυλίσματος (DER) πρέπει να μένουν αμετάβλητα.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

2. Συγκριτικός πίνακας των τρεχουσών και προτεινόμενων προδιαγραφών.

3. Στοιχεία από την ανάλυση παρτίδων (σε συγκριτικό πίνακα) για δύο παρτίδες παραγωγής της σχετικής ουσίας για όλες τις δοκιμές στη νέα προδιαγραφή και επιπλέον, ανάλογα με την περίπτωση, συγκριτικά στοιχεία των χαρακτηριστικών διαλυτότητας για το τελικό προϊόν για τουλάχιστον μία πιλοτική παρτίδα. Για φάρμακα φυτικής προέλευσης, μπορούν να γίνονται δεκτά συγκριτικά στοιχεία αποσάθρωσης.

4. Στοιχεία που αποδεικνύουν την καταλληλότητα της μονογραφίας ως προς τον έλεγχο της ουσίας, π.χ. σύγκριση των δυνητικών προσμείξεων με το σημείωμα περί διαφάνειας στη μονογραφία.

Σημείωση: Δεν χρειάζεται να κοινοποιείται στις αρμόδιες αρχές μια ενημερωμένη μονογραφία της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή εθνικής φαρμακοποιίας κράτους μέλους στην περίπτωση που γίνεται μνεία στην «τρέχουσα έκδοση» στον φάκελο ενός εγκεκριμένου φαρμάκου.

B.IV. ΙΑΤΡΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

B.IV.1. Μεταβολή μιας συσκευής μέτρησης ή χορήγησης	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Προσθήκη ή αντικατάσταση συσκευής που δεν είναι αναπόσπαστο μέρος της στοιχειώδους συσκευασίας			
1. Συσκευή με σήμανση CE	**1, 2, 3, 6, 7**	**1, 2, 4**	**IA_{IN}**
2. Συσκευή χωρίς σήμανση CE μόνο για κτηνιατρικά προϊόντα		**1, 3, 4**	**IB**
3. Συσκευή εισπνοών με δοσομετρητή ή άλλη συσκευή που μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στη χορήγηση της δραστικής ουσίας στο προϊόν (π.χ. νεφελοποιητής)			**II**
β) Κατάργηση συσκευής	**4, 5**	**1, 5**	**IA_{IN}**
γ) Προσθήκη ή αντικατάσταση συσκευής που είναι αναπόσπαστο μέρος της στοιχειώδους συσκευασίας			**II**

Όροι

1. Η προτεινόμενη συσκευή μέτρησης ή χορήγησης πρέπει να χορηγεί ορθά την απαιτούμενη δόση για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με την εγκεκριμένη δοσολογία και να είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα τέτοιων μελετών.

2. Η νέα συσκευή είναι συμβατή με το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Η μεταβολή δεν πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα ουσιαστικές τροποποιήσεις των πληροφοριών για το προϊόν.

4. Το φαρμακευτικό προϊόν εξακολουθεί να μπορεί να χορηγείται ορθά.

5. Για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, η συσκευή δεν έχει κρίσιμη σημασία όσον αφορά την ασφάλεια του προσώπου που χορηγεί το προϊόν.

6. Η ιατροτεχνική συσκευή δεν χρησιμοποιείται ως διαλύτης του φαρμακευτικού προϊόντος.

7. Εάν προβλέπεται λειτουργία μέτρησης, η σήμανση CE πρέπει να καλύπτει τη λειτουργία μέτρησης.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος(-ων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένων: περιγραφής, λεπτομερούς σχεδιαγράμματος και αναλυτικής σύνθεσης του υλικού της συσκευής και του προμηθευτή, ανάλογα με την περίπτωση, συμπεριλαμβανομένων, εάν χρειάζεται, αναθεωρημένων πληροφοριών για το προϊόν.

2. Αποδεικτικό της σήμανσης CE και, εάν προβλέπεται λειτουργία μέτρησης, το αποδεικτικό της σήμανσης CE πρέπει να περιλαμβάνει επίσης τον τετραψήφιο αριθμό κοινοποιημένου οργανισμού.

3. Στοιχεία που αποδεικνύουν την ορθότητα, την ακρίβεια και τη συμβατότητα της συσκευής.

4. Δείγματα της νέας συσκευής, ανάλογα με την περίπτωση (βλέπε NTA, απαιτήσεις για δείγματα στα κράτη μέλη).

5. Αιτιολόγηση της κατάργησης συσκευής.

Σημείωση: Για το B.IV.1.γ), υπενθυμίζεται στους αιτούντες ότι τυχόν μεταβολή που έχει ως αποτέλεσμα «νέα φαρμακοτεχνική μορφή» απαιτεί την υποβολή αίτησης επέκτασης.

B.IV.2. Μεταβολή των παραμέτρων προδιαγραφής και/ή των ορίων συσκευής μέτρησης ή χορήγησης για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Επιβολή αυστηρότερων ορίων προδιαγραφών	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
β) Προσθήκη νέας παραμέτρου προδιαγραφής στην προδιαγραφή με την αντίστοιχη μέθοδο δοκιμής	**1, 2, 5**	**1, 2, 3, 4, 6**	**IA**
γ) Διεύρυνση των εγκεκριμένων ορίων των προδιαγραφών, η οποία μπορεί να έχει σημαντικές συνέπειες στη συνολική ποιότητα της συσκευής			**II**
δ) Κατάργηση παραμέτρου προδιαγραφής που μπορεί να έχει σημαντικές συνέπειες στη συνολική ποιότητα της συσκευής			**II**
ε) Προσθήκη παραμέτρου προδιαγραφής ως αποτέλεσμα προβλήματος στην ασφάλεια ή την ποιότητα		**1, 2, 3, 4, 6**	**IB**
στ) Κατάργηση αμελητέας σημασίας παραμέτρου προδιαγραφής (π.χ. κατάργηση παρωχημένης παραμέτρου)	**1, 2**	**1, 2, 5**	**IA**

Όροι

1. Η μεταβολή δεν είναι συνέπεια τυχόν δέσμευσης από προηγούμενες αξιολογήσεις για αναθεώρηση των ορίων των προδιαγραφών (π.χ. γίνεται κατά τη διαδικασία της αίτησης για άδεια κυκλοφορίας ή κατά τη διαδικασία τροποποίησης τύπου II), εκτός εάν τα δικαιολογητικά έγγραφα έχουν ήδη αξιολογηθεί και εγκριθεί στο πλαίσιο άλλης διαδικασίας.
2. Η μεταβολή δεν θα πρέπει να είναι απόρροια απροσδόκητων συμβάντων κατά την παρασκευή.
3. Οποιαδήποτε μεταβολή πρέπει να είναι εντός των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων.
4. Η διαδικασία δοκιμής παραμένει η ίδια.
5. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).
2. Συγκριτικός πίνακας των τρεχουσών και προτεινόμενων προδιαγραφών.
3. Λεπτομερή στοιχεία για κάθε νέα μέθοδο ανάλυσης και περίληψη των στοιχείων επικύρωσης.
4. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων για δύο παρτίδες παραγωγής για όλες τις δοκιμές στη νέα προδιαγραφή.
5. Αιτιολόγηση/αξιολόγηση κινδύνου από την οποία θα φαίνεται ότι η παράμετρος έχει αμελητέα βάση ή ότι είναι παρωχημένη.
6. Αιτιολόγηση της νέας παραμέτρου των προδιαγραφών και των ορίων.

B.IV.3. Μεταβολή της διαδικασίας δοκιμής για συσκευή μέτρησης ή χορήγησης για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Ήσσονος σημασίας αλλαγή σε εγκεκριμένη διαδικασία δοκιμής	**1, 2**	**1, 2**	**IA**

β) Άλλες αλλαγές σε διαδικασία δοκιμής (συμπεριλαμβανομένης της αντικατάστασης ή προσθήκης)	**1, 3**	**1, 2**	**IA**
γ) Κατάργηση διαδικασίας δοκιμής, εάν έχει ήδη εγκριθεί μια εναλλακτική διαδικασία δοκιμής	**4**	**1**	**IA**

Όροι

1. Έχουν πραγματοποιηθεί κατάλληλες μελέτες επικύρωσης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και δείχνουν ότι η ενημερωμένη διαδικασία δοκιμής είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την προηγούμενη διαδικασία δοκιμής.

2. Η μέθοδος ανάλυσης παραμένει η ίδια.

3. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ούτε τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.

4. Έχει ήδη εγκριθεί διαδικασία δοκιμής για την παράμετρο προδιαγραφής και η εν λόγω διαδικασία δεν έχει προστεθεί μέσω κοινοποίησης IA/IA(IN).

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένης περιγραφής της μεθόδου ανάλυσης και περίληψης των δεδομένων επικύρωσης.

2. Συγκριτικά αποτελέσματα επικύρωσης ή, εάν δικαιολογείται, αποτελέσματα συγκριτικής ανάλυσης που δείχνουν ότι η τρέχουσα και η προτεινόμενη δοκιμή είναι ισοδύναμες. Η απαίτηση αυτή δεν ισχύει στην περίπτωση προσθήκης νέας διαδικασίας δοκιμής.

B.V. ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΛΟΓΩ ΑΛΛΩΝ ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ

B.V.α) *PMF/VAMF*

B.V.α.1. Συμπερίληψη νέου, ενημερωμένου ή τροποποιημένου κύριου αρχείου πλάσματος (PMF) στον φάκελο της άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικού προϊόντος (PMF — δεύτερο στάδιο της διαδικασίας)	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Συμπερίληψη για πρώτη φορά νέου PMF που έχει επίδραση στις ιδιότητες του τελικού προϊόντος			**II**
β) Συμπερίληψη για πρώτη φορά νέου PMF που δεν έχει επίδραση στις ιδιότητες του τελικού προϊόντος		**1, 2, 3, 4**	**IB**
γ) Συμπερίληψη ενημερωμένου/τροποποιημένου PMF, όταν οι μεταβολές επιδρούν στις ιδιότητες του τελικού προϊόντος		**1, 2, 3, 4**	**IB**
δ) Συμπερίληψη ενημερωμένου/τροποποιημένου PMF, όταν οι μεταβολές δεν επιδρούν στις ιδιότητες του τελικού προϊόντος	**1**	**1, 2, 3, 4**	**IA_{IN}**

Όροι

1. Στο ενημερωμένο ή τροποποιημένο PMF έχει δοθεί πιστοποιητικό συμμόρφωσης με τη νομοθεσία της Ένωσης σύμφωνα με το παράρτημα I της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Δικαιολογητικά

1. Δήλωση σύμφωνα με την οποία το πιστοποιητικό και η έκθεση αξιολόγησης για το PMF έχουν πλήρη εφαρμογή στο εγκεκριμένο προϊόν, ο κάτοχος του PMF έχει προσκομίσει πιστοποιητικό PMF, έκθεση αξιολόγησης και φάκελο PMF στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (όταν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας είναι διαφορετικός από τον κάτοχο του PMF), το πιστοποιητικό και η έκθεση αξιολόγησης PMF αντικαθιστούν τα προηγούμενα δικαιολογητικά για την εν λόγω άδεια κυκλοφορίας.

2. Πιστοποιητικό και έκθεση αξιολόγησης για το PMF.

3. Γνωμάτευση εμπειρογνώμονα στην οποία περιγράφονται όλες οι αλλαγές στο πιστοποιημένο PMF και αξιολογείται ο δυνητικός αντίκτυπός τους στα τελικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων αξιολογήσεων κινδύνου που αφορούν το συγκεκριμένο προϊόν.

4. Στο έντυπο της αίτησης τροποποίησης φαίνεται σαφώς το πιστοποιητικό του EMA για το τρέχον και το προτεινόμενο PMF (κωδικός αριθμός) στον φάκελο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας. Εφόσον είναι απαραίτητο, το έντυπο της αίτησης τροποποίησης πρέπει επίσης να αναφέρει σαφώς όλα τα άλλα PMF στα οποία αναφέρεται το φαρμακευτικό προϊόν, ακόμα και αν δεν αποτελούν αντικείμενο της αίτησης.

B.V.α.2. Συμπερίληψη νέου, ενημερωμένου ή τροποποιημένου κύριου αρχείου αντιγόνου εμβολίου (VAMF) στον φάκελο της άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικού προϊόντος (VAMF - δεύτερο στάδιο της διαδικασίας)	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Συμπερίληψη για πρώτη φορά νέου VAMF			**II**
β) Συμπερίληψη ενημερωμένου/τροποποιημένου VAMF, όταν οι μεταβολές επιδρούν στις ιδιότητες του τελικού προϊόντος		**1, 2, 3, 4**	**IB**
γ) Συμπερίληψη ενημερωμένου/τροποποιημένου VAMF, όταν οι μεταβολές δεν επιδρούν στις ιδιότητες του τελικού προϊόντος	**1**	**1, 2, 3, 4**	**IA_{IN}**

Όροι

1. Στο ενημερωμένο ή τροποποιημένο VAMF έχει δοθεί πιστοποιητικό συμμόρφωσης με τη νομοθεσία της Ένωσης σύμφωνα με το παράρτημα I της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Δικαιολογητικά

1. Δήλωση σύμφωνα με την οποία το πιστοποιητικό και η έκθεση αξιολόγησης για το VAMF έχουν πλήρη εφαρμογή στο εγκεκριμένο προϊόν, ο κάτοχος του VAMF έχει προσκομίσει πιστοποιητικό VAMF, έκθεση αξιολόγησης και φάκελο VAMF στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (όταν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας είναι διαφορετικός από τον κάτοχο του VAMF) και το πιστοποιητικό και η έκθεση αξιολόγησης VAMF αντικαθιστούν τα προηγούμενα δικαιολογητικά για την εν λόγω άδεια κυκλοφορίας.

2. Πιστοποιητικό και έκθεση αξιολόγησης για το VAMF.

3. Γνωμάτευση εμπειρογνώμονα στην οποία περιγράφονται όλες οι αλλαγές στο πιστοποιημένο VAMF και αξιολογείται ο δυνητικός αντίκτυπός τους στα τελικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων αξιολογήσεων κινδύνου που αφορούν το συγκεκριμένο προϊόν.

4. Στο έντυπο της αίτησης τροποποίησης φαίνεται σαφώς το πιστοποιητικό του EMA για το τρέχον και το προτεινόμενο VAMF (κωδικός αριθμός) στον φάκελο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας. Εφόσον είναι απαραίτητο, το έντυπο της αίτησης τροποποίησης πρέπει να αναφέρει σαφώς όλα τα άλλα VAMF στα οποία αναφέρεται το φαρμακευτικό προϊόν, ακόμα και αν δεν αποτελούν αντικείμενο της αίτησης.

B.V.β) *Προσφυγή*

B.V.β.1. Ενημέρωση του φακέλου ποιότητας με σκοπό την υλοποίηση του αποτελέσματος ενωσιακής διαδικασίας προσφυγής	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Η μεταβολή υλοποιεί το αποτέλεσμα της προσφυγής	**1**	**1, 2**	**IA_{IN}**
β) Η εναρμόνιση του φακέλου ποιότητας δεν συμπεριλαμβανόταν στην προσφυγή και η ενημέρωση γίνεται με σκοπό την εναρμόνιση			**II**

Όροι

1. Το αποτέλεσμα δεν απαιτεί περαιτέρω αξιολόγηση.

Δικαιολογητικά

1. Επισυναπτόμενα στη συνοδευτική επιστολή της αίτησης τροποποίησης: αναφορά στη σχετική απόφαση της Επιτροπής.

2. Οι αλλαγές που εισήχθησαν κατά τη διαδικασία προσφυγής πρέπει να επισημαίνονται με σαφήνεια στην αίτηση.

Γ. ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ, ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ

Γ.Ι. ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΧΡΗΣΗ ΚΑΙ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Γ.Ι.1. Μεταβολή(-ές) στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση ή το φύλλο οδηγιών με σκοπό την υλοποίηση του αποτελέσματος ενωσιακής διαδικασίας προσφυγής	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Το φαρμακευτικό προϊόν καλύπτεται από το καθορισμένο αντικείμενο της διαδικασίας	**1**	**1, 2, 3**	**IA_{IN}**
β) Το φαρμακευτικό προϊόν δεν καλύπτεται από το καθορισμένο αντικείμενο της διαδικασίας, αλλά η (οι) μεταβολή(-ές) υλοποιεί(-ούν) το αποτέλεσμα της διαδικασίας και δεν απαιτείται να υποβληθούν πρόσθετα στοιχεία από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας		**1, 2, 3**	**IB**
γ) Το φαρμακευτικό προϊόν δεν καλύπτεται από το καθορισμένο αντικείμενο της διαδικασίας, αλλά η (οι) μεταβολή(-ές) υλοποιεί(-ούν) το αποτέλεσμα της διαδικασίας με νέα πρόσθετα στοιχεία από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας		**1, 3**	**II**

Όροι

1. Η τροποποίηση υλοποιεί τη διατύπωση που ζητήθηκε από την αρχή και δεν απαιτεί την υποβολή πρόσθετων πληροφοριών και/ή περαιτέρω αξιολόγησης.

Δικαιολογητικά

1. Επισυναπτόμενα στη συνοδευτική επιστολή της αίτησης τροποποίησης: αναφορά στη σχετική απόφαση της Επιτροπής ή στη συμφωνία που συνήφθη από την ομάδα συντονισμού για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία για φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), ανάλογα με την περίπτωση, μαζί με την επισυναπτόμενη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών.

2. Δήλωση ότι η προτεινόμενη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών είναι ταυτόσημα με τα αντίστοιχα τμήματα των παραρτημάτων της απόφασης της Επιτροπής ή της συμφωνίας που συνήφθη από την CMDh (ανάλογα με την περίπτωση).

3. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.

Γ.Ι.2. Μεταβολή(-ές) στην περίληψη των χαρακτηριστικών, την επισήμανση ή το φύλλο οδηγιών γενόσημων/υβριδικών/παρεμφερών βιολογικών προϊόντων ύστερα από αξιολόγηση της ίδιας μεταβολής για το προϊόν αναφοράς	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Υλοποίηση της μεταβολής(-ών) για την/τις οποία/οποίες δεν απαιτείται να υποβληθούν νέα πρόσθετα στοιχεία από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας		**1, 2**	**IB**
β) Υλοποίηση της μεταβολής(-ών) που χρήζουν περαιτέρω τεκμηρίωσης από νέα πρόσθετα στοιχεία που πρέπει να υποβάλει ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (π.χ. συγκρισιμότητα)			**II**

Δικαιολογητικά

1. Επισυναπτόμενα στη συνοδευτική επιστολή της αίτησης τροποποίησης: αίτημα του ΕΜΑ/της εθνικής αρμόδιας αρχής, εάν έχει εφαρμογή.

2. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.

Γ.Ι.3. Μεταβολή(-ές) στην περίληψη των χαρακτηριστικών, την επισήμανση ή το φύλλο οδηγιών φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση με σκοπό την υλοποίηση του αποτελέσματος διαδικασίας σχετικά με την επικαιροποιημένη περιοδική έκθεση για την ασφάλεια (ΕΠΕΑ) ή τη μετεγκριτική μελέτη ασφαλείας (ΜΜΑ), ή του αποτελέσματος της αξιολόγησης που διενήργησε η αρμόδια αρχή δυνάμει των άρθρων 45 ή 46 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Υλοποίηση της διατύπωσης που συμφωνήθηκε από την αρμόδια αρχή	**1**	**1, 2**	**IA_{IN}**
β) Υλοποίηση της μεταβολής(-ών) που χρήζουν περαιτέρω τεκμηρίωσης από νέα πρόσθετα στοιχεία που πρέπει να υποβάλει ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας		**2**	**II**

Όροι

1. Η τροποποίηση χρησιμοποιεί τη διατύπωση που ζητήθηκε από την αρμόδια αρχή και δεν απαιτεί την υποβολή πρόσθετων πληροφοριών και/ή περαιτέρω αξιολόγησης.

Δικαιολογητικά

1. Επισυναπτόμενα στη συνοδευτική επιστολή της αίτησης τροποποίησης: αναφορά στη συμφωνία/αξιολόγηση της αρμόδιας αρχής.

2. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.

Γ.Ι.4. Μεταβολή(-ές) στην περίληψη των χαρακτηριστικών, την επισήμανση ή το φύλλο οδηγιών λόγω νέων στοιχείων σχετικά με την ποιότητα, νέων προκλινικών ή κλινικών στοιχείων ή νέων στοιχείων σχετικά με τη φαρμακοεπαγρύπνηση	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
			II

Σημείωση: Η συγκεκριμένη τροποποίηση δεν εφαρμόζεται όταν τα νέα ευρήματα έχουν υποβληθεί στο πλαίσιο τροποποίησης Γ.Ι.13. Στις περιπτώσεις αυτές, η (οι) αλλαγή(-ές) στην ΠΧΠ, την επισήμανση και/ή το φύλλο οδηγιών καλύπτονται από το πεδίο της τροποποίησης Γ.Ι.13.

Γ.Ι.5. Μεταβολή του νομικού καθεστώτος φαρμακευτικού προϊόντος για προϊόντα που εγκρίνονται με την κεντρική διαδικασία	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Για τα γενόσημα/υβριδικά/παρεμφερή βιολογικά προϊόντα ύστερα από εγκεκριμένη μεταβολή του νομικού καθεστώτος του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς		**1, 2**	**IB**
β) Κάθε άλλη μεταβολή του νομικού καθεστώτος			**II**

Δικαιολογητικά

1. Επισυναπτόμενα στη συνοδευτική επιστολή της αίτησης τροποποίησης: απόδειξη της έγκρισης της μεταβολής του νομικού καθεστώτος (π.χ. αναφορά στη σχετική απόφαση της Επιτροπής).

2. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.

Σημείωση: Για τα προϊόντα που εγκρίνονται σε εθνικό επίπεδο μέσω της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης/αποκεντρωμένης διαδικασίας, η διαχείριση της μεταβολής του νομικού καθεστώτος πρέπει να γίνεται σε εθνικό επίπεδο (όχι μέσω τροποποίησης με τη διαδικασία της αμοιβαίας αναγνώρισης).

Γ.Ι.6. Μεταβολή(-ές) της θεραπευτικής ένδειξης/των θεραπευτικών ενδείξεων	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Προσθήκη νέας θεραπευτικής ένδειξης ή τροποποίησης εγκεκριμένης θεραπευτικής ένδειξης			**II**
β) Κατάργηση θεραπευτικής ένδειξης			**IB**

Σημείωση: Όταν η μεταβολή πραγματοποιείται στο πλαίσιο της υλοποίησης του αποτελέσματος μιας διαδικασίας προσφυγής, ή —για γενόσημο/υβριδικό/παρεμφερές βιολογικό προϊόν— όταν η ίδια μεταβολή πραγματοποιήθηκε για το προϊόν αναφοράς, εφαρμόζονται οι τροποποιήσεις Γ.Ι.1 και Γ.Ι.2 αντίστοιχα.

Γ.Ι.7. Κατάργηση:	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) φαρμακοτεχνικής μορφής		**1, 2**	**IB**
β) περιεκτικότητας		**1, 2**	**IB**

Δικαιολογητικά

1. Δήλωση ότι η υπόλοιπη παρουσίαση του προϊόντος πρέπει να είναι η κατάλληλη για τις οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία και τη διάρκεια της αγωγής, όπως αναφέρεται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

2. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.

Σημείωση: Σε περίπτωση που μια δεδομένη φαρμακοτεχνική μορφή ή περιεκτικότητα έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας η οποία είναι ξεχωριστή από την άδεια κυκλοφορίας για άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές ή περιεκτικότητες, η κατάργηση της προηγούμενης δεν είναι τροποποίηση αλλά ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας.

Γ.Ι.8. Εισαγωγή ή μεταβολή περίληψης του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση (*)	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Εισαγωγή περίληψης συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης, μεταβολές ως προς το ειδικευμένο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση πρόσωπο (συμπεριλαμβανομένων των στοιχείων επικοινωνίας) και/ή μεταβολές της θέσης του κύριου αρχείου του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης		**1, 2**	**IA_{IN}**

Δικαιολογητικά

1. Περίληψη του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης, ή ενημέρωση των σχετικών στοιχείων (ανάλογα με την περίπτωση):

   — Αποδεικτικό ότι ο αιτών διαθέτει ειδικευμένο πρόσωπο αρμόδιο για τη φαμακοεπαγρύπνηση και δήλωση υπογεγραμμένη από τον αιτούντα στην οποία αναφέρεται ότι ο αιτών διαθέτει τα κατάλληλα μέσα για να εκπληρώσει τα καθήκοντα και τις υποχρεώσεις που παρατίθενται στον τίτλο IX της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

   — Στοιχεία επικοινωνίας του ειδικευμένου για τη φαρμακοεπαγρύπνηση προσώπου, κράτη μέλη στα οποία κατοικεί και εκτελεί τα καθήκοντά του το ειδικευμένο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση πρόσωπο.

   — Θέση του κύριου αρχείου του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης.

2. Αριθμός κύριου αρχείου του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης (εάν διατίθεται).

Σημείωση: Η συγκεκριμένη τροποποίηση καλύπτει την εισαγωγή κύριου αρχείου του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης ανεξάρτητα από το εάν ο τεχνικός φάκελος του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας περιείχε αναλυτικό σύστημα περιγραφής της φαρμακοεπαγρύπνησης (DDPS).

Μόλις η βάση δεδομένων του άρθρου 57 καταστεί λειτουργική, οι μεταβολές ως προς το ειδικευμένο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση πρόσωπο, συμπεριλαμβανομένων των στοιχείων επικοινωνίας (αριθμοί τηλεφώνου και φαξ, ταχυδρομική και ηλεκτρονική διεύθυνση) και οι μεταβολές της θέσης του κύριου αρχείου του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης (οδός, πόλη, ταχυδρομικός κωδικός, χώρα), μπορούν να πραγματοποιούνται μόνο μέσω της βάσης δεδομένων του άρθρου 57 (χωρίς να υπάρχει ανάγκη για τροποποίηση).

Όταν ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας κάνει χρήση της δυνατότητας να ενημερώσει τις παραπάνω πληροφορίες μέσω της βάσης δεδομένων του άρθρου 57, οφείλει να αναφέρει στην άδεια κυκλοφορίας ότι οι ενημερωμένες πληροφορίες των στοιχείων αυτών περιλαμβάνονται στη βάση δεδομένων.

(*) Για την εισαγωγή νέου συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης για κτηνιατρικά φάρμακα, βλέπε Γ.ΙΙ.7.

Γ.Ι.9. Μεταβολή(-ές) σε υφιστάμενο σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως περιγράφεται στο αναλυτικό σύστημα περιγραφής της φαρμακοεπαγρύπνησης (DDPS)	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Μεταβολή ως προς το ειδικευμένο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση πρόσωπο και/ή στα στοιχεία επικοινωνίας του εν λόγω προσώπου και/ή της διαδικασίας υποστήριξής του	**1**	**1**	**IA_{IN}**
β) Μεταβολή(-ές) στη βάση δεδομένων για την ασφάλεια και/ή στις σημαντικότερες συμβατικές ρυθμίσεις για την εκπλήρωση των υποχρεώσεων φαρμακοεπαγρύπνησης και/ή μεταβολή του χώρου όπου πραγματοποιούνται δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης	**1, 2, 3**	**1**	**IA_{IN}**
γ) Άλλες μεταβολές στο DDPS που δεν έχουν επίδραση στη λειτουργία του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης (π.χ. μεταβολή στο βασικό μέρος αποθήκευσης/αρχειοθέτησης, διοικητικές μεταβολές)	**1**	**1**	**IA**
δ) Μεταβολή(-ές) σε ένα DDPS ύστερα από αξιολόγηση του ίδιου DDPS σε σχέση με ένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν του ιδίου κατόχου άδειας κυκλοφορίας	**4**	**1, 2**	**IA_{IN}**

Όροι

1. Το ίδιο το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης παραμένει αμετάβλητο.

2. Το σύστημα της βάσης δεδομένων έχει επικυρωθεί (κατά περίπτωση).

3. Η μεταφορά δεδομένων από άλλα συστήματα βάσης δεδομένων έχει επικυρωθεί (κατά περίπτωση).

4. Οι ίδιες μεταβολές στο DDPS εισάγονται για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα του ίδιου κατόχου άδειας κυκλοφορίας (ίδια τελική έκδοση DDPS).

Δικαιολογητικά

1. Τελευταία έκδοση του DDPS και, κατά περίπτωση, τελευταία έκδοση του ειδικού συμπληρώματος για το προϊόν. Σε αυτά πρέπει να περιλαμβάνονται για τις μεταβολές ως προς το ειδικευμένο για θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης πρόσωπο: α) περίληψη βιογραφικού σημειώματος του νέου ειδικευμένου για θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης προσώπου, β) απόδειξη της εγγραφής του προσώπου αυτού στο σύστημα EudraVigilance και γ) νέα δήλωση του κατόχου άδειας κυκλοφορίας και του ειδικευμένου για θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης προσώπου όσον αφορά τη διαθεσιμότητά τους και τα μέσα που θα χρησιμοποιήσουν για την κοινοποίηση ανεπιθύμητων ενεργειών, υπογεγραμμένη και από τους δύο, και στην οποία θα αντικατοπτρίζονται τυχόν επακόλουθες μεταβολές, π.χ. στο οργανόγραμμα.

   Όταν το ειδικευμένο για θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης πρόσωπο και/ή τα στοιχεία επικοινωνίας του εν λόγω προσώπου δεν περιλαμβάνονται σε DDPS ή δεν υπάρχει DDPS, δεν απαιτείται υποβολή αναθεωρημένης έκδοσης DDPS και πρέπει να παρέχεται το έντυπο της αίτησης.

2. Αναφορά της αίτησης/διαδικασίας και του προϊόντος για το οποίο έγινε δεκτή η αλλαγή(-ές).

Σημείωση: Η Γ.Ι.9 καλύπτει αλλαγές σε υφιστάμενο σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης 1) για κτηνιατρικά φάρμακα 2) για φάρμακα για ανθρώπινη χρήση που δεν έχουν εισαγάγει ακόμη κύριο αρχείο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης.

Σημείωση για το α): Μόλις η βάση δεδομένων του άρθρου 57 καταστεί λειτουργική, οι μεταβολές ως προς το ειδικευμένο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση πρόσωπο, συμπεριλαμβανομένων των στοιχείων επικοινωνίας (αριθμοί τηλεφώνου και φαξ, ταχυδρομική και ηλεκτρονική διεύθυνση), μπορούν να πραγματοποιούνται μόνο μέσω της βάσης δεδομένων του άρθρου 57 (χωρίς να υπάρχει ανάγκη για τροποποίηση). Όταν ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας κάνει χρήση της δυνατότητας να ενημερώσει αυτές τις πληροφορίες μέσω της βάσης δεδομένων του άρθρου 57, οφείλει να αναφέρει στην άδεια κυκλοφορίας ότι οι ενημερωμένες πληροφορίες των στοιχείων αυτών περιλαμβάνονται στη βάση δεδομένων.

Σημείωση για το δ): Η αξιολόγηση ενός DDPS που έχει υποβληθεί ως μέρος νέας αίτησης άδειας κυκλοφορίας/επέκτασης/τροποποίησης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μεταβολές εάν το ζητήσει η εθνική αρμόδια αρχή/ο EMA στο παρόν DDPS. Εάν συμβεί αυτό, η ίδια αλλαγή(-ές) μπορούν να εισαχθούν στο DDPS σε άλλες άδειες κυκλοφορίας του ιδίου κατόχου άδειας κυκλοφορίας με την υποβολή ομαδοποιημένης τροποποίησης τύπου IA_{IN}.

Γ.Ι.10. Μεταβολή της συχνότητας και/ή της ημερομηνίας υποβολής των επικαιροποιημένων περιοδικών εκθέσεων για την ασφάλεια (ΕΠΕΑ) φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
	1	**1, 2**	**IA_{IN}**

Όροι

1. Η μεταβολή στη συχνότητα και/ή την ημερομηνία υποβολής των ΕΠΕΑ συμφωνήθηκε από την επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση (CHMP)/τη CMDh/την εθνική αρμόδια αρχή.

Δικαιολογητικά

1. Επισυναπτόμενα στη συνοδευτική επιστολή της αίτησης τροποποίησης: αναφορά στη συμφωνία της αρμόδιας αρχής (στην περίπτωση αδειών κυκλοφορίας που χορηγούνται με την κεντρική διαδικασία, της CHMP).

2. Αναθεωρημένη συχνότητα και/ή υποβολή των ΕΠΕΑ. (Για φάρμακα που εγκρίνονται μέσω της κεντρικής διαδικασίας, πρέπει να παρέχονται όλα τα παραρτήματα, συμπεριλαμβανομένου του αναθεωρημένου παραρτήματος II).

Σημείωση: Η συγκεκριμένη τροποποίηση εφαρμόζεται μόνο όταν ο κύκλος ΕΠΕΑ καθορίζεται στην άδεια κυκλοφορίας από άλλα μέσα εκτός από αναφορά στον κατάλογο των ημερομηνιών αναφοράς της Ένωσης και εφόσον απαιτείται υποβολή ΕΠΕΑ.

Γ.Ι.11. Εισαγωγή ή μεταβολή(-ές) των υποχρεώσεων και των όρων μιας άδειας κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένου του σχεδίου για τη διαχείριση κινδύνου	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Υλοποίηση της διατύπωσης που συμφωνήθηκε από την αρμόδια αρχή	**1**	**1, 2**	**IA_{IN}**
β) Υλοποίηση της μεταβολής(-ών) που χρήζουν περαιτέρω τεκμηρίωσης από νέα πρόσθετα στοιχεία που πρέπει να υποβάλει ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας όταν απαιτείται σημαντική αξιολόγηση από την αρμόδια αρχή (*)			**II**

Όροι

1. Η τροποποίηση εφαρμόζει την ενέργεια που ζητήθηκε από την αρχή και δεν απαιτεί την υποβολή πρόσθετων πληροφοριών και/ή περαιτέρω αξιολόγηση.

Δικαιολογητικά

1. Επισυναπτόμενα στη συνοδευτική επιστολή της αίτησης τροποποίησης: αναφορά στη σχετική απόφαση της αρμόδιας αρχής.

2. Ενημέρωση του σχετικού τμήματος του φακέλου.

Σημείωση: Η συγκεκριμένη τροποποίηση καλύπτει την περίπτωση κατά την οποία η μόνη μεταβολή που εισάγεται αφορά τους όρους και/ή τις υποχρεώσεις που απορρέουν από την άδεια κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένου του σχεδίου για τη διαχείριση κινδύνου και των όρων και/ή υποχρεώσεων που απορρέουν από άδειες κυκλοφορίας υπό εξαιρετικές συνθήκες και άδεια κυκλοφορίας υπό αίρεση φαρμάκων.

(*) Η εισαγωγή σχεδίου για τη διαχείριση του κινδύνου που ζητείται από την αρμόδια αρχή απαιτεί πάντα σημαντική αξιολόγηση.

Γ.Ι.12. Συμπερίληψη ή κατάργηση του μαύρου συμβόλου και αιτιολογικών εκθέσεων για φάρμακα στον κατάλογο των φαρμάκων που υπόκεινται σε συμπληρωματική παρακολούθηση	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
	1	**1, 2**	**IA_{IN}**

Όροι

1. Το φάρμακο συμπεριλαμβάνεται ή διαγράφεται από τον κατάλογο των φαρμάκων που υπόκειται σε συμπληρωματική παρακολούθηση (ανάλογα με την περίπτωση).

Δικαιολογητικά

1. Επισυναπτόμενα στη συνοδευτική επιστολή της αίτησης τροποποίησης: αναφορά στον κατάλογο των φαρμάκων που υπόκεινται σε συμπληρωματική παρακολούθηση.

2. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.

Σημείωση: Η συγκεκριμένη τροποποίηση καλύπτει την περίπτωση κατά την οποία η συμπερίληψη ή η κατάργηση του μαύρου συμβόλου και των αιτιολογικών εκθέσεων δεν πραγματοποιείται στο πλαίσιο άλλης κανονιστικής διαδικασίας (π.χ. ανανέωση ή διαδικασία τροποποίησης που επηρεάζει τις πληροφορίες για το προϊόν).

Γ.Ι.13. Άλλες τροποποιήσεις που δεν καλύπτονται με ειδικό τρόπο αλλού στο παρόν παράρτημα και αφορούν την υποβολή μελετών στην αρμόδια αρχή (*)	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
			II

Σημείωση: Σε περιπτώσεις που η αξιολόγηση των υποβληθέντων στοιχείων από την αρμόδια αρχή οδηγεί σε μεταβολή της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης ή του φύλλου οδηγιών, η αντίστοιχη αλλαγή στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση ή το φύλλο οδηγιών καλύπτεται από την τροποποίηση.

Η συμπερίληψη της δήλωσης συμμόρφωσης που παρέχεται δυνάμει του άρθρου 28 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 καλύπτεται επίσης από τη συγκεκριμένη τροποποίηση [υπό την προϋπόθεση ότι πληρούνται οι απαιτήσεις που καθορίζονται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1901/2006].

(*) Η συγκεκριμένη τροποποίηση δεν εφαρμόζεται σε τροποποιήσεις που μπορούν να θεωρηθούν τύπου ΙΒ εξ ορισμού βάσει οποιουδήποτε άλλου τμήματος του παρόντος παραρτήματος.

Γ.ΙΙ. ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ — ΕΙΔΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ

Γ.ΙΙ.1. Τροποποιήσεις σχετικά με μεταβολή ή προσθήκη μη παραγωγικού ζωικού είδους-στόχου	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
			II
Γ.ΙΙ.2. Κατάργηση παραγωγικού ή μη παραγωγικού ζωικού είδους-στόχου	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Κατάργηση ως αποτέλεσμα προβλήματος στην ασφάλεια			**II**
β) Κατάργηση που δεν απορρέει από πρόβλημα στην ασφάλεια		**1, 2**	**ΙΒ**

Δικαιολογητικά

1. Αιτιολόγηση της κατάργησης του ζωικού είδους-στόχου.

2. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.

Γ.ΙΙ.3. Μεταβολές στον χρόνο αναμονής κτηνιατρικού φαρμάκου	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
			II
Γ.ΙΙ.4. Τροποποιήσεις σχετικά με την αντικατάσταση ή την προσθήκη οροτύπου, στελέχους, αντιγόνου ή συνδυασμού οροτύπων, στελεχών ή αντιγόνων για κτηνιατρικό εμβόλιο κατά της γρίπης των πτηνών, του αφθώδους πυρετού ή του καταρροϊκού πυρετού του προβάτου	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
			II
Γ.ΙΙ.5. Τροποποιήσεις σχετικά με την αντικατάσταση ενός στελέχους για κτηνιατρικό εμβόλιο κατά της γρίπης των αλόγων	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
			II

Γ.ΙΙ.6. Μεταβολές στην επισήμανση ή το φύλλο οδηγιών που δεν συνδέονται με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Διοικητικές πληροφορίες σχετικά με τον αντιπρόσωπο του κατόχου		**1**	**IA_{IN}**
β) Άλλες μεταβολές		**1**	**IB**

Δικαιολογητικά

1. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.

Γ.ΙΙ.7. Εισαγωγή νέου συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) που δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί από τη σχετική εθνική αρμόδια αρχή/ΕΜΑ για άλλο προϊόν του ιδίου κατόχου άδειας κυκλοφορίας			**II**
β) που έχει αξιολογηθεί από τη σχετική εθνική αρμόδια αρχή/τον ΕΜΑ για άλλο προϊόν του ιδίου κατόχου άδειας κυκλοφορίας (*)		**1, 2**	**IB**

Δικαιολογητικά

1. Το νέο αναλυτικό σύστημα περιγραφής της φαρμακοεπαγρύπνησης (DDPS).

2. Αναφορά στην αίτηση/διαδικασία και το προϊόν εφόσον έχει ήδη γίνει αξιολόγηση του DDPS.

(*) *Σημείωση:* Η τροποποίηση αυτή καλύπτει την περίπτωση κατά την οποία, η δυνατότητα εφαρμογής ενός ήδη αξιολογηθέντος συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης θα πρέπει να εξεταστεί για τη νέα άδεια κυκλοφορίας (π.χ. χρόνος μεταφοράς της άδειας κυκλοφορίας).

Γ.ΙΙ.8. Μεταβολή της συχνότητας και/ή της ημερομηνίας υποβολής των επικαιροποιημένων περιοδικών εκθέσεων για την ασφάλεια (ΕΠΕΑ)	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
	1	**1**	**IA_{IN}**

Όροι

1. Η μεταβολή στη συχνότητα και/ή την ημερομηνία υποβολής των ΕΠΕΑ συμφωνήθηκε από την αρμόδια αρχή.

Δικαιολογητικά

1. Επισυναπτόμενα στη συνοδευτική επιστολή της αίτησης τροποποίησης: η σχετική απόφαση της αρμόδιας αρχής.

Δ. **PMF/VAMF**

Δ.1. Μεταβολή στο όνομα και/ή τη διεύθυνση του κατόχου του πιστοποιητικού VAMF	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
	1	**1**	**IA_{IN}**

Όροι

1. Ο κάτοχος πιστοποιητικού VAMF πρέπει να παραμένει το ίδιο νομικό πρόσωπο.

Δικαιολογητικά

1. Επίσημο έγγραφο από σχετικό επίσημο οργανισμό (π.χ. εμπορικό επιμελητήριο) στο οποίο αναφέρεται η νέα επωνυμία ή νέα διεύθυνση.

Δ.2. Μεταβολή στο όνομα και/ή τη διεύθυνση του κατόχου πιστοποιητικού PMF	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
	1	**1**	**IA_{IN}**

Όροι

1. Ο κάτοχος πιστοποιητικού PMF πρέπει να παραμένει το ίδιο νομικό πρόσωπο.

Δικαιολογητικά

1. Επίσημο έγγραφο από σχετικό επίσημο οργανισμό (π.χ. εμπορικό επιμελητήριο) στο οποίο αναφέρεται η νέα επωνυμία ή νέα διεύθυνση.

Δ.3. Μεταβολή ή μεταβίβαση του τρέχοντος κατόχου πιστοποιητικού PMF σε νέο κάτοχο πιστοποιητικού PMF —δηλαδή διαφορετικό νομικό πρόσωπο	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
		1, 2, 3, 4, 5, 6	**IA_{IN}**

Δικαιολογητικά

1. Έγγραφο στο οποίο περιλαμβάνονται η ταυτότητα (επωνυμία και διεύθυνση) του τρέχοντος κατόχου PMF (εκχωρητής) και η ταυτότητα (επωνυμία και διεύθυνση) του προσώπου στον οποίο γίνεται η μεταβίβαση (εκδοχέας) μαζί με την προτεινόμενη ημερομηνία πραγματοποίησης της μεταβίβασης —υπογεγραμμένο και από τις δύο εταιρείες.

2. Αντίγραφο της τελευταίας σελίδας του πιστοποιητικού PMF «EMA Plasma Master File (PMF) Certificate of compliance with Community legislation».

3. Απόδειξη εγκατάστασης του νέου κατόχου (απόκομμα εμπορικού μητρώου και μετάφρασή του στα αγγλικά) —υπογεγραμμένο και από τις δύο εταιρείες.

4. Επιβεβαίωση της μεταφοράς όλων των δικαιολογητικών PMF, από την αρχική πιστοποίηση PMF στον νέο κάτοχο —υπογεγραμμένη και από τις δύο εταιρείες.

5. Επιστολή συναίνεσης, συμπεριλαμβανομένων των στοιχείων επικοινωνίας του προσώπου που είναι αρμόδιο για τις επαφές μεταξύ της αρμόδιας αρχής και του κατόχου PMF —υπογεγραμμένο από τον νέο κάτοχο.

6. Επιστολή ανάληψης ευθυνών για την εκπλήρωση όλων των εκκρεμών δεσμεύσεων (εάν υπάρχουν) —υπογεγραμμένη από τον νέο κάτοχο.

Γ.4. Μεταβολή του ονόματος και/ή της διεύθυνσης κέντρου αιμοδοσίας, συμπεριλαμβανομένων κέντρων συλλογής αίματος/πλάσματος	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
	1, 2	**1, 2, 3**	**IA**

Όροι

1. Το κέντρο αιμοδοσίας πρέπει να παραμένει το ίδιο νομικό πρόσωπο.

2. Η μεταβολή πρέπει να είναι διοικητική (π.χ. συγχώνευση, εξαγορά)· μεταβολή του ονόματος του κέντρου αιμοδοσίας/συλλογής αίματος υπό την προϋπόθεση ότι το κέντρο αιμοδοσίας παραμένει το ίδιο.

Δικαιολογητικά

1. Υπογεγραμμένη δήλωση σύμφωνα με την οποία η αλλαγή δεν συνεπάγεται μεταβολή του συστήματος ποιότητας μέσα στο κέντρο αιμοδοσίας.

2. Υπογεγραμμένη δήλωση σύμφωνα με την οποία δεν υπάρχει αλλαγή στον κατάλογο των κέντρων συλλογής.

3. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF.

Δ.5. Αντικατάσταση ή προσθήκη κέντρου συλλογής αίματος/πλάσματος μέσα σε ένα κέντρο αιμοδοσίας που περιλαμβάνεται ήδη στο PMF	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
		1, 2, 3	**IB**

Δικαιολογητικά

1. Επιδημιολογικά στοιχεία για ιικούς δείκτες σε σχέση με το κέντρο συλλογής αίματος/πλάσματος που καλύπτουν τα 3 τελευταία χρόνια. Για κέντρα που έχουν ανοίξει πρόσφατα ή σε περίπτωση που δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία, μια δήλωση σύμφωνα με την οποία θα παρασχεθούν επιδημιολογικά στοιχεία κατά την προσεχή ετήσια ενημέρωση.

2. Δήλωση σύμφωνα με την οποία το κέντρο λειτουργεί υπό τις ίδιες συνθήκες όπως και τα άλλα κέντρα που ανήκουν στο κέντρο αιμοδοσίας, όπως προβλέπεται στην επίσημη σύμβαση μεταξύ κέντρου αιμοδοσίας και κατόχου PMF.

3. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF.

Δ.6. Κατάργηση ή μεταβολή του καθεστώτος (λειτουργικό/μη λειτουργικό) ενός κέντρου αιμοδοσίας/κέντρου συλλογής που χρησιμοποιείται για τη συλλογή αίματος/πλάσματος ή στις δοκιμές των αιμοδοσιών και των δεξαμενών πλάσματος	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
	1, 2	**1**	**IA**

Όροι

1. Ο λόγος για την κατάργηση ή μεταβολή του καθεστώτος δεν πρέπει να σχετίζεται με θέματα ορθής παρασκευαστικής πρακτικής.

2. Το κέντρο αιμοδοσίας/συλλογής αίματος πρέπει να συμμορφώνεται με τη νομοθεσία σε ό,τι αφορά τις επιθεωρήσεις στην περίπτωση μεταβολής του καθεστώτος από λειτουργικό σε μη λειτουργικό.

Δικαιολογητικά

1. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF.

Δ.7. Προσθήκη νέου κέντρου αιμοδοσίας για τη συλλογή αίματος/πλάσματος που δεν συμπεριλαμβάνεται στο PMF	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
			II
Δ.8. Αντικατάσταση ή προσθήκη κέντρου αίματος για τις δοκιμές των αιμοδοσιών και/ή δεξαμενών πλάσματος εντός ενός κέντρου αιμοδοσίας που περιλαμβάνεται στο PMF	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
		1, 2	**IB**

Δικαιολογητικά

1. Δήλωση σύμφωνα με την οποία οι δοκιμές διενεργούνται βάσει των ίδιων SOP και/ή μεθόδων δοκιμής, όπως έχει ήδη γίνει δεκτό.

2. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF.

Δ.9. Προσθήκη νέου κέντρου αιμοδοσίας για τις δοκιμές δωρεών και/ή δεξαμενής/πλάσματος που δεν συμπεριλαμβάνονται στο PMF	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
			II
Δ.10. Αντικατάσταση ή προσθήκη κέντρου αιμοδοσίας ή κέντρου(-ων) συλλογής στο οποίο γίνεται αποθήκευση πλάσματος	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
		1, 2	**IB**

Δικαιολογητικά

1. Δήλωση σύμφωνα με την οποία το κέντρο αποθήκευσης λειτουργεί με τις ίδιες SOP όπως αυτές του ήδη αποδεκτού κέντρου αιμοδοσίας.

2. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF.

Δ.11. Κατάργηση κέντρου αιμοδοσίας ή κέντρου συλλογής στο οποίο γίνεται αποθήκευση πλάσματος	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
	1	**1**	**IA**

Όροι

1. Ο λόγος της κατάργησης δεν πρέπει να σχετίζεται με θέματα ορθής παρασκευαστικής πρακτικής.

Δικαιολογητικά

1. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF.

Δ.12. Αντικατάσταση ή προσθήκη οργανισμού που εμπλέκεται στη μεταφορά του πλάσματος	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
		1	**IB**

Δικαιολογητικά

1. Ενημερωμένα τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF, συμπεριλαμβανομένου καταλόγου όλων των κέντρων αιμοδοσίας που χρησιμοποιούν τον εν λόγω οργανισμό μεταφοράς, περίληψη του συστήματος που εφαρμόζεται για να εξασφαλιστεί ότι η μεταφορά γίνεται υπό σωστές συνθήκες (χρόνος, θερμοκρασία και συμμόρφωση με την ορθή παρασκευαστική πρακτική) και επιβεβαίωση της επικύρωσης των συνθηκών μεταφοράς.

Δ.13. Κατάργηση οργανισμού που εμπλέκεται στη μεταφορά του πλάσματος	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
	1	**1**	**IA**

Όροι

1. Ο λόγος της κατάργησης δεν πρέπει να σχετίζεται με θέματα ορθής παρασκευαστικής πρακτικής.

Δικαιολογητικά

1. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF.

Δ.14. Προσθήκη κιτ δοκιμών με σήμανση CE για τον έλεγχο των μεμονωμένων αιμοδοσιών ως νέου κιτ δοκιμών ή ως αντικατάσταση ενός υφιστάμενου κιτ δοκιμών	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
	1	**1, 2**	**IA**

Όροι

1. Το νέο κιτ δοκιμών φέρει σήμανση CE.

Δικαιολογητικά

1. Κατάλογος χώρων εκτέλεσης δοκιμών για τις οποίες χρησιμοποιείται το κιτ.

2. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF, συμπεριλαμβανομένων ενημερωμένων πληροφοριών για τις δοκιμές, όπως ζητείται στις οδηγίες για τις απαιτήσεις επιστημονικών στοιχείων για ένα PMF («Guideline on the scientific data requirements for a PMF»).

Δ.15. Προσθήκη κιτ δοκιμών χωρίς σήμανση CE για τον έλεγχο των μεμονωμένων αιμοδοσιών ως νέου κιτ δοκιμών ή ως αντικατάσταση ενός υφιστάμενου κιτ δοκιμών	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Το νέο κιτ δοκιμών δεν έχει εγκριθεί προηγουμένως στο PMF για κανένα κέντρο αίματος για δοκιμές των αιμοδοσιών			**II**
β) Το νέο κιτ δοκιμών έχει εγκριθεί στο PMF για άλλα κέντρα αίματος για δοκιμές των αιμοδοσιών		**1, 2**	**IA**

Δικαιολογητικά

1. Κατάλογος των κέντρων δοκιμών στα οποία χρησιμοποιείται το κιτ για τον έλεγχο των αιμοδοσιών και κατάλογος των κέντρων στα οποία θα χρησιμοποιηθεί το κιτ.

2. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF, συμπεριλαμβανομένων ενημερωμένων πληροφοριών για τις δοκιμές, όπως ζητείται στις οδηγίες για τις απαιτήσεις επιστημονικών στοιχείων για ένα PMF («Guideline on the scientific data requirements for a PMF»).

Δ.16. Αλλαγή του κιτ/μεθόδου που χρησιμοποιείται για τις δεξαμενές δοκιμών (δοκιμασία αντισώματος ή αντιγόνου ή NAT)	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
			II
Δ.17. Εισαγωγή ή επέκταση διαδικασίας διατήρησης καταλόγου απογραφής (inventory hold)	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
	1	**1**	**IA**

Όροι

1. Η διαδικασία της διατήρησης καταλόγου απογραφής είναι αυστηρότερη (π.χ. αποδέσμευση μόνο αφού επανελεγχθούν οι δότες).

Δικαιολογητικά

1. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα του φακέλου PMF, συμπεριλαμβανομένων: του σκεπτικού για την εισαγωγή ή την επέκταση της περιόδου διατήρησης του καταλόγου απογραφής, των χώρων στους οποίους γίνεται η διατήρηση του καταλόγου απογραφής και των αλλαγών στη διαδικασία και του δένδρου αποφάσεων μαζί με τους νέους όρους.

Δ.18. Κατάργηση της περιόδου διατήρησης του καταλόγου απογραφής ή μείωση της διάρκειάς της	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
		1	**IB**

Δικαιολογητικά

1. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα του φακέλου PMF.

Δ.19. Αντικατάσταση ή προσθήκη περιεκτών αίματος (π.χ. σακούλες, φιάλες)	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) Οι νέοι περιέκτες αίματος φέρουν σήμανση CE	**1, 2**	**1**	**IA**
β) Οι νέοι περιέκτες αίματος δεν φέρουν σήμανση CE			**II**

Όροι

1. Ο περιέκτης φέρει σήμανση CE.

2. Τα κριτήρια ποιότητας του αίματος στον περιέκτη παραμένουν αμετάβλητα.

Δικαιολογητικά

1. Ενημερωμένα τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF, συμπεριλαμβανομένου του ονόματος του περιέκτη, του παρασκευαστή, της προδιαγραφής του αντιπηκτικού διαλύματος, της επιβεβαίωσης σήματος CE και των ονομάτων των κέντρων αιμοδοσίας στα οποία χρησιμοποιείται ο περιέκτης.

Δ.20. Μεταβολή στην αποθήκευση/μεταφορά	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
α) συνθήκες αποθήκευσης και/ή μεταφοράς	**1**	**1**	**IA**
β) μέγιστος χρόνος αποθήκευσης για το πλάσμα	**1, 2**	**1**	**IA**

Όροι

1. Με τη μεταβολή γίνονται αυστηρότεροι οι όροι και επιτυγχάνεται η συμμόρφωση με τις απαιτήσεις της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας για το ανθρώπινο πλάσμα που προορίζεται για κλασμάτωση.

2. Ο μέγιστος χρόνος αποθήκευσης μειώνεται σε σχέση με αυτά που ίσχυαν προηγουμένως.

Δικαιολογητικά

1. Ενημερωμένα τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF, συμπεριλαμβανομένης αναλυτικής περιγραφής των νέων συνθηκών, επιβεβαίωσης της επικύρωσης των όρων αποθήκευσης/μεταφοράς και της ονομασίας του κέντρου(-ων) αιμοδοσίας όπου πραγματοποιείται η μεταβολή (κατά περίπτωση).

Δ.21. Εισαγωγή δοκιμής για ιικούς δείκτες όταν η εισαγωγή αυτή έχει σημαντικό αντίκτυπο στην αξιολόγηση του κινδύνου ιογενούς μόλυνσης	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
			II

Δ.22. Μεταβολή στην παρασκευή της δεξαμενής πλάσματος (π.χ. μέθοδος παρασκευής, μέγεθος δεξαμενής, αποθήκευση των δειγμάτων της δεξαμενής πλάσματος)	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
		1	**IB**

Δικαιολογητικά

1. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα του φακέλου PMF.

Δ.23. Μεταβολή στις ενέργειες που πρέπει να γίνουν σε περίπτωση που διαπιστωθεί εκ των υστέρων ότι η αιμοδοσία έπρεπε να είχε αποκλειστεί από την επεξεργασία [αναδρομική διαδικασία («look-back»)]	**Όροι που πρέπει να πληρούνται**	**Απαραίτητα δικαιολογητικά**	**Διαδικασία**
			II