

REGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR (EB) nr. 542/95**frá 10. mars 1995****um umfjöllun um breytingar á skilmálum markaðsleyfis sem fellur undir gildissvið
reglugerðar ráðsins nr. 2309/93 (*)**FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUBANDALAG-
ANNA HEFUR,

með hliðsjón af stofnsáttmála Evrópubandalagsins,

með hliðsjón af reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2309/93 frá 22. júlí 1993 um málsmeðferð bandalagsins við veitingu leyfa fyrir lyfjum sem ætluð eru mönnum og dýrum og eftirlit með þeim og um stofnun Lyfjamálastofnunar Evrópu⁽¹⁾, einkum 4. mgr. 15. gr. og 4. mgr. 37. gr.,*og að teknu tilliti til eftirfarandi:*

Samþykking ber viðeigandi ákvæði um umfjöllun um breytingar á skilmálum markaðsleyfa fyrir lyfjum sem hafa verið leyfð í samræmi við reglugerð (EBE) nr. 2309/93.

Rétt er að kveða auk þess á um tilkynningarkerfi eða stjórnáskilum meðferð fyrir minniháttar breytingar og er í því sambandi nauðsynlegt að skilgreina hugtakið „minniháttar breyting“ af nákvæmni.

Einnig er nauðsynlegt að greina milli breytinga sem geta ekki talist minniháttar breytingar og breytinga sem breyta markaðsleyfinu í svo miklum mæli, einkum að því er varðar gæði, öryggi eða virkni lyfsins, að þörf er á nýrri umsókn um markaðsleyfi.

Ákvæði þessarar reglugerðar eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um lyf sem ætluð eru mönnum og fastanefndarinnar um dýralyf.

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

Gildissvið og skilgreiningar*1. gr.*

1. Í þessari reglugerð er mælt fyrir um málsmeðferð við umfjöllun umsókna um breytingar á skilmálum markaðsleyfa sem veitt hafa verið í samræmi við reglugerð (EBE) nr. 2309/90.

2. Reglugerð þessi kemur ekki í veg fyrir að handhafi markaðsleyfis setji aðkallandi takmarkanir til bráðabirgða af öryggisástæðum ef heilbrigði manna eða dýra er í hættu. Handhafi skal þegar í stað tilkynna þetta til Lyfjamálastofnunarinnar. Hafi Lyfjamálastofnunin ekki borið upp andmæli innan sólarhrings er heimilt að koma á hinum aðkallandi takmörkunum og skal án tafar leggja inn tilheyrandi umsókn um þessa breytingu til Lyfjamálastofnunarinnar til umfjöllunar samkvæmt málsmeðferðinni sem mælt er fyrir um í 6. og 7. gr. þessarar reglugerðar.

2. gr.

Í þessari tilskipun er merking eftirfarandi hugtaka sem hér segir:

1. „breyting á skilmálum markaðsleyfis“: breyting á inn-taki skjalanna, sem um getur í 1. og 2. mgr. 6. gr. eða 1. og 2. mgr. 28. gr. reglugerðar (EBE) nr. 2309/93, eins og þau voru þegar ákvörðun var tekin um veitingu markaðsleyfis í samræmi við 10. eða 32. gr. þeirrar reglugerðar eða eftir samþykki á fyrri breytingum, ef um þær er að ræða; nema þegar leggja verður fram nýja umsókn um markaðsleyfi samkvæmt II. viðauka við þessa reglugerð;
2. Aðkallandi takmörkun af öryggisástæðum: tímabundin breyting sem leyfishafi gerir á upplýsingum og takmarkar ábendingu/ábendingar og/eða skammtastærð og/eða markdýrategundir lyfsins; eða bætir við frábendingu og/eða viðvörðun vegna nýrra upplýsinga er varða örugga notkun lyfsins.

3. gr.

1. a) „Minniháttar breyting“ (af gerð I): breyting sem er skilgreind í 2. gr. og skráð í I. viðauka við þessa reglugerð, að því tilskildu að skilyrðin fyrir þessum breytingum, sem sett eru í viðaukanum, séu uppfyllt.
- b) „Meiriháttar breyting“ (af gerð II): breyting sem er skilgreind í 2. gr. og getur ekki talist breyting af gerð I í skilningi málsgreinarinnar hér á undan.

2. Í þessari reglugerð telst framsal markaðsleyfis til nýs handhafa, nema í þeim tilvikum sem fjallað er um í 3. lið I. viðauka við þessa reglugerð, og breyting á leyfilegu hámarks magni leifa ekki breyting í skilningi 1. mgr. 2. gr.

(*) Þessi EB-gerð, sem birtist í Stjttð. EB L 55, 11.3.1995, bls. 15, var nefnd í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 74/1999 frá 28. maí 1999 um breytingu á bókun 37 og II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, sjá þessa útgáfu af EES-viðbæti við Stjórnartíðindi Evrópubandalaganna.

(¹) Stjttð. EB nr. L 214, 24. 8. 1993, bls. 1.

Málsmeðferð við tilkynningu um minniháttar breytingu*4. gr.*

1. Þegar um er að ræða breytingu af gerð I skal handhafi markaðsleyfis senda Lyfjamálastofnuninni umsókn ásamt skjölum sem sanna að skilyrðin fyrir umbeðinni breytingu, sem sett voru í I. viðauka þessarar reglugerðar, hafa verið uppfyllt, svo og öll skjöl sem breytast vegna umsóknarinnar.

2. Umsókn, í skilningi 1. mgr., má aðeins varða eina breytingu á markaðsleyfinu. Ef gera á fleiri breytingar á einu markaðsleyfi skal leggja inn umsókn, í skilningi 1. mgr., fyrir hverja breytingu; í öllum slíkum umsóknum skal vísa til hinna umsóknanna.

3. Hafi breyting á markaðsleyfi í för með sér eina eða fleiri breytingar til viðbótar má gera þá undantekningu frá 2. mgr. að ein umsókn geti tekið til allra þessara meðfylgjandi breytinga. Í þessari einu umsókn skal lýsa sambandinu milli meginbreytingarinnar og breytinganna sem af henni leiða.

4. Til að umsókn, í skilningi 1. mgr., teljist gild skal hún vera í samræmi við ákvæði þessarar greinar og henni fylgja tilheyrandi þóknun sem viðeigandi lög hlutaðeigandi ríkis kveða á um í þessum tilgangi.

5. gr.

1. Hafi Lyfjamálastofnunin ekki sent handhafa markaðsleyfisins tilkynninguna, sem kveðið er á um í 4. mgr., innan 30 daga frá því að henni barst gild umsókn samkvæmt 4. mgr. skal litið svo á að breytingin, sem sótt var um, hafi verið samþykkt.

2. Lyfjamálastofnunin skal tilkynna framkvæmdastjórninni, innan þeirra tímamarka sem um getur í undanfarandi málsgrein, um breytinguna sem gera skal á skilmálum markaðsleyfisins. Framkvæmdastjórnin skal, ef þörf krefur, breyta ákvörðuninni sem tekin var samkvæmt 10. eða 32. gr. reglugerðar (EBE) nr. 2309/93. Breytta ákvörðunin gildir afturvirktt frá fyrsta degi eftir lok frestsins sem um getur í 1. mgr.

3. Lyfjaskrá bandalagsins, sem kveðið er á um í 12. og 34. gr. reglugerðar (EBE) nr. 2309/93, skal uppfærð eftir þörfum.

4. Ef það er álit Lyfjamálastofnunarinnar að ekki sé hægt að samþykka umsóknina skal hún senda handhafa markaðsleyfisins tilkynningu þess efnis, innan þeirra tímamarka sem um getur í 1. mgr., þar sem fram koma þau hlutlægu rök sem álitid byggist á:

a) Innan 30 daga frá viðtöku umræddrar tilkynningar er handhafa markaðsleyfis heimilt að breyta umsókn-

inni þannig að tekið sé tilhlýðilegt tillit til rakanna sem fram komu í tilkynningunni. Í því tilviki gilda ákvæði 1., 2. og 3. mgr. um breyttu umsóknina.

b) Ef handhafi markaðsleyfis breytir umsókninni ekki eins og kveðið er á um í a-lið hér að framan skal litið svo á að þessari umsókn hafi verið hafnað.

Málsmeðferð við samþykki meiriháttar breytinga*6. gr.*

1. Þegar um er að ræða breytingu af gerð II skal handhafi markaðsleyfis senda Lyfjamálastofnuninni umsókn ásamt viðeigandi gögnum og fylgiskjölum sem um getur í 1. mgr. 2. gr. þessarar reglugerðar.

Umsókninni skulu einnig fylgja:

- gögn til stuðnings breytingunni sem sótt er um,
- öll skjöl sem breytast vegna umsóknarinnar,
- viðbót við eða uppfærsla á fyrirliggjandi sérfræðingskýrslu eða -skýrslum þannig að tekið sé tillit til breytingarinnar sem sótt er um.

2. Umsókn, í skilningi 1. mgr., má aðeins varða eina breytingu á markaðsleyfinu. Ef gera á fleiri breytingar á einu markaðsleyfi skal leggja inn umsókn, í skilningi 1. mgr., fyrir hverja breytingu; í öllum slíkum umsóknum skal vísa til hinna umsóknanna.

3. Hafi breyting á markaðsleyfi í för með sér eina eða fleiri breytingar til viðbótar má gera þá undantekningu frá 2. mgr. að ein umsókn geti tekið til allra þessara meðfylgjandi breytinga. Í þessari einu umsókn skal lýsa sambandinu milli meginbreytingarinnar og breytinganna sem af henni leiða.

4. Til að umsókn, í skilningi 1. mgr., teljist gild skal hún vera í samræmi við ákvæði þessarar greinar og henni fylgja tilheyrandi þóknun sem viðeigandi lög hlutaðeigandi ríkis kveða á um í þessum tilgangi.

7. gr.

1. Innan 60 daga frá viðtöku gildrar umsóknar eins og kveðið er á um í 6. gr. skal þar til bær nefnd Lyfjamálastofnunar skila álitinu.

2. Innan þessara tímamarka er þar til bæru nefndinni heimilt að senda handhafa markaðsleyfisins eina beiðni um upplýsingar til viðbótar þeim upplýsingum sem hafa þegar verið veittar samkvæmt 6. gr. Í þessu tilviki skal lengja frestinn um aðra 60 daga. Þennan frest má lengja um þann tíma sem lögbæra yfirvaldið ákveður að eigin frumkvæði eða að beiðni handhafa markaðsleyfisins.

8. gr.

1. Ef álit nefndarinnar er jákvætt skal Lyfjamálastofnunin tilkynna handhafa markaðsleyfisins og framkvæmdastjórninni það þegar í stað og senda framkvæmdastjórninni breytingarnar, sem gera skal á skilmálum markaðsleyfisins, ásamt skjölunum sem mælt er fyrir um í 3. mgr. 9. gr. og 3. mgr. 31. gr. í reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2309/93.
2. Ef álit nefndarinnar er neikvætt gildir málsmeðferð við áfrýjun sem kveðið er á um í 1. og 2. mgr. 9. gr. og 1. og 2. mgr. 31. gr. reglugerðar (EBE) nr. 2309/93.

3. Samþykking skal ákvörðun um breytingu á skilmálum markaðsleyfis í samræmi við málsmeðferðina sem mælt er fyrir um í 10. eða 32. gr. reglugerðar (EBE) nr. 2309/93.
4. Lyfjaskrá bandalagsins, sem kveðið er á um í 12. og 34. gr. reglugerðar (EBE) nr. 2309/93, skal uppfæra eftir þörfum.

9. gr.

Reglugerð þessi öðlast gildi á þriðja degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópubandalaganna*.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel 10. mars 1995.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

Martin BANGEMANN

framkvæmdastjóri.

I. VIÐAUKI

**MINNIHÁTTAR BREYTINGAR (AF GERÐ I) Á MARKAÐSLEYFI
EINS OG UM GETUR Í 1. MGR. 3. GR.****Inngangsorð**

- A. Með undanþágu gildir málsmeðferðin, sem mælt er fyrir um í 6. til 8. gr. þessarar reglugerðar, um minniháttar breytingar nr. 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 24, 25 og 30, sem um getur hér á eftir, fyrir lyf sem falla undir gildissvið tilskipunar ráðsins 89/342/EBE ⁽¹⁾ eða 89/381/EBE ⁽²⁾ eða 90/677/EBE ⁽³⁾ eða sem talin eru heyrta undir skrá A í reglugerð (EBE) nr. 2309/93.
- B. Ef breyting útheimtir uppfærslu á upplýsingum um lyfið (samantekt á eiginleikum lyfsins, merkingum, umbúðum og/eða fylgiseðli) telst hún hluti af breytingunni og skal semja um frestinn til að gera þessar uppfærslur við Lyfjamálastofnunina þegar breytingin er samþykkt.
1. *Breyting á inntaki framleiðsluleyfis*
Skilyrði: Leggja verður nýja framleiðsluleyfið, sem lögbært eftirlitsyfirvald hefur samþykkt, fyrir Lyfjamálastofnunina.
 2. *Breyting á heiti lyfs (annaðhvort sérheiti eða samheiti)*
Skilyrði: Þess skal gætt að breyting á heiti valdi ekki ruglingi við heiti annarra lyfja sem fyrir eru eða INN-heiti (alþjóðleg samheiti); þegar um samheiti er að ræða skal breyta á eftirfarandi hátt: úr samheiti í lyfjaskrárheiti eða INN-heiti.
 3. *Breyting á nafni og/eða pósthafi markaðsleyfishafa (sjá 4. gr. a í tilskipun ráðsins 65/65/EBE ⁽⁴⁾ eða 5. gr. a í tilskipun ráðsins 81/851/EBE) ⁽⁵⁾*
Skilyrði: Sami aðili er áfram handhafi markaðsleyfis.
 4. *Hjálpæfni tekið út og annað sambærilegt sett í þess stað (á ekki við um hjálpæfni í bóluæfni og hjálpæfni af lífrænum uppruna)*
Skilyrði: Notkunareiginleikar mega ekki breytast, leysnihraði fastra lyfjaforma skal vera óbreyttur.
 5. *Litæfni fjarlægð eða breytt um litæfni*
 6. *Viðbót, brotnám eða útskipti á bragðefni*
Skilyrði: Fyrirhugað bragðefni verður að vera samkvæmt tilskipun ráðsins 88/388/EBE ⁽⁶⁾.
 7. *Breyting á þyngd húðunarefnis á töflum eða breyting á þyngd hylkja*
Skilyrði: Engin breyting á leysnihraða.
 8. *Breyting á efnasamsetningu innri umbúða*
Skilyrði: Fyrirhugað umbúðaefni skal að minnsta kosti vera jafngott og áður samþykkt umbúðaefni að því er varðar viðeigandi eiginleika en breytingin tekur ekki til sæfðra lyfja.
 9. *Niðurfelling ábendingar*
Skilyrði: Gögn um lyfjagát, forklínískt öryggi og gæði skulu ekki hafa gefið tilefni til efasemda um að óhætt sé að nota lyfið áfram. Þetta skal rökstutt.

⁽¹⁾ Stjtið. EB nr. L 142, 25. 5. 1989, bls. 14.

⁽²⁾ Stjtið. EB nr. L 181, 28. 6. 1989, bls. 44.

⁽³⁾ Stjtið. EB nr. L 373, 31. 12. 1990, bls. 26.

⁽⁴⁾ Stjtið. EB nr. 22, 9. 2. 1965, bls. 369/65.

⁽⁵⁾ Stjtið. EB nr. L 317, 6. 11. 1981, bls. 7.

⁽⁶⁾ Stjtið. EB nr. L 184, 15. 7. 1988, bls. 61.

10. *Niðurfelling lyfjagjafaraðferðar*
Skilyrði: Gögn um lyfjagát, forklínískt öryggi og gæði skulu ekki hafa gefið tilefni til efasemda um að óhætt sé að nota lyfið áfram. Þetta skal rökstutt.
11. *Skipt um framleiðanda/framleiðendur virka efnisins*
Skilyrði: Gæðalýsingar, framleiðsluferill og aðferðir við gæðaeftirlit skulu vera þær sömu og hafa áður verið samþykktar, annars þarf að leggja fram vottorð um að virka efnið sé í samræmi við evrópsku lyfjaskrána.
12. *Minniháttar breyting á framleiðsluferli virka efnisins*
Skilyrði: Ekki má slaka á gæðakröfum í gæðalýsingum; ekki má verða breyting á eðliseiginleikum efnisins, hvorki mega koma fram ný óhreinindi né má hækka viðmiðunarmörk fyrir leyfileg óhreinindi þannig að þörf sé á nýjum öryggisrannsóknum.
13. *Breyting á stærð á framleiðslulotum virka efnisins*
Skilyrði: Niðurstöður úr loturannsóknum skulu sýna að breytingin eykur hvorki mun á framleiðslulotum né hefur áhrif á eðliseiginleika.
14. *Breyting á gæðalýsingum virka efnisins*
Skilyrði: Auka verður gæðakröfur í gæðalýsingum eða bæta við nýjum prófunum og þrengja viðmiðunarmörk.
15. *Breytingar á framleiðslu lyfsins*
Skilyrði: Ekki má slaka á gæðakröfum í gæðalýsingum lyfsins; lyf sem er búið til með nýrri framleiðsluaðferð skal vera alveg jafngilt fyrra lyfi að því er varðar gæði, öryggi og virkni.
16. *Breyting á stærð á framleiðslulotum fullbúins lyfs*
Skilyrði: Breytingin má ekki auka mun á framleiðslulotum.
17. *Breyting á gæðalýsingu lyfsins*
Skilyrði: Auka verður gæðakröfur í gæðalýsingum eða bæta við nýjum prófunum og þrengja viðmiðunarmörk.
18. *Breyting á framleiðslu eða heimtum hjálparefna sem ekki er að finna í lyfjaskrá en var lýst í upprunalegu málsskjölunum*
Skilyrði: Ekki má slaka á gæðakröfum í gæðalýsingum; hvorki mega koma fram ný óhreinindi né má hækka viðmiðunarmörk fyrir leyfileg óhreinindi þannig að þörf sé á nýjum öryggisrannsóknum, ekki má verða breyting á eðlis- eða efnafræðilegum eiginleikum efnanna.
19. *Breyting á gæðalýsingum hjálparefna í lyfinu (á ekki við um hjálparefni í bóluefni)*
Skilyrði: Auka verður gæðakröfur í gæðalýsingum eða bæta við nýjum prófunum og þrengja viðmiðunarmörk.
20. *Framlenging geymsluþols í samræmi við það sem gert hafði verið ráð fyrir við veitingu leyfisins*
Skilyrði: Geymsluþolsrannsóknir skulu hafa verið gerðar samkvæmt aðferðarlýsingu sem var samþykkt þegar markaðsleyfið var gefið út; niðurstöður skulu sýna að enn er fullnægt kröfum um geymsluþol í samþykktum gæðalýsingum; geymsluþol er í mesta lagi fimm ár.
21. *Breyting á geymsluþoli eftir að umbúðir hafa verið rofnar*
Skilyrði: Niðurstöður skulu sýna að enn er fullnægt kröfum um geymsluþol í samþykktum gæðalýsingum.

22. *Breyting á geymsluþoli eftir enduruppbyggingu lyfsins*
Skilyrði: Niðurstöður skulu sýna að enn er fullnægt kröfum um geymsluþol í samþykktum gæðalýsingum fyrir enduruppbyggða lyfið. fylgt fyrir mælum um umsamið geymsluþol fyrir blandaða efnið.
23. *Breyting á geymsluskilyrðum*
Skilyrði: Geymsluþolsrannsóknir skulu hafa verið gerðar samkvæmt aðferðarlýsingu sem var samþykkt þegar markaðsleyfið var gefið út; niðurstöður skulu sýna að enn er fullnægt kröfum um geymsluþol í samþykktum gæðalýsingum.
24. *Breyting á aðferðum við prófun virka efnisins*
Skilyrði: Niðurstöður úr gildingunni prófunaraðferðar skulu sýna að nýja prófunaraðferðin er að minnsta kosti jafngóð og sú fyrri.
25. *Breyting á aðferðum við prófun lyfsins*
Skilyrði: Ekki má slaka á gæðakröfum í gæðalýsingum lyfsins; niðurstöður úr gildingunni prófunaraðferðar skulu sýna að nýja prófunaraðferðin er að minnsta kosti jafngóð og sú fyrri.
26. *Breytingar til samræmis við breytingar í lyfjaskráum ⁽¹⁾*
Skilyrði: Breytingarnar miða aðeins að því að uppfylla nýjar kröfur í lyfjaskráum.
27. *Breyting á aðferðum við að prófa hjálparefni sem ekki er að finna í lyfjaskráum*
Skilyrði: Niðurstöður úr gildingunni prófunaraðferðar skulu sýna að nýja prófunaraðferðin er að minnsta kosti jafngóð og sú fyrri.
28. *Breyting á aðferð við prófun innri umbúða*
Skilyrði: Niðurstöður úr gildingunni prófunaraðferðar skulu sýna að nýja prófunaraðferðin er að minnsta kosti jafngóð og sú fyrri.
29. *Breyting á aðferð við prófun á hjálparkækja við lyfjagjöf*
Skilyrði: Niðurstöður úr gildingunni prófunaraðferðar skulu sýna að nýja prófunaraðferðin er að minnsta kosti jafngóð og sú fyrri.
30. *Breyting á pakkningastærð dýralyfja*
Skilyrði: Breytingin hefur ekki áhrif á gæði lyfsins samkvæmt gæðalýsingu, ný pakkningastærð er í samræmi við skömmtun lyfsins og meðferðarlengd samkvæmt samþykkttri samantekt um eiginleika lyfsins. Breytingin varðar ekki stungulyf.
31. *Breyting á lögun umbúða*
Skilyrði: Breytingin hefur ekki áhrif á gæði og stöðugleika lyfsins í fláttinu, engin breyting á milliverkun lyfs við umbúðir.
32. *Breyting á greypingu, upphleypingu eða öðrum merkingum (nema skiptingarskorum) á töflum eða prentun á hylki*
Skilyrði: Nýjar merkingar mega ekki valda ruglingi við aðrar töflur eða hylki.
33. *Breyting á stærð og lögun taflna, hylkja, endaparms- eða skeiðarstíla án breytinga á magnbundinni samsetningu og meðalmassa.*
Skilyrði: Engin breyting á leysnihraða.

(¹) Ef vísað er í markaðsleyfi í gildandi útgáfu lyfjaskrár er ekki krafist tilkynningar svo fremi breytingin er gerð innan sex mánaða frá samþykkt endurskoðaðrar gæðalýsingar í lyfjaskrá.

II. VIÐAUKI

Breytingar á markaðsleyfi sem útheimta nýja umsókn samkvæmt 2. gr.

Telja verður að tiltekna breytingar á markaðsleyfi breyti skilmálum leyfisins í grundvallaratriðum og geti því ekki talist breyting í skilningi 4. mgr. 15. gr. eða 4. mgr. 37. gr. reglugerðar (EBE) nr. 2309/93. Leggja verður inn umsókn um nýtt markaðsleyfi fyrir þessar breytingar sem taldar eru upp hér á eftir. Þessi viðauki hefur ekki áhrif á ákvæði 4. gr. tilskipunar 65/65/EBE og 5. gr. tilskipunar 81/851/EBE.

Pegar Lyfjamálastofnunin metur umsókn um nýtt markaðsleyfi skal hún einnig taka afstöðu til þess hvort afturkalla eigi fyrra markaðsleyfið, í samræmi við löggjöf bandalagsins.

Breytingar sem útheimta nýja umsókn

1. Breytingar á virkum efnum:

- i) einu eða fleiri virkum efnum er bætt við, þar með taldir mótefnavakar fyrir bóluefni;
- ii) eitt eða fleiri virk efni eru fjarlægð, þar með taldir mótefnavakar fyrir bóluefni;
- iii) breyting á magni virkra efna;
- iv) virkt efnið er tekið út og í þess stað sett annað salt, estrasamband eða afleiða (með sama lækningarlega sameindarhluta);
- v) virkt efni er tekið út og í þess stað settur annar ísómer eða blanda annarra ísómra, í stað blöndu er settur hreinn ísómer (t.d. er ein handhverfa sett í stað ísómerablöndunnar „racemate“);
- vi) líffefni eða efni, sem er unnið með líftækni, er tekið út og í þess stað sett efni með aðra sameindabyggingu; breyting á genaferjunni sem er notuð til að framleiða mótefnavakann eða grunnefnið, þar með talið safn móðurfrumna af öðrum uppruna;
- vii) nýr bindill eða tengiaðferð fyrir geislavirk lyf.

2. Breytingar á ábendingum ⁽¹⁾:

- i) ábending bættist við á öðru lækningasviði, hvort sem um er að ræða meðferð, sjúkdómsgreiningu eða fyrirbyggjandi aðgerðir;
- ii) ábending flyst yfir á annað lækningasvið, hvort sem um er að ræða meðferð, sjúkdómsgreiningu eða fyrirbyggjandi aðgerðir.

3. Breytingar á styrkleika, lyfjaformi og lyfjagjafarleið ⁽²⁾:

- i) breyting á líffræðilegu aðgengi;
- ii) breyting á lyfjahvörfum, t.d. breyting á losunarhraða;
- iii) nýjum styrkleika bætt við;
- iv) lyfjaformi breytt eða nýju bætt við;
- v) nýrri lyfjagjafarleið bætt við.

4. Aðrar breytingar sem varða sérstaklega dýralyf handa dýrum sem nýtt eru til matar:

- i) markdýrategund breytt eða nýrri bætt við;
- ii) stytting biðtíma.

⁽¹⁾ Lækningasvið er skilgreint sem þriðja stigið í ATC-kerfinu (Anatomical Therapeutic Chemical (A.T.C./A.T.C. Vet) code).

⁽²⁾ Þegar um er að ræða stungulyf er nauðsynlegt að greina milli lyfjagjafar í slagæð, bláæð, vöðva, undir húð og annarra leiða. Þegar alifuglum er gefið bóluefni telst það jafngilt hvort lyfið er gefið með innöndun, inntöku eða í augu (úði).