

РЕГЛАМЕНТ (ЕО) № 1085/2003 НА КОМИСИЯТА

от 3 юни 2003 година

**относно проучване на измененията в условията на разрешенията за
търговия с лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни
лекарствени продукти, попадащи в обхвата на Регламент (ЕИО) № 2309/93
на Съвета**

(Текст от значение за ЕИП)

КОМИСИЯТА НА ЕВРОПЕЙСКИТЕ ОБЩНОСТИ,

като взе предвид Договора за създаване на Европейската общност,

като взе предвид Регламент (ЕИО) № 2309/93 на Съвета от 22 юли 1993 г. за установяване на процедури на Общността за разрешаването и контрола на лекарствените продукти за хуманна употреба и ветеринарна употреба и за създаване на Европейска агенция за оценка на лекарствени продукти¹, изменен с Регламент (ЕО) № 649/98² на Комисията, и по-специално член 15, параграф 4 и член 37, параграф 4 от него,

като има предвид, че:

(1) В светлината на придобития практически опит при прилагането на Регламент (ЕО) № 542/95 на Комисията от 10 март 1995 г. за проверка на промените на условията на разрешително за търговия, попадащо в обхвата на Регламент (ЕИО) № 2309/93 на Съвета³, изменен с Регламент (ЕО) № 1069/98⁴, е целесъобразно да се опрости процедурата за промяна на условията на разрешенията за търговия.

(2) Предвид техническото адаптиране на приложение I към Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и Съвета от 6 ноември 2001 г. за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба⁵, е целесъобразно във въпросния кодекс да се въведат разпоредби относно промените в документацията за плазма и документацията за ваксинни антигени.

(3) Някои от процедурите, установени с Регламент (ЕО) № 542/95, следва съответно да се адаптират, без това да води до отстъпление от общите принципи, на които се основават тези процедури.

(4) Целесъобразно е да се предвиди процедура за опростена и бърза нотификация, която да позволява внасянето на някои незначителни изменения, които не засягат вече утвърденото качество, безвредност или ефикасност на

¹ ОВ L 214, 24.8.1993 г., стр. 1.

² ОВ L 88, 24.3.1998 г., стр. 7.

³ ОВ L 55, 11.3.1995 г., стр. 15.

⁴ ОВ L 153, 27.5.1998 г., стр. 11.

⁵ ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 67.

продукта, без предварително оценяване от страна на Европейската агенция за оценка на лекарствените продукти (наричана по-нататък „Агенцията“). Независимо от това, изискването за оценка на представената документация от страна на агенцията се запазва по отношение на други типове незначителни изменения.

(5) Различните типове незначителни изменения следва да се категоризират с цел определяне на процедурата за изпълнение; по-специално е необходимо да се даде прецизна дефиниция на типовете незначителни изменения, за които не се изисква предварителна оценка.

(6) Необходимо е да се изясни дефиницията на термина „разширяване обхвата“ на разрешението за търговия, въпреки че все пак следва да съществува възможност за представяне на отделно, пълно заявление за разрешение за търговия за лекарствен продукт, който вече е получавал разрешение, но под друго наименование и с различно обобщение на характеристиките на продукта.

(7) Целесъобразно е да се позволи на Агенцията да съкращава периода за даване на оценка в спешни случаи или да го удължава в случай на значителни изменения, водещи до важни промени.

(8) Необходимо е да се опростят административните процедури за внасяне на незначителни изменения при актуализирането на разрешенията за търговия чрез предоставяне на Комисията на възможност за обединяване на тези актуализации на шест месеца в рамките на едно общо решение.

(9) Следва да се изясни графикът за процедурата, която да се следва, когато Комисията налага по спешност ограничителни мерки за постигане на безвредност.

(10) Следва да се въведе по-подробно изясняване с оглед проверката на обобщението на характеристиките на продукта, етиктирането и листовката с упътванията в опаковката; въпреки това определените в настоящия регламент процедури не следва да се прилагат по отношение на промени в етиктирането или по отношение на листовката с упътванията, които не водят до промени в обобщението на характеристиките на продукта.

(11) С цел постигане на по-голяма яснота е целесъобразно да се замени Регламент (ЕО) № 542/95.

(12) Мерките, предвидени в настоящия регламент, са в съответствие със становището на Постоянния комитет по лекарствени продукти за хуманна употреба и Постоянния комитет по лекарствени продукти за ветеринарна употреба,

ПРИЕ НАСТОЯЩИЯ РЕГЛАМЕНТ:

Член 1

Предмет

1. Настоящият регламент установява процедура за разглеждане на заявленията за изменения на условията на разрешения за търговия, издадени в съответствие с Регламент (ЕО) № 2309/93.

2. Настоящият регламент се отнася и за разглеждането на заявления за изменения на условията на документацията за кръвна плазма и документацията за ваксинни антигени, дефинирани в приложение I към Директива 2001/83/ЕО.

Член 2

Обхват

Настоящият регламент не се отнася за случаите на:

- а) разширяване на обхвата на разрешения за търговия, които отговарят на условията, определени в приложение II към настоящия регламент;
- б) прехвърлянето на разрешението за търговия на друг титуляр;
- в) промени на максималните стойности на остатъчните вещества, определени в член 1, параграф 1, буква б) от Регламент (ЕИО) № 2377/90 на Съвета¹.

Разширяването на обхвата, посочено в буква а) от първия параграф, се оценява в съответствие с процедурите, определени в членове 6 до 10 и членове 28 до 32 от Регламент (ЕИО) № 2309/93, съответно за лекарствени продукти за хуманна употреба и лекарствени препарати за ветеринарна употреба.

Член 3

Дефиниции

По смисъла на настоящия регламент се прилагат следните определения:

- 1. „изменение в условията на разрешение за търговия” означава изменение в съдържанието на документите, посочени в член 6, параграфи 1 и 2 или член 28, параграфи 1 и 2 от Регламент (ЕИО) № 2309/93, във вида им към момента на приемането на решението за разрешаване на търговия в съответствие с член 10 или член 32 от този регламент, или след одобряването на съответни предшестващи изменения.
- 2. „незначително изменение” от тип IA или IB означава описано в приложение I изменение, което отговаря на условията, определени в същото приложение.
- 3. „значително изменение” от тип II означава изменение, което не може да се разглежда като незначително изменение или разширяване на обхвата на разрешението за търговия.

¹ ОВ L 224, 18.8.1990 г., стр. 1.

4. „спешни ограничителни мерки за постигане на безвредност” означава междинна промяна, дължаща се на новопоявила се информация, която има отношение към безвредната употреба на лекарствения продукт, на информацията за продукта, отнасяща се конкретно до една или няколко от следните позиции от обобщението на характеристиките на продукта: показанията, дозировката, противопоказанията, предупрежденията, видовете, за които се прилага, и сроковете за изтегляне.

Член 4

Процедура по нотификация за незначителни изменения от тип IA

1. Титулярът на разрешението за търговия (наричан по-нататък „титулярът”) изпраща на Агенцията нотификация за внасяне на незначителни изменения от тип IA, придружена от:

а) всички необходими документи, включително онези, които са били изменени в резултат на изменението;

б) съответната такса, предвидена в Регламент (ЕО) на Съвета № 297/95¹.

2. Нотификацията се отнася само за едно изменение от тип IA. Когато се налага внасяне на няколко изменения от тип IA в условията на едно разрешение за търговия, за всяко желано изменение от тип IA се прави отделна нотификация; всяка подобна нотификация съдържа също така позоваване на останалите нотификации.

3. Чрез дерогация от параграф 2, когато изменение от тип IA в разрешението за търговия води до произтичащи от него изменения от тип IA, такива изменения могат да бъдат обхванати от една нотификация. Тази нотификация съдържа описание на връзката между тези поредни изменения от тип IA.

4. Когато дадено изменение налага произтичащо от него преразглеждане на обобщението на характеристиките на продукта, на етикетирането и листовката/брошурата в опаковката, това се счита за част от изменението.

5. Ако нотификацията отговаря на изискванията, предвидени в параграфи 1 до 4, агенцията потвърждава, в срок до 14 дни след получаването на нотификацията, валидността на съответната нотификация и информира титуляра за това.

Агенцията разпространява, по целесъобразност, изменените документи съгласно член 3, параграф 1.

Когато това е необходимо, и въз основа на изготвено от агенцията предложение, Комисията актуализира на всеки шест месеца разрешението за търговия, предоставено съгласно член 10 или член 32 от Регламент (ЕИО) № 2309/93.

¹ ОВ L 35, 15.2.1995 г., стр. 1.

Комисията нотифицира титуляра за актуализирането на разрешението за търговия.

Регистърът на Общността за лекарствени продукти, предвиден в членове 12 и 34 от Регламент (ЕИО) № 2309/93, се актуализира в съответствие с конкретната необходимост.

Член 5

Процедура за нотифициране на незначителни изменения от тип IB

1. По отношение на незначителни изменения от тип IB титулярът представя на агенцията нотификация, придружена от:

а) всички необходими документи, които показват, че условията, установени в приложение I за исканото изменение, са удовлетворени, включително всички документи с измененията нанесени в резултат от заявлението;

б) съответната такса, предвидена в Регламент (ЕО) № 297/95 на Съвета ¹.

2. Нотификацията се отнася само до едно изменение от тип IB. Когато се налага да се направят няколко изменения от типа IB в условията в едно единствено разрешение за търговия, за всяко от желаните изменения от тип IB се подава отделна нотификация; всяка такава нотификация съдържа също така препратка към останалите нотификации.

3. Чрез дерогация от параграф 2, когато изменение от тип IB в разрешението за търговия води до произтичащи от него изменения от тип IA или IB, тези изменения могат да бъдат обхванати от нотификация за тип IB. Това заявление съдържа описание на отношението между тези поредни изменения от тип I.

4. Когато дадено изменение налага произтичащо от него преразглеждане на обобщението на характеристиките на продукта, на етиктирането и листовката/брошурата в опаковката, това се счита за част от изменението.

5. Ако нотификацията отговаря на изискванията, предвидени в параграфи 1 до 4, агенцията потвърждава получаването на валидна нотификация и започва процедурата, определена в параграфи 6 до 10.

6. Ако в 30-дневен срок от датата на потвърждението за получаване на валидна нотификация агенцията не изпрати на титуляра своето становище съгласно параграф 8, изменението, за която е подадено заявление, се счита за одобрено.

Агенцията информира титуляра за това.

Агенцията разпространява, по целесъобразност, изменените документи, посочени в член 3, параграф 1.

¹ ОВ L 35, 15.2.1995 г., стр. 1.

7. При необходимост и въз основа на изготвено от агенцията предложение, Комисията актуализира на всеки шест месеца разрешението за търговия, предоставено съгласно член 10 или член 32 от Регламент (ЕИО) № 2309/93.

Комисията нотифицира титуляра за актуализирането на разрешението за търговия.

Регистърът на Общността за лекарствени продукти, предвиден в членове 12 и 34 от Регламент (ЕИО) № 2309/93, се актуализира в съответствие с конкретната необходимост.

8. Ако становището на агенцията е, че нотификацията не може да бъде приета, агенцията информира за това представилия нотификацията титуляр в предвидения в параграф 6 срок, излагайки мотивите, на които се основава нейното становище.

9. В срок от 30 дни след получаването на становището, посочено в параграф 8, титулярът може да промени съдържанието на нотификацията, като съответно взема под внимание изложените в становището мотиви. В този случай отношение на изменената нотификация се прилагат разпоредбите на параграфи 6 и 7.

10. Ако титулярът не измени нотификацията, последната се счита за отхвърлена. Агенцията уведомява титуляра за това.

Член 6

Процедура за одобряване на съществени изменения от тип II

1. Титулярът подава до агенцията заявление за внасяне на съществени изменения от тип II, придружено от:

а) предвидените за целта данни и подкрепящи документи, посочени в член 3, параграф 1;

б) подкрепящите данни, отнасящи се до изменението, за което се подава заявлението;

в) всички документи, изменени в резултат на заявлението;

г) допълнение към или актуализация на съществуващи експертни доклади/обзори/обобщения, с цел да се отчетат измененията, за които се подава заявлението;

д) съответната такса, предвидена в Регламент (ЕО) № 297/95.

2. Всяко заявление се отнася до само едно изменение от тип II. Когато се налага да се направят няколко изменения от тип II в условията на едно разрешение за

търговия, за всяко желано изменение се подава отделно заявление; във всяко такова заявление се съдържа препратка към останалите заявления.

3. Чрез дерогация от параграф 2, когато изменение от тип II води до произтичащи от него изменения, всички такива изменения могат да бъдат обхванати от едно общо заявление. Това заявление съдържа описание на отношението между тези поредни изменения.

4. Когато дадено изменение налага произтичащо от него преразглеждане на обобщението на характеристиките на продукта, на етикетирването и листовката/брошурата в опаковката, това се счита за част от изменението.

5. Ако заявлението отговаря на изискванията, определени в параграфи от 1 до 4, агенцията потвърждава получаването на валидно заявление и инициира процедурата, определена в параграфи от 6 до 11.

6. Компетентният комитет на агенцията представя своето становище в срок до 60 дни след започването на процедурата.

Този срок може да бъде съкратен в спешни случаи от съображения за безвредност.

Същият срок може да бъде удължен до 90 дни при изменения, свързани промените или допълнения към терапевтичните показания.

Срокът може да бъде удължен до 90 дни при изменения, свързани с внасянето на промяна или допълнения към видовете, за които е предназначен продуктът, които не се използват за производство на храни.

7. До изтичането на сроковете, определени в параграф 6, компетентният комитет може да отправи към титуляра искане за допълваща информация в определен от Комитета срок. Действието на процедурата се преустановява до момента, в който бъде осигурена допълващата информация. В този случай сроковете, определени в параграф 6, могат да бъдат удължени с допълнителен период, който се определя от Комитета.

8. Когато компетентният комитет представи свое становище, агенцията нотифицира незабавно титуляра и Комисията и по целесъобразност изпраща на Комисията измененията, които трябва да бъдат внесени в условията на разрешението за търговия, придружени от документите, предвидени в член 9, параграф 3 и член 31, параграф 3 от Регламент (ЕИО) № 2309/93.

9. Член 9, параграфи 1 и 2 или член 31, параграфи 1 и 2 от Регламент (ЕИО) № 2309/93 се прилагат за случаите, в които е представено становище от компетентния комитет.

10. При необходимост и въз основа на изготвено от агенцията предложение, Комисията изменя разрешението за търговия, предоставено съгласно член 10 или член 32 от Регламент (ЕИО) № 2309/93.

Решенията, отнасящи се до измененията, свързани с проблемите на безвредността, се изпълняват в срокове, съгласувани между Комисията и титуляра.

Комисията нотифицира титуляра за измененото разрешение за търговия.

11. Регистърът на Общността за лекарствените продукти, предвиден в членове 12 и 34 от Регламент (ЕИО) № 2309/93, се актуализира в съответствие с конкретната необходимост.

Член 7

Ваксини против човешки грип

1. С оглед на измененията в условията на разрешенията за търговия с ваксини против човешки грип, се прилага процедурата, определена в параграфи 2 до 6.

2. В срок до 45 дни след датата на получаване на валидно заявление, агенцията представя становище, основано върху доклад за извършена оценка по документите за качество, посочени в модул 3 от приложение I към Директива 2001/83/ЕО.

3. До изтичането на срока, определен в параграф 2, агенцията може да изиска от титуляра допълваща информация.

4. Агенцията изпраща незабавно своето становище на Комисията.

Комисията приема решение за актуализиране на разрешението за търговия, предоставено съгласно член 10 от Регламент (ЕИО) № 2309/93.

Решението се изпълнява в случай, че окончателно становище на агенцията по параграф 5 е положително.

Комисията нотифицира титуляра за актуализирането на разрешението за търговия.

5. Титулярът изпраща на агенцията клиничните данни и по целесъобразност данните за стабилността на лекарствения продукт, най-късно 12 дни след изтичането на срока, предвиден в параграф 2.

Агенцията оценява тези данни и представя своето окончателно становище в срок от 10 дни след получаването на данните, посочени в първата алинея. Агенцията изпраща окончателното становище до Комисията и на титуляра на разрешението за търговия в рамките на следващите три дни.

6. Регистърът на Общността за лекарствените продукти, предвиден в член 12 от Регламент (ЕИО) № 2309/93, се актуализира в съответствие с конкретната необходимост.

Член 8

Пандемична ситуация, причинена от човешки вируси

При наличие на пандемична ситуация, причинена от човешки грипен вирус, надлежно потвърдена от Световната здравна организация или от Общността в рамките на Решение 2119/98/ЕО на Европейския парламент и Съвета¹ Комисията може да разгледа въпроса за внасянето, по изключение и временно, на изменения в разрешенията за търговия с ваксините против човешки грип, които трябва да се приемат след получаване на заявления за такива и преди края на процедурата, предвидена в член 7. Независимо от това, в хода на въпросната процедура могат да бъдат представени пълни клинични данни, отнасящи се до безвредността и ефикасността.

В случай на пандемична ситуация, причинена от човешки вируси, различни от човешкия грипен вирус, първият параграф и член 7 могат да се прилагат *mutatis mutandis*.

Член 9

Спешни ограничителни мерки за постигане на безвредност

1. Ако титулярът, в случай на поява на риск за общественото здраве или здравето на животните, предприеме ограничителни мерки за постигане на безвредност, той/тя незабавно уведомява агенцията за това. Ако агенцията не предяви възражения в рамките на 24 часа след получаването на такава информация, спешните ограничителни мерки за постигане на безвредност се считат за приети.

Спешните ограничителни мерки се изпълняват в рамките на срока, съгласуван с агенцията.

Съответното заявление за изменение, отразяващо спешните ограничителни мерки за постигане на безвредност, се подава незабавно и при всички случаи не по-късно от 15 дни след въвеждането на спешните ограничителни мерки за постигане на безвредност, до агенцията за прилагане на процедурите, посочени в член 6.

2. Когато Комисията наложи на титуляра спешни ограничителни мерки за постигане на безвредност, титулярът се задължава да представи заявление за изменение, като отчете спешните ограничителни мерки, свързани с безвредността, наложени от Комисията.

Спешните ограничителни мерки се прилагат в рамките на срока, съгласуван с агенцията.

За прилагането на процедурите, предвидени в член 6, заявлението за внасяне на изменения, отразяващо спешните ограничителни мерки за постигане на

¹ ОВ L 268, 3.10.1998 г., стр. 1.

безопасност, включително съответната информация в подкрепа на изменението, се подава до агенцията веднага и при всички случаи, не по-късно от 15 дни след въвеждането на спешните ограничителни мерки за постигане на безвредност.

Първата и втората алинеи не нарушават членове 18 и 40 от Регламент (ЕИО) № 2309/93.

Член 10

Отмяна

Регламент (ЕО) № 542/95 се отменя.

Позоваванията на отменения регламент се считат за позовавания на настоящия регламент.

Член 11

Настоящият регламент влиза в сила на двадесетия ден след датата на публикуването му в *Официален вестник на Европейския съюз*.

Прилага се от 1 октомври 2003 година. По отношение обаче на проучването на заявленията за изменения в условията на документациите за кръвна плазма и документациите за ваксинни антигени, настоящият регламент се прилага от датата на влизане в сила на Директивата на Комисията за изменение на приложение I към Директива 2001/83/ЕО.

Настоящият регламент е задължителен в своята цялост и се прилага пряко във всички държави-членки.

Съставено в Брюксел на 3 юни 2003 година.

За Комисията:
Erkki LIIKANEN
Член на Комисията

ПРИЛОЖЕНИЕ I

СПИСЪК И УСЛОВИЯ ЗА ВНАСЯНЕ НА НЕЗНАЧИТЕЛНИ ИЗМЕНЕНИЯ (ТИП IА И IБ) В РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА ТЪРГОВИЯ, ПОСОЧЕНИ В ЧЛЕНОВЕ 3 ДО 5

Встъпителни бележки

Наименованията на измененията са номерирани, а подкатегориите са въведени с букви и цифри с по-дребен шрифт. Условията, необходими дадено изменение да следва или процедура от тип IА, или от тип IБ, са изведени за всяка подкатегория и са изброени под всяко изменение.

За да се обхванат и всякакви други промени, е необходимо да се подадат заявления за всякакви произтичащи или паралелни изменения, които могат да бъдат свързани с промяната, за която се подава заявлението, като същевременно се дава ясно описание на връзката между тези изменения.

За нотификации, включващи сертификат за пригодност от Европейската фармакопея и в случаите, когато изменението засяга подадената за сертификата документация, документацията, която се изисква за тази промяна, следва да се представи на Европейската дирекция по качеството на лекарствата (EDQM). Ако сертификатът е подложен на редакция след оценяването на тази промяна, задължително се осъвременява съответното разрешение за търговия. В много случаи това става чрез нотификация тип IА.

Биологичният лекарствен продукт е продукт, чието активно вещество представлява биологично вещество. Биологично вещество е вещество, което се произвежда или извлича от биологичен източник и за което е необходима комбинация от физико-химично и биологично изпитване, като производственият процес и контролът върху него са необходими за характеризирането му и определянето на качеството му.

В резултат от това, за биологични лекарствени продукти се считат следните продукти: имунологични лекарствени продукти и лекарствени продукти, произведени от човешка кръв и кръвна плазма, както това е определено съответно в член 1, параграфи 4 и 10 от Директива 2001/83/ЕО; имунологичните лекарствени продукти с ветеринарна употреба, както това е определено в член 1, параграф 7 от Директива 2001/82/ЕО; лекарствените продукти, попадащи в обхвата на част А от приложението към Регламент (ЕИО) № 2309/93⁽¹⁾; лекарствените продукти за усъвършенствана терапия, както това е определено в част IV от приложение I към Директива 2001/83/ЕО.

Може да се направи промяна в производствения процес на непротеинов компонент поради последващо въвеждане на биотехнологична стъпка, в съответствие с разпоредбите относно изменения от тип I, № 15 или № 21, както

⁽¹⁾ ОВ L 214, 24.8.1993 г., стр. 1.

е по-подходящо. Конкретното изменение не нарушава останалите изменения, изброени в настоящото приложение, което може да се прилага в този конкретен контекст. Въвеждането на протеинов компонент, получен вследствие на прилагане на биотехнологичен процес от списъка в част А от приложението към Регламент (ЕИО) № 2309/93 на Съвета в лекарствен продукт попада в обхвата на посочения регламент. То е съобразено с приложимото законодателство на Общността относно специфични групи продукти⁽²⁾.

Не е необходимо нотифициране на компетентните органи относно актуализирана монография от Европейската фармакопея или националната фармакопея на държава-членка в случай, че документацията се приведе в съответствие с актуализираната монография в рамките на 6-месечен срок от публикуването ѝ и в документацията на получилия разрешение лекарствен продукт се направи препратка към „актуалното издание”.

За целите на настоящия документ „процедура на изпитване” има същия смисъл, както „процедура за анализ на данните”, като „ограничения” има същия смисъл като „критерии за приемане”.

Комисията, след консултация с държавите-членки, агенцията и заинтересованите страни съставя и публикува подробно ръководство относно документацията, която следва да бъде представена.

⁽²⁾ Към храни и съставки на храни, отговарящи на Регламент (ЕО) № 258/97 на Европейския парламент и Съвета (ОВ L 43, 14.2.1997 г., стр. 1), отговорители за употреба в хранително-вкусовата промишленост в обхвата на Директива 94/36/ЕО на Съвета (ОВ L 237, 10.9.1994 г., стр. 13), хранителни добавки в рамките на Директива 88/388/ЕИО на Съвета (ОВ L 184, 15.7.1988 г., стр. 61), разтворители на екстракти по смисъла на Директива 88/388/ЕИО на Съвета (ОВ L 157, 24.6.1988 г., стр. 28), последно изменена с Директива 92/115/ЕИО на Съвета (ОВ L 409, 31.12.1992 г., стр. 31), както и към храни и хранителни съставки, получени посредством биотехнологична стъпка, въведена в производството/продукцията, не се изисква нотификация при изменение в условията на разрешението за търговия.

Наименование на изменението/условия, които следва да се изпълнят		Тип
1. Промяна в наименованието и/или адреса на титуляра на разрешението за търговия		IA
Условия: Титулярът на разрешението за търговия остава едно и също юридическо лице.		
2. Промяна на наименованието на лекарствения продукт		IB
Условия: 1. Не се предизвиква объркване с наименованията на съществуващи лекарствени продукти или непатентовано международно търговско название (INN). 2. Проверката на ЕАОЛП за положителното възприемане на новото наименование от държавите-членки трябва да приключи преди подаването на заявление за внасяне на промяната. 3. Промяната не засяга добавянето на наименование.		
3. Промяна на наименованието на активното вещество		IA
Условия: Няма промяна в активното вещество		
4. Промяна на името и/или адреса на производителя на активното вещество, в случай че няма сертификат за годност по Европейската фармакопея		IA
Условия: Предприятието за производство на активното вещество остава същото.		
5. Промяна на името и/или адреса на производителя на готовия продукт		IA
Условия: Предприятието за производство на готовия продукт остава същото.		
6. Промяна на АТС кода		
а) лекарствени продукти за хуманна употреба		IA
Условия: Промяна след издаване или изменение на АТС код от СЗО		
б) лекарствени продукти с ветеринарна употреба		IA
Условия: Промяна след издаване или изменение на АТС Vet код		
7. Смяна или включване на допълнително производствено предприятие за част или за целия производствен процес на готовия продукт		
а) Вторична опаковка за всички типове фармацевтични форми	Условия: 1,2 (виж по-долу)	IA
б) Предприятие за първично опаковане		
1. Твърди фармацевтични форми, например таблетки и капсули	Условия: 1, 2, 3, 5	IA
2. Полутвърди или течни фармацевтични форми	Условия: 1, 2, 3, 5	IB
3. Течни фармацевтични форми (суспензии, емулсии)	Условия: 1, 2, 3, 4, 5	IB
в) Всички останали производствени операции с изключение на освобождаването на партидите	Условия: 1, 2, 4, 5	IB

Условия: 1. Задоволителни резултати от проверките през последните три години от страна на службата за инспекции на една от държавите-членки на ЕИП или на страна, с която ЕС има сключено споразумение за взаимно признаване (MRA) на добра производствена практика (GMP). 2. Надлежно оправомощено предприятие (за производство на съответната фармацевтична форма или продукт). 3. Въпросният продукт не е стерилен продукт. 4. Налице е схема за валидиране или валидирането на производството на нов производствен обект е успешно проведено в съответствие с актуален протокол с най-малко три партии с производствен мащаб. 5. Въпросният продукт не е биологичен лекарствен продукт.		
8. Промяна в режима на освобождаване на партидите и изпитване за контрол на качеството на готовия продукт		
а) Промяна или включване на допълнително производствено предприятие, в което се провежда контролът/изпитването на партидите	Условия: 2, 3, 4 (виж по-долу)	IA
б) Промяна или включване на допълнителен производител, отговорен за освобождаването на партидите		
1. Без контрол/изпитване на партидите	Условия: 1, 2	IA
2. Включително контрол/изпитване на партидите	Условия: 1, 2, 3, 4	IA
Условия: 1. Производителят, отговорен за освобождаването на партидите, трябва да се намира на територията на ЕИП 2. Обектът е надлежно одобрен. 3. Продуктът не е биологичен лекарствен продукт. 4. Пренасянето на методите на изследване от старото на новото място или в нова изследователска лаборатория е приключило успешно.		
9. Заличаване на производствен обект (включително за производството на активно вещество, междинния или готовия продукт, опаковъчните цехове, производителя, отговорен за освобождаване на партидите, обекта, в който се извършва контролът на партидите)		IA
Условия: Няма		
10. Незначителна промяна в производствения процес на активното вещество		IB
Условия: 1. Няма промяна в качествения и количествения профил на примесите или във физикохимичните свойства. 2. Активното вещество не е биологично вещество. 3. Последователността на синтеза се запазва, т.е. междинните продукти остават същите. При билковите лекарствени продукти се запазват географският източник, производството на билковото вещество и технологичната последователност.		
11. Промяна в размера на партидата активно вещество или междинен продукт		
а) До 10 пъти по отношение на оригиналния размер на партидата, одобрен при издаването на разрешение за търговия	Условия: 1, 2, 3, 4 (виж по-долу)	IA

б) Намаляване на мащаба	Условия: 1, 2, 3, 4, 5	IA
в) Над 10 пъти по отношение на оригиналния размер на партидата, одобрен при издаването на разрешение за търговия	Условия: 1, 2, 3, 4	IB
Условия: 1. Промени в методите на производство, ограничени до необходимите за увеличаването на мащаба на производство, т.е. използване на оборудване с различни размери. 2. За предложения размер на партидите са налице резултати от изпитванията на поне две партиди съгласно спецификациите. 3. Активното вещество не е биологично вещество. 4. Промяната не се отразява на повторемостта на процеса. 5. Промяната не е резултат от непредвидени събития, настъпили в хода на производствения процес или от проблеми с устойчивостта.		
12. Промяна в спецификацията на дадено активно вещество или на изходен материал/междинен продукт/реагент, използван в производствения процес на активното вещество		
а) По-строги гранични стойности в спецификацията	Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)	IA
	Условия: 2, 3	IB
б) Добавяне на нов параметър в изпитванията по спецификацията на:		
1. Дадено активно вещество	Условия: 2, 4, 5	IB
2. Даден изходен материал/междинен продукт/реагент, използван в процеса на производството на активното вещество	Условия: 2, 4	IB
Условия: 1. Промяната не произтича от ангажимент вследствие на предишни оценки с цел преразглеждане на граничните стойности по спецификацията (например, направени в хода на процедурата по заявление за разрешение за търговия или процедура за изменение от тип II). 2. Промяната не следва да бъде предизвикана от непредвидени събития по време на производството. 3. Всяка промяна следва да е в рамките на актуалните одобрени гранични стойности. 4. Новите методи на изпитване не обхваща нова нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин. 5. Активното вещество не е биологично вещество.		
13. Промяна в процедурата по изпитването на дадено активно вещество или на изходен материал, междинен продукт или реагент, използван в производствения процес на активното вещество		
а) Незначително изменение в одобрена процедура за изпитване	Условия: 1, 2, 3, 5 (виж по-долу)	IA
б) Други промени в процедурата по изпитването, включително подмяна или добавяне на процедура за изпитване	Условия: 2, 3, 4, 5	IB

Условия: 1. Методът за анализ се запазва (напр., промяна в дължината на колоната или в температурата, но не и различен вид колона или метод); не се отчитат нови примеси. 2. Проведени са подходящи изследвания за (ре)валидиране съгласно съответните ръководства. 3. Резултатите от валидирането на метода показват, че новата процедура на изпитване е най-малко еквивалентна на предходната процедура. 4. Новите методи на изпитване не обхващат нова нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин. 5. Активното вещество, изходният материал, междинният продукт или реагент не са биологично вещество.		
14. Промяна на производителя на активното вещество или изходния материал/реагента/междинния продукт, използван в производствения продукт на активното вещество, ако няма сертификат за годност в съответствие с Европейската фармакопея.		
а) Промяна в производственото предприятие на вече одобрен производител (подмяна или добавяне)	Условия: 1, 2, 4 (виж по-долу)	ІБ
б) Нов производител (подмяна или добавяне)	Условия: 1, 2, 3, 4	ІБ
Условия: 1. Спецификациите (включително текущ контрол на производствения процес, методи за анализ на всички материали), методът за приготвяне (включително размер на партида) и подробната последователност на синтеза са идентични с вече одобрените. 2. Ако производствения процес се използват материали от човешки или животински произход, производителят не използва нови доставчици, за които се изисква оценка на вирусната безвредност или за съответствие с актуалната <i>Забележка за ръководството за минимизиране на риска от пренасяне на агенти на спонгиформната енцефалопатия по животните чрез лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба</i> . 3. Настоящият или новият производител на активното вещество не използва документация-образец за лекарството. 4. Промяната не засяга лекарствен продукт, който съдържа биологично активно вещество		
15. Представяне на нов или актуализиран сертификат за съответствие с Европейската фармакопея за дадено активно вещество или изходен материал/реагент/междинен продукт по време на производствения процес на активното вещество		
а) От актуално одобрен производител	Условия: 1, 2, 4 (виж по-долу)	ІА
б) От нов производител (подмяна или добавяне)		
1. Стерилно вещество	Условия: 1, 2, 3, 4	ІБ
2. Друго вещество	Условия: 1, 2, 3, 4	ІА
в) Вещество в лекарствен продукт ветеринарна употреба за приложение при животински видове, податливи на трансмисивни спонгиформни енцефалопатии (ТСЕ)	Условия: 1, 2, 3, 4	ІБ
Условия:		

1. Спецификациите за пускането на готовия продукт на пазара и срокът за съхранение в опакован вид не се променят. 2. Непроменени допълнителни (по отношение на Европейската фармакопея) спецификации относно примеси и специфичните изисквания за продукта (напр., профил на размера на частиците, полиморфна форма), ако е приложимо. 3. Активното вещество ще бъде тествано непосредствено преди употреба, ако сертификатът за годност съгласно Европейската фармакопея не предвижда срок за повторно изпитване или ако не са представени данни в подкрепа на период за повторно изпитване. 4. Производственият процес на активното вещество или изходния материал/междинния продукт/реагента не включва използването на материали от човешки или животински произход, за които да се изискват данни от оценката на вирусологичната безвредност.		
16. Представяне на нов или актуализиран сертификат за годност съгласно Европейската фармакопея по отношение на TSE за активно вещество или изходен материал/реагент/ междинен продукт в процеса на производство на активното вещество за актуално одобрен производител и актуално одобрен производствен процес.		
а) Веществото в лекарствения продукт за ветеринарна употреба за приложение при животински видове, податливи на TSE	Условия: няма	ІБ
б) Други вещества	Условия: няма	ІА
17. Промяна в:		
а) периода на повторно изпитване на активното вещество	Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)	ІБ
б) условията на съхранение на активното вещество	Условия: 1, 2	ІБ
Условия: 1. Изследванията по устойчивостта са изпълнени в съответствие с актуално одобрения протокол. Изследванията трябва да показват, че съответните договорени спецификации продължават да се спазват. 2. Промяната не следва да е предизвикана от непредвидени събития, настъпили по време на производството или при съмнения в устойчивостта. 3. Активното вещество не е биологично вещество.		
18. Подмяна на ексципиент със сравним ексципиент		ІБ
Условия: 1. Запазени същите функционални характеристики на ексципиента. 2. Профилът на разтваряне на новия продукт, определен по минимум две пилотни партии, е сравним със стария (няма значителни различия по отношение на сравнимостта, виж Забележка за ръководството за биологичната годност и биологичната еквивалентност, приложение II; принципите, съдържащи се в Забележка за ръководството за лекарствени продукти за хуманна употреба следва да се вземат под внимание също и при лекарствени продукти за ветеринарна употреба, ако е подходящо). За билковите лекарствени продукти, при които проверката на разтворимостта може да не е изпълнима, времето на разпадане на новия продукт се сравнява със стария. 3. Никой нов ексципиент не включва употребата на материали от		

човешки и животински произход, за които да се изисква оценка по данните за вирусологична безвредност. При ексципиентите за ветеринарни лекарствени продукти за употреба при животински видове, предразположени към ТСЕ, от компетентния орган се извършва оценка на риска. 4. Не обхваща лекарствен продукт, съдържащ биологично активно вещество. 5. Изследванията по устойчивостта в съответствие с актуалните ръководства са започнали с поне две партии от пилотен мащаб или от промишлен мащаб, като заявителят разполага с данни за поне три месеца удовлетворителна устойчивост, както и с уверението, че тези изследвания ще бъдат приключени. Данните ще бъдат представени незабавно на компетентните органи в случай на надхвърляне на граничните стойности или потенциално надхвърляне на граничните стойности в края на потвърдената годност в опаковано състояние (с предложено действие)		
19. Промяна на спецификацията за ексципиент		
а) По-строги граничните стойности по спецификацията	Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)	IA
	Условия: 2, 3	IB
б) Добавяне на нов параметър за изпитване в спецификацията	Условия: 2, 4, 5	IB
Условия: 1. Промяната не е следствие от ангажимент от предишни оценки (например, направени по време на процедурата по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за изменение от тип II). 2. Промяната не следва да бъде резултат от непредвидени събития, възникнали по време на производство. 3. Всяка промяна следва да бъде в рамките на актуално одобрените гранични стойности 4. Новите методи на изпитване не обхващат нова нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин 5. Промяната не обхваща помощни средства за ваксини или биологичен ексципиент		
20. Промяна в процедурата за изпитване на ексципиента		
а) Незначителна промяна в одобрена процедура за изпитване	Условия: 1, 2, 3, 5 (виж по-долу)	IA
б) Незначителна промяна в одобрена процедура за изпитване на биологичен ексципиент	Условия: 1, 2, 3	IB
в) Други промени в процедурата за изпитване, включително замяна на одобрена процедура с нова процедура за изпитване	Условия: 2, 3, 4, 5	IB
Условия: 1. Методът за анализ следва да се запази (например, промяна в дължината на колоната или в температурата, но не и различен вид колона или метод); не се установяват нови видове примеси. 2. Проведени са подходящи изследвания за (ре)валидиране съгласно съответните ръководства.		

3. Резултатите от валидирането на метода показват, че новата процедура на изпитване е най-малко еквивалентна на предишната процедура. 4. Новите методи на изпитване не обхващат нова нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин. 5. Веществото не е биологично вещество.		
21. Представяне на нов или актуализиран сертификат за годност на ексципиента по Европейската фармакопея		
а) От актуално одобрен производител	Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)	IA
б) От нов производител (замяна или добавяне)		
1. Стерилно вещество	Условия: 1, 2, 3	IB
2. Други вещества	Условия: 1, 2, 3	IA
в) Веществото е лекарствен продукт с ветеринарна употреба за приложение при животински видове, податливи на ТСЕ	Условия: 1, 2, 3, 4	IB
Условия: 1. Спецификациите за освобождаването на крайния продукт и срока на годност в неотворено състояние се запазват. 2. Непроменени допълнителни (в съответствие с Европейската фармакопея) спецификации за специфичните изисквания по отношение на продукта (напр., размер на частиците, полиморфна форма). 3. Процесът за производство на ексципиента не включва използването на материали с човешки или животински произход, за които се изисква оценка за вирусологичната безопасност.		
22. Представяне на нов или актуализиран ТСЕ сертификат за годност на ексципиента от Европейската фармакопея		
а) от актуално одобрен производител или нов производител (замяна или добавяне)	Условия: няма	IA
б) Ексципиент в лекарствен продукт с ветеринарна употреба за приложение при животински видове, податливи на ТСЕ	Условия: няма	IB
23. Промяна на източника на ексципиента или реагента с риск от ТСЕ с материал от растителен или синтетичен произход		
а) Ексципиентът или реагентът, използвани в производството на биологично активно вещество или производството на даден готов продукт, съдържащ биологично активно вещество	Условия: (виж по-долу)	IB
б) Други случаи	Условия: (виж по-долу)	IA
Условия: Пускането на ексципиента и готовия продукт и спецификациите по срока за съхранение в опакован вид се запазват		
24. Промяна в синтеза или възстановяването на ексципиент, който не е включен във фармакопеята (когато е описан в документацията)		IB
Условия: 1. Спецификациите не са засегнати по неблагоприятен начин: няма промяна в количествения и качествения профил на примесите, както и във физикохимичните свойства 2. Ексципиентът не е биологично вещество		

25. Промяна с цел привеждане в съответствие с Европейската фармакопея или националната фармакопея на държава-членка		
а) Промяна на спецификацията(-ите) на вещество, което не е влизало в Европейската фармакопея, с цел привеждане в съответствие с Европейската фармакопея или с националната фармакопея на държава-членка		
1. Активно вещество	Условия: 1, 2 (виж по-долу)	ІБ
2. Експципиент	Условия: 1, 2	ІБ
б) Промяна с цел привеждане в съответствие с актуализирана версия на съответната монография от Европейската фармакопея или националната фармакопея на държава-членка		
1. Активно вещество	Условия: 1, 2	ІА
2. Експципиент	Условия: 1, 2	ІА
Условия: 1. Промяната е извършена изключително с цел привеждане в съответствие с фармакопеята. 2. Непроменени спецификации (допълнително към фармакопеята) за специфичните свойства на продукта (например, профилите на размера на частиците, полиморфните форми), ако е приложимо.		
26. Промяна в спецификацията на първичните опаковки на готовия продукт		
а) По-строги гранични стойности на спецификациите	Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)	ІА
	Условия: 2, 3	ІБ
б) Добавяне на нов параметър при изпитването	Условия: 2, 4	ІБ
Условия: 1. Промяната не е вследствие на ангажимент от предишни оценки от ревизии на граничните стойности по спецификациите (например, направени по време на процедурата на подаване на заявление за разрешение за търговия или процедура по изменение от тип ІІ) 2. Промяната не следва да бъде в резултат от неочаквани събития, настъпили по време на производство 3. Всяка промяна следва да е в рамките на актуално одобрените ограничения 4. Новите методи на изпитване не обхващат нова нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин		
27. Промяна в процедурата за изпитване на първичната опаковка на готовия продукт		
а) Незначителна промяна на одобрената процедура за изпитване	Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)	ІА
б) Други промени на процедурата за изпитване, включително подмяна или добавяне на процедура за изпитване	Условия: 2, 3, 4	ІБ
Условия:		

1. Методът за анализ остава същият (напр., промяна в дължината на колоната или в температурата, но не и различен вид колона или метод). 2. Проведени са подходящи изследвания за (ре)валидиране съгласно съответните ръководства. 3. Резултатите от валидирането на метода показват, че новата процедура за изпитване е най-малко еквивалентна на предишната процедура. 4. Новите методи на изпитване не обхващат нова нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.		
28. Промяна в която и да е част на (първичния) опаковъчен материал, която не се намира в контакт с готовия продукт (като например, цвят на капачките, цветните кодови пръстени по ампулите, промяна в предпазителите на иглите по спринцовките (употребена е различна пластмаса)		IA
Условия: Промяната не засяга някоя основна част от материала на опаковката, която влияе върху доставката, употребата, безвредността и устойчивостта на готовия продукт.		
29. Промяна в качествения и/или количествения състав на материала на първичната опаковка		
а) полутвърди и течни фармацевтични форми	Условия: 1, 2, 3, 4 (виж по-долу)	IB
б) всички останали фармацевтични форми	Условия: 1, 2, 3, 4	IA
	Условия: 1, 3, 4	IB
Условия: 1. Въпросният продукт не е биологичен или стерилен продукт. 2. Промяната обхваща само същият вид опаковка и материал (напр., от блистер на блистер). 3. Предложеният опаковъчен материал трябва да е най-малко еквивалентен на одобрения материал по отношение на съответните си свойства. 4. Изследванията на устойчивостта в съответствие с актуалните ръководства са започнали с най-малко две партии от пилотен мащаб или от промишлен мащаб, като заявителят разполага с данни за поне три месеца удовлетворителна устойчивост. Дадено е уверението, че тези изследвания ще бъдат доведени докрай и данните ще бъдат представени незабавно на компетентните органи в случай на надхвърляне на граничните стойности или потенциално надхвърляне на граничните стойности в края на потвърдената годност в опаковано състояние (с предложено действие).		
30. Промяна (замяна, добавяне или заличаване) на доставчика на компоненти или устройства за опаковане (когато са посочени в документацията); накрайниците за инхалаторите с определени дози се изключват.		
а) Зачаване на доставчик	Условия: 1 (виж по-долу)	IA
б) Замяна или добавяне на доставчик	Условия: 1, 2, 3, 4	IB
Условия: 1. Не се заличава компонент или устройство за опаковане. 2. Количественият и качественият състав на компонентите и устройствата за опаковане се запазват.		

3. Спецификациите и методите за контрол на качеството са най-малко еквивалентни.		
4. Методът и условията за стерилизация се запазват, ако е приложимо.		
31. Промяна в изпитванията в процеса на производство или ограничения, прилагани по време на производството на продукта		
а) По-строги граничните стойности в процеса на производство	Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)	IA
	Условия: 2, 3	IB
б) Добавяне на нови изпитвания и гранични стойности	Условия: 2, 4	IB
Условия: 1. Промяната не представлява ангажимент вследствие на предишни оценки (например, направени по време на процедурата по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за изменение от тип II). 2. Промяната не следва да е резултат от неочаквани събития, настъпили по време на производство или от проблеми с устойчивостта. 3. Всяка промяна следва да е в рамките на одобрените понастоящем гранични стойности. 4. Новите методи на изпитване не обхващат нова нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.		
32. Промяна в размера на партидата от готовия продукт		
а) До 10-кратна в сравнение с първоначалния размер на партидата, одобрен при издаването на разрешение за търговия	Условия: 1, 2, 3, 4, 5 (виж по-долу)	IA
б) Намаляване на мащаба до 10 пъти	Условия: 1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
в) Други ситуации	Условия: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
Условия: 1. Промяната не засяга възможността за възпроизвеждане и/или равномерността в качеството на продукта. 2. Промяната е свързана само с непосредственото пускане на стандартни фармацевтични форми с перорална употреба и с нестерилните течни форми. 3. Промените в метода на производство и/или контрола по време на процеса са само наложилите се поради промяна в размера на партидата, например употреба на оборудване с различни размери. 4. Налице е схема за валидиране или валидирането на производството е осъществено успешно в съответствие с актуалния протокол с поне три партии с предложения размер на партидите съгласно съответните ръководства. 5. Не обхваща лекарствени продукти, съдържащи биологично активно вещество. 6. Промяната не следва да бъде резултат от неочаквани събития, настъпили по време на производството или вследствие на		

съмнения за безвредността.		
7. Изследвания на устойчивостта съгласно съответните ръководства са започнали с поне една партида от пилотен мащаб и заявителят разполага с данни за най-малко три месеца удовлетворителна устойчивост. Дадено е уверение, че тези изследвания ще бъдат доведени докрай и данните ще бъдат представени незабавно на компетентните органи, ако е налице надхвърляне или потенциално надхвърляне на граничните стойности в края на потвърдената годност в опаковано състояние (с предложено действие).		
33. Незначителна промяна в производството на готовия продукт		ІБ
Условия: 1. Общият принцип на производството се запазва. 2. Новият процес трябва да води до идентичен продукт, като се спазват всички аспекти на качеството, безвредността и ефикасността. 3. Лекарственият продукт не съдържа биологично активно вещество. 4. В случай на промяна в процеса на стерилизиране, промяната е единствено с цел привеждане в съответствие със стандартния цикъл съгласно фармакопеята. 5. Изследвания на устойчивостта съгласно съответните ръководства са започнали с поне една партида от пилотен мащаб и заявителят разполага с данни за най-малко три месеца удовлетворителна устойчивост. Дадено е уверение, че тези изследвания ще бъдат доведени докрай и данните ще бъдат представени незабавно на компетентните органи, в случай на надхвърляне на граничните стойности или потенциално надхвърляне на граничните стойности в края на потвърдената годност в опаковано състояние (с предложено действие).		
34. Промяна в системата за оцветяване или в системата за ароматизиране, използвани понастоящем в готовия продукт		
а) Намаляване или заличаване на един или повече компоненти от:		
1. системата за оцветяване	Условия: 1, 2, 3, 4, 7 (виж по-долу)	ІА
2. системата за ароматизиране	Условия: 1, 2, 3, 4, 7	ІА
б) Увеличаване, добавяне или замяна на един или повече компоненти от:		
1. системата за оцветяване	Условия: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	ІБ
2. системата за ароматизиране	Условия: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	ІБ
Условия: 1. Функционалните характеристики на фармацевтичната форма, напр. време на разпад, профил на разтваряне, се запазват. 2. Всички незначителни корекции на рецептурата с цел да се запази общото тегло следва да се извършват с използване на ексципиента, който понастоящем съставя по-голямата част от рецептурата за готовия продукт. 3. Спецификацията на готовия продукт е актуализирана само по отношение на външния вид/аромата/вкуса и, ако е уместно, заличаването или добавянето на идентификационно изпитване. 4. Изследвания по устойчивостта (дългосрочни и ускорени) в		

съответствие със съответните ръководства са започнали с поне две партии от пилотен мащаб или от промишлен мащаб, като заявителят разполага с данни за поне три месеца удовлетворителна устойчивост, както и с уверението, че тези изследвания ще бъдат доведени докрай. Данните следва да се представят незабавно на компетентните органи, ако в случай на надхвърляне на граничните стойности или потенциално надхвърляне на граничните стойности в края на потвърдената годност в опаковано състояние (с предложено действие). Освен това, където е приложимо, следва да се проведе изпитване за фото-стабилност 5. Всички нови компоненти трябва да отговарят на съответните директиви (например, Директива 78/25/ЕИО на Съвета (ОВ L 229, 15.8.1978 г., стр. 63), изменена по отношение на оцветителите и Директива 88/388/ЕИО на Съвета относно овкусителите и ароматизаторите). 6. Никой нов компонент не включва използване на материали от животински или човешки произход, за които се изисква оценка на данните за вирусната безвредност или съответствие с актуалната <i>Забележка за ръководството за минимизиране на риска от пренасяне на агенти на спонгиформни енцефалопатии по животните чрез лекарствени продукти с хуманна и ветеринарна употреба.</i> 7. Изключват се биологичните лекарствени продукти с ветеринарна употреба за перорална употреба, за които оцветителят и ароматизаторът са важни при поемане от животното, за което са предназначени.		
35. Промяна в теглото на покритието на таблетките или промяна в теглото на обвивките на капсулите		
а) Фармацевтични перорални форми за непосредствено освобождаване	Условия: 1, 3, 4 (виж по-долу)	IA
б) Гастрорезистентни, модифицирани или фармацевтични форми с пролонгирано действие	Условия: 1, 2, 3, 4	IB
Условия: 1. Профилът на разтваряне на новия продукт, определен на базата на поне две партии от пилотен мащаб, е сравним със стария. За билкови лекарствени продукти, при които е възможно изследването на разтворимостта да не е осъществимо, времето за разпад на новия продукт е сравнимо със стария. 2. Покритието не е фактор от ключово значение за механизма на освобождаване. 3. Спецификацията на готовия продукт е актуализирана само по отношение на тегло и размери, ако е приложимо. 4. Изследвания на устойчивостта съгласно съответните ръководства са започнали с най-малко две партии от пилотен мащаб или от промишлен мащаб, като кандидатът трябва да разполага с данни за най-малко три месеца удовлетворителна устойчивост, както и с уверението, че тези изследвания ще бъдат доведени докрай. Данните ще се представят незабавно на компетентните органи в случай на надхвърляне на граничните стойности или потенциално		

надхвърляне на граничните стойности в края на потвърдената годност в опаковано състояние (с предложено действие).		
36. Промяна във формата или размерите на опаковката на съда		
а) Стерилни фармацевтични форми и биологични лекарствени продукти	Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)	ІБ
б) Други фармацевтични форми	Условия: 1, 2, 3	ІА
Условия: 1. Няма промяна в количествения или качествения състав на опаковката. 2. Промяната не засяга основна част от материала за опаковане, която да окаже влияние на доставката, употребата, безвредността или устойчивостта на готовия продукт. 3. В случай на промяна в лицевия обем или на промяна в съотношението повърхност/ обем, са започнали изследвания по устойчивостта съгласно съответните ръководства с поне две партии от пилотен мащаб (три за биологичните лекарствени продукти) или партии или от промишлен мащаб, като кандидатът трябва да разполага с данни за най-малко три месеца (шест месеца за биологичните лекарствени продукти) удовлетворителна устойчивост, както и с уверението, че тези изследвания ще бъдат доведени докрай. Данните ще бъдат представени незабавно на компетентните органи в случай на надхвърляне на граничните стойности или потенциално надхвърляне на граничните стойности в края на потвърдената годност в опаковано състояние (с предложено действие).		
37. Промяна в спецификацията на готовия продукт		
а) По-строги гранични стойности по спецификацията	Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)	ІА
	Условия: 2, 3	ІБ
б) Добавяне на нов параметър за изпитване	Условия: 2, 4, 5	ІБ
Условия: 1. Промяната не е резултат от ангажимент вследствие на предишни оценки с цел преразглеждане на ограниченията по спецификацията (например, направени по време на процедурата по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за изменение от тип II). 2. Промяната не е резултат от неочаквани събития, настъпили по време на производство. 3. Всяка промяна следва да е в рамките на актуално одобрените ограничения. 4. Новите методи на изпитване не обхващат нова нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин. 5. Процедурата по изпитването не се прилага върху биологично активно вещество или биологичен инертен материал в лекарствения продукт.		
38. Промяна на процедурата за изпитване на краен продукт		
а) Несъществена промяна на одобрена процедура за изпитване	Условия: 1, 2, 3, 4, 5 (виж по-долу)	ІА
б) Несъществена промяна на одобрена	Условия: 1, 2, 3, 4	ІБ

процедура за изпитване на биологично активно вещество или биологичен ексципиент		
в) Други промени на процедурата за изпитване, включително подмяна или добавяне на процедура за изпитване	Условия: 2, 3, 4, 5	ІБ
Условия: 1. Методът за анализ следва да остане същият (например, промяна в дължината на колоната или в температурата, но не и различен вид колона или метод). 2. Проведени са подходящи изследвания за (ре)валидиране в съответствие със съответните ръководства. 3. Резултатите от валидирането на метода показват, че новата процедура на изпитване е най-малко еквивалентна на предишната процедура. 4. Новите методи на изпитване не обхващат нова нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин. 5. Процедурата по изпитването не се прилага върху биологично активно вещество или биологичен ексципиент в лекарствения продукт.		
39. Промяна или добавяне на вдлъбнати и изпъкнали релефни обозначения или други маркировки (с изключение на линии на разделяне / линии на прекъсване) върху таблетите или печатни знаци върху капсулите, включително замяна или добавяне на оцветители, използвани за маркировка на продуктите		ІА
Условия: 1. Спецификациите относно пускането на готовия продукт и изтичането на срока за съхранение в опакован вид не са променени (с изключение на тези по външния вид). 2. Всички нови оцветители трябва да съответстват на съответното законодателство в областта на фармацевтиката.		
40. Промяна в размерите на таблетки, капсули, свещички и песарии без промяна в количествения и качествения състав на средната маса		
а) Гастрорезистентни, модифицирани или фармацевтични форми с пролонгирано действие и таблетки с делителна черта	Условия: 1, 2 (виж по-долу)	ІБ
б) Всички други таблетки, капсули, свещички и песарии	Условия: 1, 2	ІА
Условия: 1. Профилът на разтваряне на преформулирания продукт е сравним със стария. За билковите лекарствени продукти, където е възможно изпитване на разтворимостта да не е осъществимо, времето за разпад на новия продукт е сравнимо с това на стария. 2. Спецификациите относно освобождаването и срока на годност в опаковано състояние на продукта не са променени (с изключение на размерите).		
41. Промяна в размера на опаковката на готовия продукт		
а) Промяна в броя единици (напр. таблетки,		

ампули и др.) в една опаковка		
1. Промяна в гамата на актуално одобрените размери на опаковките	Условия: 1, 2 (виж по-долу)	IA
2. Промяна извън гамата на актуално одобрените текущи размери	Условия: 1, 2	IB
б) Промяна в теглото/обема на пълната опаковка на непарентералните многодозови продукти	Условия: 1, 2	IB
Условия: 1. Новият размер на опаковката е съобразен с дозировката и срока на лечение, одобрени в обобщението на характеристиките на продукта. 2. Първичният опаковъчен материал остава същият.		
42. Промяна в:		
а) срока за годност в неотворено състояние на готовия продукт		
1. В опакован вид, готов за продажба	Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)	IB
2. След първото отваряне	Условия: 1, 2	IB
3. След разтваряне или разреждане	Условия: 1, 2	IB
б) Условията за съхранение на готовия продукт или на разтворения/разредения продукт	Условия: 1, 2, 4	IB
1. Изследванията по устойчивостта са изпълнени в съответствие с актуално одобрения протокол. Изследванията трябва да покажат, че все още се изпълняват съответните договорени спецификации. 2. Промяната не е резултат от неочаквани събития, настъпили по време на производството или от съмнения в устойчивостта. 3. Срокът на годност в неотворено състояние не надвишава пет години. 4. Продуктът не е биологичен лекарствен продукт.		
43. Добавяне, замяна или заличаване на измервателно устройство или дозиращ механизъм, които не представляват неотделима част от първичната опаковка (накрайниците за инхалаторите с определени дози се изключват)		
а) Лекарствени продукти за хуманна употреба		
1. Добавяне или замяна	Условия: 1, 2 (виж по-долу)	IA
2. Зачиване	Условия: 3	IB
б) Лекарствени продукти с ветеринарна употреба	Условия: 1, 2	IB
Условия: 1. Предлагащото измервателно устройство трябва да подава точно предназначенията доза от съответния продукт и в съответствие с одобрената дозировка, като са достъпни резултатите от такива изследвания. 2. Новото устройство е съвместимо с лекарствения продукт. 3. Лекарственият продукт все още може да се дозира точно.		
44. Промяна в спецификацията на измервателното устройство или механизма за дозировка за лекарствени продукти с ветеринарна употреба		

а) По-строги гранични стойности по спецификацията	Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)	IA
	Условия: 2, 3	IB
б) Добавяне на нов параметър по изпитването	Условия: 2, 4	IB
Условия: 1. Промяната не представлява ангажимент вследствие на предишни оценки с цел преразглеждане на ограниченията по спецификацията (например, направени по време на процедурата по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за изменение от тип II). 2. Промяната не е резултат от неочаквани събития, настъпили по време на производство. 3. Всяка промяна следва да е в рамките на актуално одобрените гранични стойности. 4. Новите методи на изпитване не обхващат нова нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.		
45. Промяна в процедурата по изпитването на измервателното устройство или механизма за дозировка за лекарствени продукти с приложение във ветеринарната медицина		
а) Незначителна промяна в одобрена процедура по изпитване	Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)	IA
б) Други промени в процедура по изпитване, включително замяна на одобрена процедура за изпитване от нова процедура за изпитване	Условия: 2, 3, 4	IB
Условия: 1. Показано е, че новата или актуализираната процедура е най-малко еквивалентна на предишната процедура по изпитване. 2. Проведени са подходящи изследвания за (ре)валидиране са проведени в съответствие със съответните ръководства. 3. Резултатите от валидирането на метода да показват, че новата процедура на изпитване е най-малко еквивалентна на предишната процедура. 4. Новите методи на изпитване не обхващат нова нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.		
46. Промяна в обобщението на характеристиките на продукта, етикетите и опаковъчните листовки / вложки като следствие от окончателно становище в контекста на процедурата в съответствие с членове 31 и 32 от Директива 2001/83/ЕО или членове 35 и 36 от Директива 2001/82/ЕО.		IB
Условия: Изменението се отнася единствено до въвеждането на промени в обобщението на характеристиките на продукта, етикетите и опаковъчните листовки / вложки за вземане под внимание на научното становище, предоставено в контекста на позоваването в съответствие с членове 31 и 32 от Директива 2001/83/ЕО или членове 35 и 36 от Директива 2001/82/ЕО.		
47. Заличаване на:		

а) фармацевтична форма	IA
б) концентрация	IA
в) размера (размерите) на опаковката	IA
Условия: Оставащата (те) информация (и) за продуктите трябва да осигурява(т) достатъчно инструкции за дозиране и продължителност на приложението в обобщението на характеристиките на продукта.	

ПРИЛОЖЕНИЕ II

ПРОМЕНИ В РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ, НАЛАГАЩИ НЕОБХОДИМОСТ ОТ РАЗШИРЯВАНЕ НА ОБХВАТА НА ЗАЯВЛЕНИЕТО ПО СМИСЪЛА НА ЧЛЕН 2

Описаните по-долу промени ще се считат за ‘разширяване на обхвата’ на заявлението по смисъла на член 2.

Разширяването на обхвата или промяната на съществуващо разрешение за търговия ще се разрешава от Общността.

Наименованието на лекарствения продукт за ‘разширяване на обхвата’ ще бъде същото като наименованието на лекарствения продукт в съществуващото разрешение за търговия.

В рамките на консултации с държавите-членки, агенцията и заинтересованите страни, Комисията ще изготви и публикува подробни ръководства относно подлежащата на представяне документация.

Промени, за които се подава заявление за разширяване на обхвата

1. Промени по отношение на активното (ите) вещество (а)

(i) подмяна на активното (ите) вещество (а) с различна сол / естер комплекс / производно (със същата терапевтична част) с ефективност/ характеристики на безопасност, които не са съществено различни,

(ii) замяна с различен изомер, различна смес от изомери, на смес с изолиран изомер (например, на рацемат с единичен енантиомер), с ефективност/ характеристики на безопасност, които не са съществено различни,

(iii) замяна на биологично вещество или продукт на биотехнология с вещество/продукт с незначителна разлика в молекулярната структура. Промяна на вектора, използван за производство на антиген / изходен материал, включително нова банка майчински клетки от друг източник, ако характеристиките на ефективността / безвредността не се различават съществено

(iv) нов лиганд или свързващ механизъм при радиофармацевтици;

(v) замяна в разтворителя на екстракта или в съотношението между билковия продукт и билковия лекарствен препарат, при които характеристиките на ефикасността / безвредността не се различават съществено.

2. Промени в концентрацията, фармацевтичната форма и начина на приемане:

- (i) промяна на биологичната пригодност;
- (ii) промяна във фармакокинетиката, например промяна в скоростта на освобождаване;
- (iii) промяна или добавяне на нова концентрация/потенция;
- (iv) промяна или добавяне на нова фармацевтична форма;
- (v) промяна или добавяне на нов начин на приемане¹;

¹ При парентерално приемане е необходимо да се прави разлика между вътрешно артериално, интравенозно, вътрешно мускулно, подкожно и други начини. При прилагане върху птици респираторният, пероралният и очният път (небулизация) за ваксиниране се считат за еквивалентни начини на приемане.