

## REGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR (EB) nr. 1084/2003

2006/EES/30/03

frá 3. júní 2003

## um athugun á breytingum á skilmálum markaðsleyfa sem lögbært yfirvald aðildarríkis gefur út fyrir lyfjum sem ætluð eru mönnum og dýralyfjum (\*)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUBANDALAGANNA  
HEFUR,

með hliðsjón af stofnsáttmála Evrópubandalagsins,

með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins  
2001/83/EB frá 6. nóvember 2001 um Bandalagsreglur um  
lyf sem ætluð eru mönnum <sup>(1)</sup>, einkum 1. mgr. 35. gr.,með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins  
2001/82/EB frá 6. nóvember 2001 um Bandalagsreglur um  
dýralyf <sup>(2)</sup>, einkum 1. mgr. 39. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

1) Í ljósi reynslunnar af beitingu reglugerðar  
framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 541/95 frá  
10. mars 1995 um umfjöllun um breytingar á  
skilmálum markaðsleyfis sem lögbært yfirvald  
aðildarríkis hefur veitt <sup>(3)</sup>, eins og henni var breytt  
með reglugerð (EB) nr. 1146/98 <sup>(4)</sup> er rétt að einfalda  
málsmeðferð við breytingu á skilmálum  
markaðsleyfa.2) Því ber í sumum tilvikum að aðlaga málsmeðferðina,  
sem mælt var fyrir um í reglugerð (EB) nr. 541/95, án  
þess þó að víkja frá þeim almennu meginreglum sem  
málsmeðferðin byggist á.3) Í framhaldi af samþykkt tilskipana 2001/82/EB og  
2001/83/EB, þar sem löggjöf Bandalagsins um  
dýralyf annars vegar og lyf, sem ætluð eru mönnum,  
hins vegar var bundin í kerfi, ber að uppfæra tilvísanir  
til ákvæða þeirrar löggjafar.4) Þessi reglugerð gildir einnig áfram um athugun á  
umsóknnum um breytingar á skilmálum markaðsleyfa  
sem veitt voru með stoð í tilskipun ráðsins  
87/22/EBE <sup>(5)</sup> sem var felld úr gildi með tilskipun  
93/41/EBE <sup>(6)</sup>.5) Rétt er að kveða á um einfalda og hraða málsmeðferð  
við tilkynningu til að unnt verði að gera minni háttar  
breytingar án þess að tilvísunaraðildarríkið hafi metið  
þær fyrir fram enda hafi breytingarnar ekki áhrif á  
samþykkt gæði, öryggi eða verkun lyfsins. Þegar um  
er að ræða minni háttar breytingar af öðrum toga skal  
þess þó enn krafist að tilvísunaraðildarríkið meti  
skjölin sem lögð eru fram.6) Í þeim tilvikum, þar sem mats er enn krafist, skal  
tilvísunaraðildarríkið meta skrána fyrir hönd allra  
hlutaðeigandi aðildarríkja til að koma í veg fyrir  
tvíverknað.7) Flokka skal ólíkar tegundir minni háttar breytinga  
eftir skilyrðunum, sem uppfylla þarf, til að unnt sé að  
ákvarða hvaða málsmeðferð skuli fylgt hverju sinni.  
Einkum er nauðsynlegt að skilgreina nákvæmlega þar  
minni háttar breytingar þar sem ekki er þörf á  
fyrirframmati.8) Nauðsynlegt er að skilgreina nánar hvað felst í  
„rýmku“ markaðsleyfis þótt enn skuli vera unnt að  
leggja fram sérstaka, fulla umsókn um markaðsleyfi  
fyrir lyfi, sem hefur þegar verið leyft, en undir öðru  
nafni og með annarri samantekt á eiginleikum þess.(\*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 159, 27.6.2003, bls. 1. Hennar var  
getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 3/2004 frá  
6. febrúar 2004 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir,  
staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, sjá *EES-viðbæti við  
Stjórnartíðindi Evrópusambandsins* nr. 20, 22.4.2004, bls. 5.<sup>(1)</sup> Stjtið. EB L 311, 28.11.2001, bls. 67.<sup>(2)</sup> Stjtið. EB L 311, 28.11.2001, bls. 1.<sup>(3)</sup> Stjtið. EB L 55, 11.3.1995, bls. 7.<sup>(4)</sup> Stjtið. EB L 159, 3.6.1998, bls. 31.<sup>(5)</sup> Stjtið. EB L 15, 17.1.1987, bls. 38.<sup>(6)</sup> Stjtið. EB L 214, 24.8.1993, bls. 40.

- 9) Rétt er að heimila yfirvöldum í tilvísunaraðildarríkinu að stytta matstímann ef brýnt þykir eða lengja hann þegar um er að ræða meiri háttar breytingu sem kallar á aðrar mikilvægar breytingar.
- 10) Gera skal skýra grein fyrir frestinum til að ljúka málsmeðferðinni sem beita skal þegar lögbært yfirvald setur aðkallandi takmarkanir af öryggisástæðum.
- 11) Gera skal skýrari grein fyrir því hvernig endurskoðun á samantektum á eiginleikum lyfs, merkingum og fylgiseðlum skuli fara fram. Í þessari reglugerð er þó ekki mælt fyrir um málsmeðferð fyrir breytingar á merkingum eða fylgiseðlum nema breytingarnar stafi af breytingu á samantektinni á eiginleikum lyfsins.
- 12) Til glöggvunar er rétt að ný reglugerð komi í stað reglugerðar (EB) nr. 541/95.
- 13) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari reglugerð, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um lyf, sem ætluð eru mönnum, og fastanefndarinnar um dýralyf.

#### SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

##### *1. gr.*

#### **Viðfangsefni**

Í þessari reglugerð er mælt fyrir um málsmeðferð við athugun á tilkynningum og umsóknum um breytingar á skilmálum markaðsleyfis fyrir lyfjum, sem fallið hafa undir gildissvið tilskipunar 87/22/EBE, lyfjum, sem fallið hafa undir málsmeðferð um gagnkvæma viðurkenningu skv. 17. og 18. gr. og 4. mgr. 28. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða 21. og 22. gr. og 4. mgr. 32. gr. tilskipunar 2001/82/EB, og lyfjum þar sem skirskotað hefur verið til málsmeðferðar skv. 32., 33. og 34. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða 36., 37. og 38. gr. tilskipunar 2001/82/EB.

##### *2. gr.*

#### **Gildissvið**

Þessi reglugerð gildir ekki um:

- a) rýmkun markaðsleyfa sem uppfylla skilyrðin í II. viðauka við þessa reglugerð,

- b) framsal markaðsleyfis til nýs handhafa,
- c) breytingu á hámarksgildi lyfjaleifa eins og það er skilgreint í b-lið 1. mgr. 1. gr. reglugerðar ráðsins (EBE) nr. 2377/90 <sup>(1)</sup>.

Athuga skal rýmkun, sem um getur í a-lið fyrstu málsgreinar, í samræmi við málsmeðferðina sem um getur í 17. gr. tilskipunar 2001/83/EB og í 21. gr. tilskipunar 2001/82/EB.

##### *3. gr.*

#### **Skilgreiningar**

Í þessari reglugerð er merking eftirfarandi hugtaka sem hér segir:

1. „Breyting á skilmálum markaðsleyfis“:
- a) þegar um er að ræða lyf sem ætluð eru mönnum: breyting á efni skjalanna sem um getur í 8.–12. gr. tilskipunar 2001/83/EB,
- b) þegar um er að ræða dýralyf: breyting á efni skjalanna sem um getur í 12.–15. gr. tilskipunar 2001/82/EB.
2. „Minni háttar breyting“ af tegund IA eða tegund IB: breyting sem er skráð í I. viðauka og uppfyllir skilyrðin sem tilgreind eru þar.
3. „Meiri háttar breyting“ af tegund II: breyting sem getur ekki talist minni háttar breyting eða rýmkun á markaðsleyfi.
4. „Tilvísunaraðildarríki“: aðildarríki, sem hefur gert matsskýrslu um tiltekið lyf sem lögð er til grundvallar við þá málsmeðferð sem kveðið er á um í 1. gr., eða, að öðrum kosti, aðildarríki sem handhafi hefur valið með beitingu þessarar reglugerðar fyrir augum.
5. „Aðkallandi takmörkun af öryggisástæðum“: tímabundin breyting á upplýsingum sem varða einkum eitt eða fleiri eftirfarandi atriða í samantektinni á eiginleikum lyfsins: ábendingar, skammta og lyfjagjöf, frábendingar, varnaðarorð, markdýrategundir eða útskilnaðartíma vegna nýrra upplýsinga er skipta máli fyrir örugga notkun lyfsins.

<sup>(1)</sup> Stjtið. EB L 224, 18.8.1990, bls. 1.

## 4. gr.

**Málsmeðferð við tilkynningu um minni háttar breytingu af tegund IA**

1. Þegar um er að ræða minni háttar breytingar af tegund IA skal handhafi markaðsleyfis (hér á eftir nefndur handhafi) samtímis senda tilkynningu til lögbærra yfirvalda í þeim aðildarríkjum, þar sem lyfið hefur verið leyft, ásamt:

- a) öllum nauðsynlegum skjölum, þ.m.t. þau skjöl sem breytt hefur verið vegna breytingarinnar,
- b) skrá yfir hlutaðeigandi aðildarríki og heiti á tilvísunaraðildarríkinu fyrir lyfið sem um er að ræða,
- c) viðeigandi þóknun samkvæmt gildandi reglum í hlutaðeigandi aðildarríki.

2. Tilkynning skal aðeins varða eina breytingu af tegund IA. Ef gera á fleiri breytingar af tegund IA á skilmálum eins markaðsleyfis skal leggja inn sérstaka tilkynningu fyrir hverja breytingu af tegund IA sem sótt er um leyfi fyrir. Í öllum slíkum tilkynningum skal einnig vísa til hinna tilkynninganna.

3. Hafi breyting af tegund IA á markaðsleyfi í för með sér fylgibreytingar af tegund IA má gera þá undantekningu frá 2. mgr. að ein tilkynning taki til allra slíkra breytinga. Í þessari einu tilkynningu skal vera lýsing á sambandinu milli þessara fylgibreytinga af tegund IA.

4. Ef breyting útheimtir endurskoðun á samantekt á eiginleikum lyfsins, merkingum og fylgiseðli telst sú endurskoðun hluti af breytingunni.

5. Uppfylli tilkynningin kröfurnar í 1.–4. mgr. skal lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu staðfesta, innan 14 daga frá viðtöku tilkynningarinnar, að hún sé gild og tilkynna það öðrum hlutaðeigandi, lögbærum yfirvöldum og handhafa.

Hvert hlutaðeigandi, lögbært yfirvald skal, ef þörf krefur, uppfæra markaðsleyfið sem veitt var skv. 6. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða 5. gr. tilskipunar 2001/82/EB.

## 5. gr.

**Málsmeðferð við tilkynningu um minni háttar breytingu af tegund IB**

1. Þegar um er að ræða minni háttar breytingar af tegund IB skal handhafi samtímis senda tilkynningu til lögbærra yfirvalda í þeim aðildarríkjum, þar sem lyfið hefur verið leyft, ásamt:

- a) öllum nauðsynlegum skjölum, þ.m.t. þau skjöl sem breytast vegna breytingarinnar,
- b) skrá yfir hlutaðeigandi aðildarríki og heiti á tilvísunaraðildarríkinu fyrir lyfið sem um er að ræða,
- c) viðeigandi þóknun samkvæmt gildandi reglum í hlutaðeigandi aðildarríki.

2. Tilkynning skal aðeins varða eina breytingu af tegund IB. Ef gera á fleiri breytingar af tegund IB á skilmálum eins markaðsleyfis skal leggja inn sérstaka tilkynningu fyrir hverja breytingu af tegund IB sem sótt er um leyfi fyrir. Í öllum slíkum tilkynningum skal einnig vísa til hinna tilkynninganna.

3. Hafi breyting af tegund IB á markaðsleyfi í för með sér fylgibreytingar af tegund IA eða tegund IB má gera þá undantekningu frá 2. mgr. að ein tilkynning af tegund IB taki til allra slíkra fylgibreytinga. Í þessari einu tilkynningu skal vera lýsing á sambandinu milli þessara fylgibreytinga af tegund I.

4. Ef breyting útheimtir endurskoðun á samantekt á eiginleikum lyfsins, merkingum og fylgiseðli telst það hluti af breytingunni.

5. Uppfylli tilkynningin kröfurnar í 1.–4. mgr. skal lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu staðfesta viðtöku gildrar tilkynningar og hefja málsmeðferð skv. 6.–11. mgr.

6. Hafi lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu ekki sent handhafa álit sitt, sem kveðið er á um í 8. mgr., innan 30 daga frá því að viðtaka gildrar tilkynningar var staðfest skal litið svo á að öll lögbæru yfirvöldin í hlutaðeigandi aðildarríkjum hafi samþykkt breytinguna sem tilkynnt var um.

Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal tilkynna þetta lögbærum yfirvöldum í öðrum hlutaðeigandi aðildarríkjum.

7. Hvert hlutaðeigandi, lögbært yfirvald skal, ef þörf krefur, uppfæra markaðsleyfið sem veitt var skv. 6. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða 5. gr. tilskipunar 2001/82/EB.

8. Ef það er álit lögbæra yfirvaldsins í tilvísunaraðildarríkinu að ekki sé hægt að taka tilkynninguna gilda skal yfirvaldið tilkynna það handhafanum, sem sendi inn tilkynninguna, og tilgreina ástæðurnar sem álitíð byggist á.

9. Innan 30 daga frá viðtöku álitins, sem um getur í 8. mgr., er handhafa heimilt að breyta tilkynningunni þannig að tekið sé tilhlýðilegt tillit til ástæðnanna sem voru tilgreindar í álitinu. Í því tilviki gilda ákvæði 6. og 7. mgr. um breyttu tilkynninguna.

10. Ef handhafi breytir ekki tilkynningunni skal litið svo á að tilkynningunni hafi verið hafnað. Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal þegar í stað tilkynna handhafa þetta og öðrum hlutaðeigandi, lögbærum yfirvöldum.

11. Innan 10 daga frá veitingu upplýsinganna, sem um getur í 10. mgr., er lögbærum yfirvöldum hlutaðeigandi aðildarríkja eða handhafa heimilt að vísa málinu til Lyfjamálastofnunarinnar til umfjöllunar skv. 2. mgr. 35. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða 2. mgr. 39. gr. tilskipunar 2001/82/EB.

6. gr.

### Málsmeðferð við samþykki meiri háttar breytinga af tegund II

1. Þegar um er að ræða meiri háttar breytingar af tegund II skal handhafi samtímis senda tilkynningu til lögbæra yfirvalda í þeim aðildarríkjum, þar sem lyfið hefur verið leyft, ásamt:

- a) viðeigandi upplýsingum og fylgiskjölum sem um getur í 8.–12. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða 12.–15. gr. tilskipunar 2001/82/EB,
- b) gögnum til stuðnings breytingunni sem sótt er um,
- c) öllum skjölum sem breytt hefur verið vegna breytingarinnar,
- d) viðbótum við eða uppfærslum á fyrirliggjandi sérfræðingaskýrslum, yfirlitum eða samantektum þar sem tekið er tillit til breytingarinnar sem sótt er um,
- e) skrá yfir aðildarríkin, sem umsóknin um meiri háttar breytingu af tegund II varðar, og heiti á tilvísunaraðildarríkinu fyrir lyfið sem um er að ræða,
- f) viðeigandi þóknun samkvæmt gildandi reglum í hlutaðeigandi aðildarríki.

2. Umsókn skal aðeins varða eina breytingu af tegund II. Ef gera á fleiri breytingar af tegund II á einu markaðsleyfi skal leggja inn sérstaka umsókn fyrir hverja breytingu sem sótt er um leyfi fyrir; Í öllum slíkum umsóknum skal einnig vísa til hinna umsóknanna.

3. Hafir breyting af tegund II í för með sér fylgibreytingar má gera þá undantekningu frá 2. mgr. að ein umsókn taki til allra slíkra breytinga. Í þessari einu umsókn skal vera lýsing á sambandinu milli þessara fylgibreytinga.

4. Ef breyting útheimtir endurskoðun á samantekt á eiginleikum lyfsins, merkingum og fylgiseðli telst það hluti af breytingunni.

5. Uppfylli umsóknin kröfurnar í 1.–4. mgr. skulu lögbær yfirvöld í hlutaðeigandi aðildarríkjum þegar í stað tilkynna lögbæra yfirvaldinu í tilvísunaraðildarríkinu um viðtöku gildu umsóknarinnar.

6. Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal tilkynna lögbærum yfirvöldum í öðrum hlutaðeigandi aðildarríkjum og handhafa hvaða dag málsmeðferð skv. 7.–13. mgr. hefst.

7. Innan 60 daga frá því að málsmeðferðin hefst skal lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu semja matsskýrslu og drög að ákvörðun sem senda skal öðrum hlutaðeigandi, lögbærum yfirvöldum.

Heimilt er að stytta þennan frest ef málið er brýnt, einkum ef málið varðar öryggi.

Heimilt er að lengja þennan frest í 90 daga ef um er að ræða breytingar þar sem ábendingum er breytt eða bætt er við þær.

Þennan frest skal lengja í 90 daga ef um er að ræða breytingar þar sem breytt er um eða bætt við marktegund dýra sem gefa ekki af sér afurðir til manneldis.

8. Lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins getur óskað eftir því, innan frests skv. 7. mgr., að handhafi veiti viðbótarupplýsingar innan tímamarka sem sama lögbæra yfirvald setur. Málsmeðferðin skal stöðvuð tímabundið þar til viðbótarupplýsingarnar hafa verið veittar. Í því tilviki er heimilt að framlengja fresti skv. 7. mgr. um tíma sem lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu ákveður.

Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal þegar í stað tilkynna þetta öðrum hlutaðeigandi, lögbærum yfirvöldum.

9. Innan 30 daga frá viðtöku draganna að ákvörðuninni og matsskýrslunnar skulu lögbær yfirvöld annarra hlutaðeigandi aðildarríkja viðurkenna drögin að ákvörðuninni og tilkynna það lögbæru yfirvaldi í tilvísunaraðildarríkinu.

Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal ljúka málsmeðferðinni og tilkynna það öðrum hlutaðeigandi, lögbærum yfirvöldum og handhafa.

10. Hvert hlutaðeigandi, lögbært yfirvald skal, ef þörf krefur, breyta viðkomandi markaðsleyfi, sem veitt var skv. 6. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða 5. gr. tilskipunar 2001/82/EB, í samræmi við drögin að ákvörðun sem um getur í 9. mgr.

11. Ákvörðunum um breytingar viðvíkjandi öryggismálum skal hrint í framkvæmd innan frests sem lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu og handhafi koma sér saman um í samráði við lögbær yfirvöld í öðrum hlutaðeigandi aðildarríkjum.

12. Ef ekki getur orðið af gagnkvæmri viðurkenningu eins eða fleiri lögbærra yfirvalda á drögum að ákvörðun lögbæra yfirvaldsins í aðildarríkinu innan frestsins, sem mælt er fyrir um í 9. mgr., gildir málsmeðferðin sem um getur í 2. mgr. 35. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða 2. mgr. 39. gr. tilskipunar 2001/82/EB.

13. Handhafa er heimilt að vísa málinu til Lyfjamálastofnunarinnar til umfjöllunar samkvæmt 2. mgr. 35. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða 2. mgr. 39. gr. tilskipunar 2001/82/EB innan 10 daga frá lokum málsmeðferðar skv. 8. mgr. og í tilvikum þar sem lögbær yfirvöld aðildarríkja, sem umsóknin varðar, eru þeirrar skoðunar að ekki sé unnt að samþykka breytinguna.

7. gr.

#### **Inflúensubóluefni fyrir menn**

1. Þegar um er að ræða breytingar á skilmálum markaðsleyfa fyrir inflúensubóluefnum fyrir menn gildir málsmeðferð skv. 2.–5. mgr.

2. Innan 30 daga frá því að málsmeðferðin hefst skulu lögbær yfirvöld í tilvísunaraðildarríkinu semja matsskýrslu á grundvelli gæðaskjalanna, sem um getur í 3. einingu í I. viðauka við tilskipun 2001/83/EB, og drög að ákvörðun sem senda skal öðrum hlutaðeigandi lögbærum yfirvöldum.

3. Lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins getur óskað eftir viðbótarupplýsingum frá handhafa innan frests sem mælt er fyrir um í 2. mgr. Það skal tilkynna þetta lögbærum yfirvöldum í hlutaðeigandi aðildarríkjum.

4. Innan 12 daga frá viðtöku draganna að ákvörðuninni og matsskýrslunnar skulu lögbær yfirvöld annarra hlutaðeigandi aðildarríkja viðurkenna drögin að ákvörðuninni og tilkynna það lögbæru yfirvaldi í tilvísunaraðildarríkinu.

5. Handhafi skal senda lögbærum yfirvöldum í tilvísunaraðildarríkinu og lögbærum yfirvöldum í öðrum hlutaðeigandi aðildarríkjum klínísku gögnin og, þar sem við á, þau gögn, sem varða stöðugleika lyfsins, eigi síðar en 12 dögum eftir lok frestsins sem mælt er fyrir um í 4. mgr.

Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal leggja mat á þessi gögn og semja drög að lokaákvörðun innan 7 daga frá viðtöku gagnanna. Önnur hlutaðeigandi, lögbær yfirvöld skulu viðurkenna drögin að lokaákvörðun og samþykka ákvörðun í samræmi við drögin að lokaákvörðuninni innan 7 daga frá viðtöku þeirra.

6. Veki lögbært yfirvald máls á atriði við málsmeðferðina, sem mælt er fyrir um í 2.–5. mgr., sem varðar lýðheilsu og sem yfirvaldið telur að hindri gagnkvæma viðurkenningu á ákvörðuninni, sem taka skal, skal beita málsmeðferðinni sem um getur í 2. mgr. 35. gr. tilskipunar 2001/83/EB.

8. gr.

#### **Sjúkdómsfaraldur hjá mönnum**

Ef inflúensufaraldur geisar og Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin eða Bandalagið, innan ramma ákvörðunar Evrópuþingsins og ráðsins nr. 2119/98/EB <sup>(1)</sup>, hefur staðfest á tilhlýðilegan hátt að svo sé er lögbærum yfirvöldum heimilt, í sérstökum undantekningartilvikum og tímabundið, að líta svo á að breyting á skilmálum markaðsleyfis fyrir inflúensubóluefni fyrir menn teljist samþykkt eftir að umsókn hefur borist en fyrir lok málsmeðferðarinnar sem mælt er fyrir um í 7. gr. Þó er heimilt að leggja fram klínísk fullnaðargögn um öryggi og verkun við þessa málsmeðferð.

Ef um er að ræða útbreiddan faraldur annarra sjúkdóma en inflúensu má beita fyrstu málsgrein og 7. gr. að breyttu breytanda.

9. gr.

#### **Aðkallandi takmarkanir af öryggisástæðum**

1. Ef handhafinn setur aðkallandi takmarkanir af öryggisástæðum vegna hættu sem steðjar að heilbrigði manna eða dýra skal hann þegar í stað tilkynna það lögbærum yfirvöldum. Hafí lögbær yfirvöld ekki borið upp nein andmæli innan 24 klukkustunda frá viðtöku þessara upplýsinga teljast hinar aðkallandi takmarkanir samþykktar.

Aðkallandi takmörkun af öryggisástæðum skal koma til framkvæmda innan frests sem samið er um við lögbær yfirvöld.

(<sup>1</sup>) Stjtið. EB L 268, 3.10.1998, bls. 1.

Umsókn um breytingu, sem endurspeglar aðkallandi takmörkun af öryggisástæðum, skal helst lögð strax, og aldrei síðar en 15 dögum eftir að þessi aðkallandi takmörkun af öryggisástæðum kemur til framkvæmda, fyrir lögbæru yfirvöldin til umfjöllunar samkvæmt málsmeðferðinni í 6. gr.

2. Ef lögbær yfirvöld setja handhafanum aðkallandi takmarkanir af öryggisástæðum er honum skylt að leggja fram umsókn um breytingu þar sem tillit er tekið til þeirra takmarkana sem lögbær yfirvöld settu af öryggisástæðum.

Aðkallandi takmörkun af öryggisástæðum skal koma til framkvæmda innan frests sem samið er um við lögbær yfirvöld.

Umsókn um breytingu, sem endurspeglar aðkallandi takmörkun af öryggisástæðum, ásamt viðeigandi skjölum til stuðnings breytingunni, skal helst lögð strax, og aldrei síðar en 15 dögum eftir að þessi aðkallandi takmörkun af öryggisástæðum kemur til framkvæmda, fyrir hlutaðeigandi lögbær yfirvöld til umfjöllunar samkvæmt málsmeðferðinni í 6. gr.

Þessi málsgrein hefur ekki áhrif á ákvæði 36. gr. í tilskipun 2001/83/EBE eða 40. gr. í tilskipun 2001/82/EBE.

*10. gr.*

### **Niðurfelling**

Reglugerð (EB) nr. 541/95 er hér með felld úr gildi.

Líta ber á tilvísanir í niðurfelldu reglugerðina sem tilvísanir í þessa reglugerð.

*11. gr.*

Reglugerð þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

Hún gildir frá 1. október 2003.

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

Gjört í Brussel 3. júní 2003.

*Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,*

Erkki LIIKANEN

*framkvæmdastjóri.*

## I. VIÐAUKI

## SKRÁ YFIR OG SKILYRÐI FYRIR MINNI HÁTTAR BREYTINGUM (AF TEGUND IA OG IB) Á MARKAÐSLEYFI EINS OG UM GETUR Í 3.–5. GR.

## Inngangsorð

Breytingarnar eru númeraðar og undirflokkar tilgreindir með bókstöfum og númerum með minni leturgerð. Skilyrðin fyrir að tiltekin breyting falli annaðhvort undir málsmeðferð fyrir tegund IA eða IB eru tilgreind fyrir hvern undirflokk og talin upp undir hverri breytingu.

Til að öllum öðrum breytingum séu einnig gerð skil skal skila inn umsóknum á sama tíma fyrir allar fylgibreytingar eða samhlíða breytingar sem geta tengst breytingunni, sem sótt er um, og lýsa sambandinu milli þessara breytinga skilmerkilega.

Ef um er að ræða tilkynningar sem innihalda hæfisvottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar og breytingin varðar málsskjölin sem leggja þurfti fram til að fá það vottorð skulu skjölin, sem krafist er fyrir viðkomandi breytingu, afhent aðalskrifstofu Evrópsku lyfjaskrárinnar. Ef vottorðið er endurskoðað í framhaldi af mati á þessari breytingu verður að uppfæra öll markaðsleyfi þessu viðkomandi. Í mörgum tilvikum er hægt að gera þetta með tilkynningu af tegundinni IA.

Líffræðilegt lyf er lyf þar sem virka efnið er líffræðilegt efni. Líffræðilegt efni er efni sem er unnið eða dregið út úr líffræðilegu hráefni og til að lýsa eiginleikum þess og ákvarða gæði þess þarf í senn eðlisfræðilegar, efnafræðilegar og líffræðilegar prófanir, svo og vitneskju um framleiðsluferlið og eftirlit með því.

Eftirfarandi telst því til líffræðilegra lyfja: ónæmislyf og lyf, sem unnin eru úr blóði eða blóðvökva manna, samkvæmt skilgreiningum, í sömu röð, í 4. og 10. mgr. 1. gr. tilskipunar 2001/83/EB; ónæmislyf fyrir dýr samkvæmt skilgreiningu í 7. mgr. 1. gr. tilskipunar 2001/82/EB, lyf, sem falla undir gildissvið A-hluta viðaukans við reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2309/93 <sup>(1)</sup>, og lyf fyrir meðferðarnýjungar samkvæmt skilgreiningu í IV. hluta I. viðauka við tilskipun 2001/83/EB.

Gera má breytingu á framleiðsluferli efnisþáttar, sem er ekki prótín, sem rekja má til þess að síðar er skotið inn líftæknilegu vinnsluþrepi, í samræmi við ákvæði um breytingar af tegund I, nr. 15 eða 21, eftir því sem við á. Þessi sérstaka breyting er með fyrirvara um aðrar breytingar sem taldar eru upp í þessum viðauka og geta gilt í þessu sérstaka samhengi. Ef bætt er í lyf efnisþætti sem er ekki prótín en er fenginn með líftæknilegu vinnsluferli sem er skráð í A-hluta viðaukans við reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2309/93 fellur það undir gildissvið þeirrar reglugerðar. Fara verður að löggjöf Bandalagsins sem gildir um sérstaka vöruflokka <sup>(2)</sup>.

Ekki þarf að tilkynna lögbærum yfirvöldum um uppfærslu á gæðalýsingu efnis í Evrópsku lyfjaskránni eða í lyfjaskrá aðildarríkis ef samræmi við uppfærðu gæðalýsinguna er komið á innan 6 mánaða frá útgáfu hennar og vísað er til „gildandi útgáfu“ í fylgigögnum með lyfinu sem veitt var markaðsleyfi fyrir.

Að því er þetta skjal varðar hefur hugtakið prófunaraðferð sömu merkingu og hugtakið efnagreiningaraðferð og hugtakið viðmiðunarmörk sömu merkingu og hugtakið samþykktarviðmiðanir.

Framkvæmdastjórnin skal, í samráði við aðildarríkin, Lyfjamálastofnunina og hagsmunaaðila, semja nákvæmar viðmiðunarreglur um skjölin sem leggja þarf fram.

<sup>(1)</sup> Stjtið. EB L 214, 24.8.1993, bls. 1.

<sup>(2)</sup> Ekki þarf að tilkynna það sem breytingu á skilmálum markaðsleyfisins þegar um er að ræða matvæli og innihaldsefni matvæla, sem samrýmast reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 258/97 (Stjtið. EB L 43, 14.2.1997, bls. 1), litarefni til nota í matvælum, sem falla undir gildissvið tilskipunar ráðsins 94/36/EB (Stjtið. EB L 237, 10.9.1994, bls. 13), aukefni í matvælum, sem falla undir gildissvið tilskipunar ráðsins 88/388/EBE (Stjtið. EB L 184, 15.7.1988, bls. 61), útdráttarleysa í skilningi tilskipunar ráðsins 88/344/EBE (Stjtið. EB L 157, 24.6.1988, bls. 28), eins og henni var síðast breytt með tilskipun 92/115/EBE (Stjtið. EB L 409, 31.12.1992, bls. 31), og matvæli og innihaldsefni í matvælum sem eru fengin með líftæknilegu vinnsluþrepi sem er skotið inn í framleiðsluferlið.

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund	
1.	Breyting á heiti og/eða pósthafi handhafa markaðsleyfis	IA	
	Skilyrði: Sami lögaðili og áður skal vera handhafi markaðsleyfisins.		
2.	Breyting á heiti lyfsins	IB	
	Skilyrði: Ekki má vera hætt á ruglingi við heiti fyrirbyggjandi lyfja eða alþjóðleg samheiti (INN-heiti).		
3.	Breyting á heiti virka efnisins	IA	
	Skilyrði: Virka efnið skal vera það sama og áður.		
4.	Breyting á heiti og/eða pósthafi framleiðanda virka efnisins án þess að hæfsvottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar liggja fyrir	IA	
	Skilyrði: Framleiðslustaðurinn skal áfram vera hinn sami.		
5.	Breyting á nafni og/eða pósthafi framleiðanda fullunna lyfsins	IA	
	Skilyrði: Framleiðslustaðurinn skal áfram vera hinn sami.		
6.	Breyting á ATC-kóða		
a)	Lyf sem ætluð eru mönnum	IA	
	Skilyrði: Breyting í tengslum við samþykkt eða breytingu Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar á ATC-kóða.		
b)	Dýralyf	IA	
	Skilyrði: Breyting í tengslum við samþykkt eða breytingu á ATC-dýralyfjaflokkun.		
7.	Skipt er um eða bætt við framleiðslustað að því er varðar allt framleiðsluferli fullunna lyfsins eða hluta þess		
a)	Ytri umbúðir fyrir öll lyfjaform	Skilyrði: 1, 2 (Sjá hér á eftir)	IA
b)	Staður fyrir pökkun í innri umbúðir:		
1.	Föst lyfjaform, s.s. töflur og hylki	Skilyrði: 1, 2, 3, 5	IA
2.	Hálfföst eða fljótandi lyfjaform	Skilyrði: 1, 2, 3, 5	IB
3.	Fljótandi lyfjaform (dreifur, fleyti)	Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 5	IB
c)	Öll önnur stig framleiðslunnar en lokasamþykkt lotna	Skilyrði: 1, 2, 4, 5	IB



Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund	
Skilyrði: 1. Skoðunarþjónusta eins af aðildarríkjum Evrópska efnahagssvæðisins eða lands, sem gert hefur samning við Evrópusambandið um gagnkvæma viðurkenningu á góðum framleiðsluháttum, skal hafa framkvæmt fullnægjandi skoðun á þremur undanfarandi árum. 2. Framleiðslustaðurinn skal hafa tilskilið leyfi (til að framleiða viðkomandi lyfjaform eða lyf). 3. Lyfið er ekki sæft lyf. 4. Fyrir liggur fullgildingaráætlun eða framleiðslan á nýja staðnum hefur verið fullgilt í samræmi við gildandi aðferðarlýsingu og með a.m.k. þremur lotum í framleiðslustærð. 5. Lyfið er ekki líffræðilegt lyf.			
8.	Breyting á fyrirkomulagi við lokasamþykkt lotna og á prófunum vegna gæðaeftirlits með fullunna lyfinu		
a)	Skípt er um eða bætt við stað þar sem eftirlit með lotum/prófanir á lotum fara fram	Skilyrði: 2, 3, 4 (Sjá hér á eftir)	IA
b)	Skípt er um eða bætt við framleiðanda sem ber ábyrgð á lokasamþykkt lotna		
1.	Án eftirlits með lotum/prófana á lotum	Skilyrði: 1, 2	IA
2.	Með eftirliti með lotum/prófunum á lotum	Skilyrði: 1, 2, 3, 4	IA
Skilyrði: 1. Framleiðandinn, sem ber ábyrgð á lokasamþykkt lotna, skal vera staðsettur á Evrópska efnahagssvæðinu. 2. Staðurinn skal hafa tilskilið leyfi. 3. Lyfið er ekki líffræðilegt lyf. 4. Tekist hefur að yfirfæra aðferðir frá gamla staðnum yfir til þess nýja eða yfir til nýrrar prófunarstofu.			
9.	Framleiðslustað sleppt (þ.m.t. framleiðslustaður virkis efnis, millilyfs eða fullunnins lyfs, þökkunarstaður, framleiðandi, sem ber ábyrgð á lokasamþykkt lotna, og staður þar sem eftirlit með lotum fer fram)		IA
Skilyrði: Engin.			
10.	Minni háttar breyting á framleiðsluferli virka efnisins		IB
Skilyrði: 1. Engin breyting á eiginleikum og magni óhreininda eða eðlisefnafræðilegum eiginleikum. 2. Virka efnið er ekki líffræðilegt efni. 3. Aðferð við samtengingu er óbreytt, þ.e. milliefnin eru þau sömu og áður. Þegar um er að ræða náttúruylf skal landfræðilegur uppruni, framleiðsla jurtaefnisins og framleiðsluferlið vera sem fyrr.			

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
11.	Breyting á lotustærð virks efnis eða milliefnis	
a)	Allt að tísföldun lotustærðar miðað við upprunalegu lotustærðina sem var samþykkt við veitingu markaðsleyfisins	Skilyrði: 1, 2, 3, 4 (Sjá hér á eftir) IA
b)	Minnkun lotustærðar	Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 5 IA
c)	Meira en tísföldun lotustærðar miðað við upprunalegu lotustærðina sem var samþykkt við veitingu markaðsleyfisins	Skilyrði: 1, 2, 3, 4 IB
Skilyrði:		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Breytingar á framleiðsluáferðum mega aðeins vera þær breytingar sem stækkunin útheimtir, s.s. notkun búnaðar af annarri stærð en áður.</li> <li>Fyrir skulu liggja niðurstöður úr prófunum á a.m.k. tveimur lotum sem eru í samræmi við gæðalýsingarnar og í fyrirhugaðri lotustærð.</li> <li>Virka efnið er ekki liffræðilegt efni.</li> <li>Breytingin hefur ekki áhrif á samanburðarnákvæmni ferlisins.</li> <li>Breytingin er hvorki afleiðing óvæntra atburða, sem eiga sér stað við framleiðsluna, né til komin vegna vandkvæða með stöðugleikann.</li> </ol>		
12.	Breyting á gæðalýsingu virks efnis eða upphafsefnis, milliefnis eða prófefnis sem er notað í framleiðslu virka efnisins	
a)	Strangari viðmiðunarmörk í gæðalýsingu	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir) IA
		Skilyrði: 2, 3 IB
b)	Nýrri prófunarfæribreytu er bætt við í gæðalýsingu	
1.	virks efnis	Skilyrði: 2, 4, 5 IB
2.	upphafsefnis, milliefnis eða prófefnis sem er notað í framleiðslu virka efnisins	Skilyrði: 2, 4 IB
Skilyrði:		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Breytingin er ekki afleiðing af skuldbindingum, sem gengist var undir við eldra mat (t.d. við málsmeðferð vegna umsóknar um markaðsleyfi eða málsmeðferð vegna breytingar af tegund II), um að endurskoða viðmiðunarmörk í gæðalýsingum.</li> <li>Breytingin er ekki afleiðing óvæntra atburða sem eiga sér stað við framleiðsluna.</li> <li>Allar breytingar skulu vera innan gildandi, samþykktar viðmiðunarmarka.</li> <li>Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt.</li> <li>Virka efnið er ekki liffræðilegt efni.</li> </ol>		
13.	Breyting á prófunaraðferð fyrir virkt efni eða fyrir upphafsefni, milliefni eða prófefni sem er notað í framleiðsluferli virka efnisins	
a)	Minni háttar breyting á samþykktari prófunaraðferð	Skilyrði: 1, 2, 3, 5 (Sjá hér á eftir) IA
b)	Aðrar breytingar á prófunaraðferð, þ.m.t. að skipta um prófunaraðferð eða bæta prófunaraðferð við	Skilyrði: 2, 3, 4, 5 IB

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
Skilyrði: 1. Efnagreiningaraðferðin skal vera óbreytt (t.d. má lengd súlunnar eða hitastig breytast en ekki má nota aðra súlutegund eða aðferð); ekki mega greinast ný óhreinindi. 2. Viðeigandi rannsóknir til fullgildingar eða endurfullgildingar hafa farið fram í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur. 3. Niðurstöður úr fullgildingu aðferðar skulu sýna að nýja prófunaraðferðin sé a.m.k. jafngóð þeirri fyrri. 4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt. 5. Virka efnið, upphafsefnið, milliefnið og prófefnið eru ekki liffræðileg efni.		
14.	Breyting að því er varðar framleiðanda virka efnisins eða upphafsefnis, prófefnis eða milliefnis, sem er notað í framleiðslu virka efnisins, án þess að hæfsvottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar liggja fyrir	
a)	Breyting á framleiðslustað þegar samþykkt framleiðanda (skipt er um stað eða bætt við stað)	Skilyrði: 1, 2, 4 (Sjá hér á eftir) IB
b)	Nýr framleiðandi (skipt er um eða bætt við framleiðanda)	Skilyrði: 1, 2, 3, 4 IB
Skilyrði: 1. Gæðalýsingarnar (þ.m.t. vinnslueftirlit og aðferðir við efnagreiningu allra efna), framleiðsluaðferðin (þ.m.t. lotustærð) og einstök stig samtengingaraðferðar eru nákvæmlega eins og áður var samþykkt. 2. Séu notuð efni úr mönnum eða dýrum í vinnsluferlinu skal framleiðandi ekki nota nýja birgja sem meta þarf að því er varðar öryggi með tilliti til veira og að því er varðar samræmi við gildandi leiðbeiningar sem miða að því að draga eftir megni úr hættunni á að smitvaldur heilahrörnnun í dýrum berist með lyfjum sem eru ætluð mönnum eða dýrum. 3. Númerandi eða nýr framleiðandi virka efnisins notar ekki lyfjagrunnskjal (Drug Master File). 4. Breytingin varðar ekki lyf sem inniheldur liffræðilega virkt efni.		
15.	Leggja skal fram nýtt eða uppfært hæfsvottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar fyrir virkt efni eða fyrir upphafsefni, prófefni eða milliefni sem er notað í framleiðslu virka efnisins	
a)	Frá framleiðanda sem er með gilt samþykki	Skilyrði: 1, 2, 4 (Sjá hér á eftir) IA
b)	Frá nýjum framleiðanda (skipt er um eða bætt við framleiðanda)	
1.	Sæft efni	Skilyrði: 1, 2, 3, 4 IB
2.	Önnur efni	Skilyrði: 1, 2, 3, 4 IA
c)	Efni í dýrallyfi sem nota á í dýrategund sem er móttækileg fyrir smitandi heilahrörnnun	Skilyrði: 1, 2, 3, 4 IB
Skilyrði: 1. Gæðalýsingar varðandi lokasamþykkt fullunna lyfsins og geymsluþolsmörkin eru óbreyttar. 2. Óbreyttar viðbótargæðalýsingar (til viðbótar við gæðalýsingar Evrópsku lyfjaskrárinnar) fyrir óhreinindi og sérkröfur viðvíkjandi lyfinu (t.d. agnastærðir og fjölbrigðaform), ef við á. 3. Virka efnið verður prófað rétt áður en það er notað ef enginn endurprófunartími er tilgreindur í hæfsvottorði Evrópsku lyfjaskrárinnar eða ekki liggja fyrir gögn til stuðnings tilteknum endurprófunartíma. 4. Í framleiðsluferli virka efnisins, upphafsefnisins, prófefnisins og milliefnisins eru ekki notuð efni úr mönnum eða dýrum þar sem meta þarf öryggi með tilliti til veira.		

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
16.	Leggja skal fram nýtt eða uppfært hæfisvottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar, með tilliti til smitandi heilahrörmunar, fyrir virkt efni eða fyrir upphafsefni, prófefni eða milliefni, sem er notað í framleiðslu virka efnisins, fyrir framleiðanda með gilt samþykki og fyrir gildandi, samþykkt framleiðsluferli	
a)	Efni í dýrallyfi sem nota á í dýrategund sem er móttækileg fyrir smitandi heilahrörmun	Skilyrði: engin IB
b)	Önnur efni	Skilyrði: engin IA
17.	Breyting á:	
a)	endurprófunartíma virka efnisins	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir) IB
b)	skilyrði við geymslu virka efnisins	Skilyrði: 1, 2 IB
Skilyrði:		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Gerðar hafa verið stöðugleikarannsóknir í samræmi við gildandi, samþykkt aðferðarlýsingu. Rannsóknirnar verða að sýna að enn er fylgt umsömdum, viðeigandi gæðalýsingu.</li> <li>Breytingin er hvorki afleiðing óvæntra atburða, sem eiga sér stað við framleiðsluna, né til komin vegna vandkvæða með stöðugleikann.</li> <li>Virka efnið er ekki líffræðilegt efni.</li> </ol>		
18.	Hjálparefni er tekið út og annað sambærilegt sett í staðinn	IB
Skilyrði:		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Hjálparefnið hefur sömu starfrænu eiginleikana og hitt efnið.</li> <li>Leysnihraði nýja lyfsins, sem er ákvarðaður með minnst tveimur lotum í tilraunastærð, er sambærilegur við leysnihraða eldra lyfsins (ekki marktækur munur með tilliti til samanburðarhæfis, sbr. II. viðauka leiðbeininga um aðgengi og jafngildi. Ef við á skal líka taka tillit til meginreglnanna í þessum leiðbeiningum um lyf, sem ætluð eru mönnum, þegar um dýrallyf er að ræða). Þegar um er að ræða náttúruylf og ekki er unnt að prófa leysni þess skal sundrunartími nýja lyfsins vera sambærilegur við sundrunartíma eldra lyfsins.</li> <li>Ný hjálparefni mega ekki fela í sér notkun efna úr mönnum eða dýrum þar sem meta þarf öryggi með tilliti til veira. Ef um er að ræða hjálparefni í dýrallyfi fyrir dýrategund sem er móttækileg fyrir smitandi heilahrörmun skal lögbæra yfirvaldið hafa gert áhættumat.</li> <li>Breytingin varðar ekki lyf sem inniheldur líffræðilega virkt efni.</li> <li>Hafnar hafa verið rannsóknir á stöðugleika, í samræmi við viðeigandi viðmiðunareglur, með a.m.k. tveimur lotum í tilraunastærð eða iðnaðarframleiðslustærð, umsækjandi er með fullnægjandi gögn um stöðugleika, sem ná yfir a.m.k. þrjú mánuði, og trygging hefur verið sett fyrir því að lokið verði við þessar rannsóknir. Niðurstöðurnar verða tafarlaust afhentar lögbærum yfirvöldum ef þær liggja utan eða geta hugsanlega legið utan gæðalýsinganna í lok samþykks geymslutíma (ásamt tillögu um aðgerðir).</li> </ol>		
19.	Breyting á gæðalýsingu hjálparefnis	
a)	Strangari viðmiðunarmörk í gæðalýsingu	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir) IB
		Skilyrði: 2, 3 IB
b)	Nýrri prófunarfæribreytu er bætt við í gæðalýsingu	Skilyrði: 2, 4, 5 IB

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund	
Skilyrði: 1. Breytingin er ekki afleiðing af skuldbindingum sem gengist var undir við eldra mat (t.d. við málsmeðferð vegna umsóknar um markaðsleyfi eða málsmeðferð vegna breytingar af tegund II). 2. Breytingin er ekki afleiðing óvæntra atburða sem eiga sér stað við framleiðsluna. 3. Allar breytingar skulu vera innan gildandi, samþykktar viðmiðunarmarka. 4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt. 5. Breytingin varðar ekki glæðiefni fyrir bóluferðir eða líffræðilegt hjálparefni.			
20.	Breyting á prófunaraðferð fyrir hjálparefni		
a)	Minni háttar breyting á samþykktari prófunaraðferð	Skilyrði: 1, 2, 3, 5 (Sjá hér á eftir)	IA
b)	Minni háttar breyting á samþykktari prófunaraðferð fyrir líffræðilegt hjálparefni	Skilyrði: 1, 2, 3	IB
c)	Aðrar breytingar á prófunaraðferð, þ.m.t. að skipta út samþykktari prófunaraðferð fyrir nýja prófunaraðferð	Skilyrði: 2, 3, 4, 5	IB
Skilyrði: 1. Efnagreiningaraðferðin skal vera óbreytt (t.d. má lengd súlunnar eða hitastig breytast en ekki má nota aðra súlutegund eða aðferð); ekki mega greinast ný óhreinindi. 2. Viðeigandi rannsóknir til fullgildingar eða endurfullgildingar hafa farið fram í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur. 3. Niðurstöður úr fullgildingu aðferðar skulu sýna að nýja prófunaraðferðin sé a.m.k. jafngóð þeirri fyrri. 4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt. 5. Efnið er ekki líffræðilegt hjálparefni.			
21.	Lagt fram nýtt eða uppfært hæfisvottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar fyrir hjálparefni		
a)	Frá framleiðanda sem er með gilt samþykki	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir)	IA
b)	Frá nýjum framleiðanda (skipt er um eða bætt við framleiðanda)		
	1. Sæft efni	Skilyrði: 1, 2, 3	IB
	2. Önnur efni	Skilyrði: 1, 2, 3	IA
c)	Efni í dýrlyfi sem nota á í dýrategund sem er móttækileg fyrir smitandi heilahrönnun	Skilyrði: 1, 2, 3	IB
Skilyrði: 1. Gæðalýsingar varðandi lokasamþykkt fullunna lyfsins og geymsluþolsmörkin eru óbreyttar. 2. Óbreyttar viðbótargæðalýsingar (til viðbótar við gæðalýsingar Evrópsku lyfjaskrárinnar) fyrir sérkröfur viðvirkjandi lyfinu (t.d. agnastærðir og fjölbrigðaform), ef við á. 3. Í framleiðsluferli hjálparefnisins eru ekki notuð efni úr mönnum eða dýrum þar sem meta þarf öryggi með tilliti til veira.			

	Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal	Tegund
22.	Lagt fram, fyrir hjálparefni, nýtt eða uppfært hæfissvottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar, með tilliti til smitandi heilahrönnunar	
	a) Frá framleiðanda með gilt samþykki eða frá nýjum framleiðanda (skipt er um eða bætt við framleiðanda)	Skilyrði: engin IA
	b) Hjálparefni í dýrlyfi sem nota á fyrir dýrategund sem er móttækileg fyrir smitandi heilahrönnun	Skilyrði: engin IB
23.	Breyting á hjálparefni eða prófefni þannig að í stað þess að það sé fengið úr efni, sem felur í sér hættu á smitandi heilahrönnun, sé það fengið úr plöntuefni eða tilbúnu efni	
	a) Hjálparefni eða prófefni sem er notað í framleiðslu líffræðilega virks efnis eða í framleiðslu fullunnins lyfs sem inniheldur líffræðilega virkt efni	Skilyrði: (Sjá hér á eftir) IB
	b) Önnur tilvik	Skilyrði: (Sjá hér á eftir) IA
	Skilyrði: Gæðalýsingar varðandi hjálparefni og lokasamþykkt fullunna lyfsins og geymsluþolsmörkin eru óbreyttar.	
24.	Breyting á samtengingu eða endurheimt hjálparefnis sem ekki er mælt fyrir um í lyfjaskrá (ef því var lýst í málsskjölunum)	IB
	Skilyrði: 1. Engar neikvæðar breytingar á gæðalýsingum, engin breyting á eiginleikum og magni óhreininda eða eðlisefnafræðilegum eiginleikum. 2. Efnið er ekki líffræðilegt efni.	
25.	Breyting til að gæta samræmis við Evrópsku lyfjaskrána eða lyfjaskrá aðildarríkis	
	a) Breyting á gæðalýsingu eða gæðalýsingum efnis, sem var ekki áður í Evrópsku lyfjaskránni, þannig að það samrýmist Evrópsku lyfjaskránni eða lyfjaskrá aðildarríkis	
	1. Virkt efni	Skilyrði: 1, 2 (Sjá hér á eftir) IB
	2. Hjálparefni	Skilyrði: 1, 2 IB
	b) Breyting til að ná samræmi við uppfærslu á viðeigandi gæðalýsingu efnisins í Evrópsku lyfjaskránni eða lyfjaskrá aðildarríkis	
	1. Virkt efni	Skilyrði: 1, 2 IA
	2. Hjálparefni	Skilyrði: 1, 2 IA
	Skilyrði: 1. Breytingin er eingöngu gerð til þess að ná samræmi við lyfjaskrána. 2. Óbreyttar gæðalýsingar (til viðbótar við gæðalýsingar lyfjaskrárinnar) fyrir sérkröfur viðvíkjandi lyfinu (t.d. agnastærðir og fjölbrigðaform), ef við á.	

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
26.	Breyting á gæðalýsingum fyrir innri umbúðir fullunnins lyfs	
a)	Strangari viðmiðunarmörk í gæðalýsingu	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir)
		Skilyrði: 2, 3
b)	Nýrri prófunarfæribreytu bætt við	Skilyrði: 2, 4
	Skilyrði: 1. Breytingin er ekki afleiðing af skuldbindingum, sem gengist var undir við eldra mat (t.d. við málsmeðferð vegna umsóknar um markaðsleyfi eða málsmeðferð vegna breytingar af tegund II), um að endurskoða viðmiðunarmörk í gæðalýsingum. 2. Breytingin er ekki afleiðing óvæntra atburða sem eiga sér stað við framleiðsluna. 3. Allar breytingar skulu vera innan gildandi, samþyktra viðmiðunarmarka. 4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt.	
27.	Breyting á prófunaraðferð fyrir innri umbúðir fullunnins lyfs	
a)	Minni háttar breyting á samþyktri prófunaraðferð	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir)
b)	Aðrar breytingar á prófunaraðferð, þ.m.t. að skipta um eða bæta prófunaraðferð við	Skilyrði: 2, 3, 4
	Skilyrði: 1. Efnagreiningaraðferðin skal vera óbreytt (t.d. má lengd súlnnar eða hitastig breytast en ekki má nota aðra súlutegund eða aðferð). 2. Viðeigandi rannsóknir til fullgildingar eða endurfullgildingar hafa farið fram í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur. 3. Niðurstöður úr fullgildingu prófunaraðferðar skulu sýna að nýja prófunaraðferðin sé a.m.k. jafngóð þeirri fyrri. 4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt.	
28.	Breyting á einhverjum hluta (innri) umbúðaefnis, sem er ekki í snertingu við fullunnið lyfið (s.s. lit á smellulokum, litakóðahringjum á lykjum, breyting á nálahlíf (annars konar plast notað))	IA
	Skilyrði: Breytingin snertir ekki grundvallarþátt í efni umbúðanna sem hefur áhrif á afhendingu, notkun, öryggi eða stöðugleika fullnna lyfsins.	
29.	Breyting á eigindlegri og/eða megindlegri efnasamsetningu innri umbúða	
a)	Hálfföst og fljótandi lyfjaform	Skilyrði: 1, 2, 3, 4 (Sjá hér á eftir)
b)	Öll önnur lyfjaform	Skilyrði: 1, 2, 3, 4
		Skilyrði: 1, 3, 4

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund	
Skilyrði: 1. Lyfið hvorki liffræðilegt né sæft lyf. 2. Breytingin varðar aðeins sömu umbúðategund og umbúðaefni (t.d. skipt úr einni þynnupakkningu yfir í aðra). 3. Fyrirhugað umbúðaefni verður að vera a.m.k. jafngott og samþykkt efnið með tilliti til viðeigandi eiginleika. 4. Hafnar hafa verið rannsóknir á stöðugleika, í samræmi við viðeigandi viðmiðunareglur, með a.m.k. tveimur lotum í tilraunastærð eða iðnaðarframleiðslustærð og umsækjandi er með gögn um stöðugleika sem ná yfir a.m.k. þrjá mánuði. Trygging hefur verið sett fyrir því að lokið verði við þessar rannsóknir og að niðurstöðurnar verði tafarlaust afhentar lögbærum yfirvöldum ef þær liggja utan eða geta hugsanlega legið utan gæðalýsinganna í lok samþykks geymslutíma (ásamt tillögu um aðgerðir).			
30.	Breyting er varðar (skipt er um, bætt við eða hætt viðskiptum við) birgi umbúðahluta eða fylgihluta (sem tilgreint er í málsskjölunum), að undanskildum úðabelgjum fyrir innúðaskammtara		
	a) Viðskiptum hætt við tiltekinn birgi	Skilyrði: 1 (Sjá hér á eftir)	IA
	b) Skipt er um eða bætt við birgi	Skilyrði: 1, 2, 3, 4	IB
Skilyrði: 1. Engum umbúðahluta eða fylgihlut er sleppt. 2. Eigindleg og megindleg samsetning umbúðahluta/fylgihluta er óbreytt. 3. Gæðalýsingar og aðferð við gæðaeftirlit eru a.m.k. jafngildar þeim sem áður voru notaðar. 4. Sæfingaraðferð og sæfingarskilyrði eru óbreytt, ef um slíkt er að ræða.			
31.	Breyting á þeim prófunum eða viðmiðunarmörkum í vinnsluferlinu sem eru notuð við framleiðslulyfsins		
	a) Strangari viðmiðunarmörk í vinnsluferlinu	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir)	IA
		Skilyrði: 2, 3	IB
	b) Nýjum prófunum og viðmiðunarmörkum er bætt við	Skilyrði: 2, 4	IB
Skilyrði: 1. Breytingin er ekki afleiðing af skuldbindingum sem gengist var undir við eldra mat (t.d. við málsmeðferð vegna umsóknar um markaðsleyfi eða málsmeðferð vegna breytingar af tegund II). 2. Breytingin er hvorki afleiðing óvæntra atburða, sem eiga sér stað við framleiðsluna, né til komin vegna vandkvæða með stöðugleikann. 3. Allar breytingar skulu vera innan gildandi, samþyktra viðmiðunarmarkna. 4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt.			
32.	Breyting á lotustærð fullunna lyfsins		
	a) Allt að tífoldun lotustærðar miðað við upprunalegu lotustærðina sem var samþykkt við veitingu markaðsleyfisins	Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 5 (Sjá hér á eftir)	IA
	b) Minnkun lotustærðar niður í tíunda hluta upphaflegrar stærðar	Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
	c) Aðrar aðstæður	Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB



Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
Skilyrði: 1. Breytingin hefur ekki áhrif á samanburðarnákvæmni í framleiðslu vörunnar og/eða einsleitni hennar. 2. Breytingin varðar aðeins stöðluð form lyfja, sem leysast strax upp í munn, og ósæfð lyf í fljótandi formi. 3. Breytingar á framleiðsluaðferðum og/eða vinnslueftirliti mega aðeins vera þær breytingar sem breytingin á lotustærð útheimtir, s.s. notkun búnaðar af annarri stærð en áður. 4. Fyrir liggur fullgildingaráætlun eða framleiðslan hefur verið fullgilt í samræmi við gildandi aðferðarlýsingu og með a.m.k. þremur lotum í hinni fyrirhuguðu framleiðslustærð í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur. 5. Breytingin varðar ekki lyf sem inniheldur líffræðilega virkt efni. 6. Breytingin er hvorki afleiðing óvæntra atburða, sem eiga sér stað við framleiðsluna, né til komin vegna vandkvæða með stöðugleikann. 7. Hafnar hafa verið rannsóknir á stöðugleika, í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur, með a.m.k. einni lotu í tilraunastærð eða iðnaðarframleiðslustærð og umsækjandi er með gögn um stöðugleika sem ná yfir a.m.k. þrjá mánuði. Trygging hefur verið sett fyrir því að lokið verði við þessar rannsóknir og að niðurstöðurnar verði tafarlaust afhentar lögbærum yfirvöldum ef þær liggja utan eða geta hugsanlega legið utan gæðalýsinganna í lok samþykks geymslutíma (ásamt tillögu um aðgerðir).		
33.	Minni háttar breyting á framleiðslu virka efnisins  Skilyrði: 1. Meginreglan að baki framleiðslunni er óbreytt. 2. Úr nýja vinnsluferlinu verður að koma vara sem er sambærileg eldri vörunni að því er varðar alla þætti í tengslum við gæði, öryggi og verkun. 3. Lyfið inniheldur ekki líffræðilega virkt efni. 4. Verði breyting á sæfingarferlinu skal hún einungis vera til samræmis við staðlaða aðferð lyfjaskrár. 5. Hafnar hafa verið rannsóknir á stöðugleika, í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur, með a.m.k. einni lotu í tilraunastærð eða iðnaðarframleiðslustærð og umsækjandi er með gögn um stöðugleika sem ná yfir a.m.k. þrjá mánuði. Trygging hefur verið sett fyrir því að lokið verði við þessar rannsóknir og að niðurstöðurnar verði tafarlaust afhentar lögbærum yfirvöldum ef þær liggja utan eða geta hugsanlega legið utan gæðalýsinganna í lok samþykks geymslutíma (ásamt tillögu um aðgerðir).	IB
34.	Breyting á kerfinu fyrir litunar- eða bragðefni sem eru notuð í fullunna lyfið  a) Dregið úr eða sleppt einu eða fleiri: 1. litunarefnum 2. bragðefnum  b) Aukið við, bætt við eða skipt um eitt eða fleiri: 1. litunarefni 2. bragðefni	
	Skilyrði: 1. Virknieiginleikar lyfjaformsins, t.d. leysnitími og leysnihraði, skulu vera óbreyttir. 2. Sérhver minni háttar lagfæring á efnasamsetningu, sem er gerð til að halda heildarþyngd óbreyttri, skal gerð á hjálparefni sem er í meginhluta í efnasamsetningu fullunna lyfsins. 3. Gæðalýsing fullunna lyfsins hefur einungis verið uppfærð með tilliti til útlits, lyktar eða bragðs og, ef við á, með því að fella niður eða bæta við sanngreiningarprófun.	
	a) Dregið úr eða sleppt einu eða fleiri: 1. litunarefnum Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 7 (Sjá hér á eftir) 2. bragðefnum Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 7	IA IA
	b) Aukið við, bætt við eða skipt um eitt eða fleiri: 1. litunarefni Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 2. bragðefni Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB IB

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund	
<p>4. Hafnar hafa verið rannsóknir á stöðugleika (langtímarannsóknir og rannsóknir sem er hraðað), í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur, með a.m.k. tveimur lotum í tilraunastærð eða iðnaðarframleiðslustærð, umsækjandi er með fullnægjandi gögn um stöðugleika, sem ná yfir a.m.k. þrjá mánuði, og trygging hefur verið sett fyrir því að lokið verði við þessar rannsóknir. Niðurstöðurnar verða tafarlaust afhentar lögbærum yfirvöldum ef þær liggja utan eða geta hugsanlega legið utan gæðalýsinganna í lok samþykks geymslutíma (ásamt tillögu um aðgerðir). Að auki skal prófa stöðugleika gagnvart ljósi.</p> <p>5. Allir nýir efnisþættir verða að samrýmast viðeigandi tilskipunum (t.d. tilskipun ráðsins 78/25/EBE (Stjtd. EB L 229, 15.8.1978, bls. 63), eins og henni var breytt með tilliti til litgjafa, og tilskipun 88/388/EBE um bragðefni).</p> <p>6. Nýir efnisþættir mega ekki innihalda efni úr mönnum eða dýrum sem meta þarf að því er varðar öryggi með tilliti til veira og að því er varðar samræmi við gildandi leiðbeiningar sem miða að því að draga eftir megni úr hættunni á að smitvaldar heilahrörnunar í dýrum berist með lyfjum, sem ætluð eru mönnum, og dýralyfjum.</p> <p>7. Undanskilin eru líffræðileg dýralyf til inntöku ef litunar- eða bragðefni eru mikilvæg fyrir markdýrategundina með tilliti til upptöku lyfsins.</p>			
35.	Breyting á þyngd húðunarefnis á töflum eða breyting á þyngd hylkja		
a)	Lyfjaform sem leysast strax upp í munni	Skilyrði: 1, 3, 4 (Sjá hér á eftir)	IA
b)	Sýruþolin lyfjaform, lyf með breyttan losunarhraða eða forðalyf	Skilyrði: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Skilyrði:</p> <p>1. Leysnihraði nýja lyfsins, sem er ákvarðaður með minnst tveimur lotum í tilraunastærð, er sambærilegur við leysnihraða eldra lyfsins. Þegar um er að ræða náttúrulyf og ekki er unnt að prófa leysni þess skal sundrunartími nýja lyfsins vera sambærilegur við sundrunartíma eldra lyfsins.</p> <p>2. Húðunin hefur ekki afgerandi áhrif á losunina.</p> <p>3. Gæðalýsing fullunna lyfsins hefur aðeins verið uppfærð að því er varðar þyngd og stærð, ef við á.</p> <p>4. Hafnar hafa verið rannsóknir á stöðugleika, í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur, með a.m.k. tveimur lotum í tilraunastærð eða iðnaðarframleiðslustærð, umsækjandi er með fullnægjandi gögn um stöðugleika, sem ná yfir a.m.k. þrjá mánuði, og trygging hefur verið sett fyrir því að lokið verði við þessar rannsóknir. Niðurstöðurnar verða tafarlaust afhentar lögbærum yfirvöldum ef þær liggja utan eða geta hugsanlega legið utan gæðalýsinganna í lok samþykks geymslutíma (ásamt tillögu um aðgerðir).</p>			
36.	Breyting á lögum eða stærð iláts eða lokunarþúnaðar		
a)	Sæfð lyfjaform og líffræðileg lyf	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir)	IB
b)	Önnur lyfjaform	Skilyrði: 1, 2, 3	IA
<p>Skilyrði:</p> <p>1. Engin breyting á eigindlegri eða megindlegri samsetningu iláts.</p> <p>2. Breytingin snertir ekki grundvallarþátt í efni umbúðanna sem hefur áhrif á afhendingu, notkun, öryggi eða stöðugleika fullunna lyfsins.</p> <p>3. Ef um er að ræða breytingu á kollrúminu eða breytingu á hlutfallinu milli yfirborðs og rúmmáls skulu vera hafnar stöðugleikarannsóknir, í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur, með a.m.k. tveimur framleiðslulotum í tilraunastærð (þremur fyrir líffræðileg lyf) eða iðnaðarframleiðslustærð og umsækjandi skal hafa fullnægjandi gögn um stöðugleika sem ná yfir a.m.k. þrjá mánuði (sex mánuði fyrir líffræðileg lyf). Trygging hefur verið sett fyrir því að lokið verði við þessar rannsóknir og að niðurstöðurnar verði tafarlaust afhentar lögbærum yfirvöldum ef þær liggja utan eða geta hugsanlega legið utan gæðalýsinganna í lok samþykks geymslutíma (ásamt tillögu um aðgerðir).</p>			

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
37.	Breyting á gæðalýsingu fullunna lyfsins	
a)	Strangari viðmiðunarmörk í gæðalýsingu	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir)
		Skilyrði: 2, 3
b)	Nýrri prófunarfæribreytu bætt við	Skilyrði: 2, 4, 5
Skilyrði:		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Breytingin er ekki afleiðing af skuldbindingum, sem gengist var undir við eldra mat (t.d. við málsmeðferð vegna umsóknar um markaðsleyfi eða málsmeðferð vegna breytingar af tegund II), um að endurskoða viðmiðunarmörk í gæðalýsingu.</li> <li>Breytingin er ekki afleiðing óvæntra atburða sem eiga sér stað við framleiðsluna.</li> <li>Allar breytingar skulu vera innan gildandi, samþykktar viðmiðunarmarkna.</li> <li>Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt.</li> <li>Prófunaraðferðin gildir ekki um líffræðilega virkt efni eða líffræðilegt hjálparefni í lyfinu.</li> </ol>		
38.	Breyting á aðferð við prófun fullunna lyfsins	
a)	Minni háttar breyting á samþykktri prófunaraðferð	Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 5 (Sjá hér á eftir)
b)	Minni háttar breyting á samþykktri prófunaraðferð fyrir líffræðilega virkt efni eða líffræðilegt hjálparefni	Skilyrði: 1, 2, 3, 4
c)	Aðrar breytingar á prófunaraðferð, þ.m.t. að skipta um eða bæta prófunaraðferð við	Skilyrði: 2, 3, 4, 5
Skilyrði:		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Efnagreiningaraðferðin skal vera óbreytt (t.d. má lengd súlunnar eða hitastig breytast en ekki má nota aðra sülutegund eða aðferð).</li> <li>Viðeigandi rannsóknir til fullgildingar eða endurfullgildingar hafa farið fram í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur.</li> <li>Niðurstöður úr fullgildingu aðferðar skulu sýna að nýja prófunaraðferðin sé a.m.k. jafngóð þeirri fyrri.</li> <li>Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt.</li> <li>Prófunaraðferðin gildir ekki um líffræðilega virkt efni eða líffræðilegt hjálparefni í lyfinu.</li> </ol>		
39.	Breyting á eða viðbót við greypingu, upphleypingu eða aðrar merkingar (nema deilistrik) á töflum eða prentun á hylki, þ.m.t. að skipta um merkiblek eða bæta nýrri tegund merkibleks við	IA
Skilyrði:		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Gæðalýsingu varðandi lokasamþykkt fullunna lyfsins og geymsluþolsmörkin hefur ekki verið breytt (nema að því er varðar útlit lyfsins).</li> <li>Ný tegund bleks verður að vera í samræmi við viðeigandi lyfjalöggjöf.</li> </ol>		

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund	
40.	Breyting á stærð og lögun taflna eða hylkja og endaþarms- eða skeiðarstíla án breytinga á eigindlegri eða meginlegri samsetningu og meðalmassa		
a)	Sýrupolin lyfjaform, lyf með breyttan losunarhraða eða forðalyf og töflur með deilistriki	Skilyrði: 1, 2 (Sjá hér á eftir)	IB
b)	Allar aðrar töflur og hylki og endaþarms- eða skeiðarstílar	Skilyrði: 1, 2	IA
Skilyrði:			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Leysnihraði nýrrar samsetningar lyfsins er sambærilegur og hjá eldri gerð lyfsins. Þegar um er að ræða náttúrulyf og ekki er unnt að prófa leysni þess skal sundrunartími nýja lyfsins vera sambærilegur við sundrunartíma eldra lyfsins.</li> <li>Gæðalýsingum varðandi lokasamþykkt lyfsins og geymsluþolsmörkin hefur ekki verið breytt (nema að því er varðar stærðarmál).</li> </ol>			
41.	Breyting á pakkningastærð fullunna lyfsins		
a)	Breyting á einingafjölda (t.d. töflum, lykjum o.s.frv.) í pakkningu		
1.	Breytingar innan gildandi, samþykktar marka fyrir pakkningastærðir	Skilyrði: 1, 2 (Sjá hér á eftir)	IA
2.	Breytingar sem ná út fyrir gildandi, samþykkt mörk fyrir pakkningastærðir	Skilyrði: 1, 2	IB
b)	Breyting á þyngd/rúmmáli áfyllinga fjölskammtalyfja sem eru ekki stungu- eða innrennslislyf	Skilyrði: 1, 2	IB
Skilyrði:			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Nýja pakkningastærðin skal vera í samræmi við skammta og lyfjagjöf og lengd meðferðar samkvæmt samþykktri samantekt á eiginleikum lyfsins.</li> <li>Efni í innri umbúðum er það sama og áður.</li> </ol>			
42.	Breyting á:		
a)	geymsluþoli fullunna lyfsins		
1.	í söluumbúðum	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir)	IB
2.	eftir opnun	Skilyrði: 1, 2	IB
3.	eftir þynningu eða endurupplausn	Skilyrði: 1, 2	IB
b)	geymsluþoli fullunna lyfsins eða þynnta/enduruppleysta lyfsins	Skilyrði: 1, 2, 4	IB
Skilyrði:			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Gerðar hafa verið stöðugleikarannsóknir í samræmi við gildandi, samþykktar aðferðarlýsingu. Rannsóknirnar verða að sýna að enn er fylgt umsömdum, viðeigandi gæðalýsingum.</li> <li>Breytingin er hvorki afleiðing óvæntra atburða, sem eiga sér stað við framleiðsluna, né til komin vegna vandkvæða með stöðugleikann.</li> <li>Geymsluþol er í mesta lagi fimm ár.</li> <li>Lyfið er ekki líffræðilegt lyf.</li> </ol>			

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
43.	Bætt er við, skipt út eða sleppt mælibúnaði eða búnaði til lyfjagjafar sem er ekki óaðskiljanlegur hluti innri umbúða (að undanskildum úðabelgjum fyrir innúðaskammtara)	
a)	Lyf sem ætluð eru mönnum	
1.	Bætt við eða skipt út	Skilyrði: 1, 2 (Sjá hér á eftir)
2.	Sleppt	Skilyrði: 3
b)	Dýralyf	Skilyrði: 1, 2
Skilyrði:		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fyrirhugaður mælibúnaður verður að gefa nákvæmlega þann skammt viðkomandi lyfs sem tilskilinn er samkvæmt samþykktum skömmtum og lyfjagjöf og skulu niðurstöður úr rannsóknum þar að lútandi liggja fyrir.</li> <li>2. Nýi búnaðurinn er samhæður lyfinu.</li> <li>3. Enn er hægt að gefa lyfið af nákvæmni.</li> </ol>		
44.	Breyting á gæðalýsingu fyrir mælibúnað eða búnað til lyfjagjafar fyrir dýralyf	
a)	Strangari viðmiðunarmörk í gæðalýsingu	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir)
		Skilyrði: 2, 3
b)	Nýrri prófunarfæribreytu bætt við	Skilyrði: 2, 4
Skilyrði:		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Breytingin er ekki afleiðing af skuldbindingum, sem gengist var undir við eldra mat (t.d. við málsmeðferð vegna umsóknar um markaðsleyfi eða málsmeðferð vegna breytingar af tegund II), um að endurskoða viðmiðunarmörk í gæðalýsingu.</li> <li>2. Breytingin er ekki afleiðing óvæntra atburða sem eiga sér stað við framleiðsluna.</li> <li>3. Allar breytingar skulu vera innan gildandi, samþyktra viðmiðunarmarka.</li> <li>4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt.</li> </ol>		
45.	Breyting á aðferð við prófun mælibúnaðar eða búnaðar til lyfjagjafar fyrir dýralyf	
a)	Minni háttar breyting á samþyktri prófunaraðferð	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir)
b)	Aðrar breytingar á prófunaraðferð, þ.m.t. að skipta út samþyktri prófunaraðferð fyrir nýja prófunaraðferð	Skilyrði: 2, 3, 4
Skilyrði:		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sýnt hefur verið fram á að nýja eða uppfærða prófunaraðferðin sé a.m.k. jafngóð þeirri fyrri.</li> <li>2. Viðeigandi rannsóknir til fullgildingar eða endurfullgildingar hafa farið fram í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur.</li> <li>3. Niðurstöður úr fullgildingu prófunaraðferðar skulu sýna að nýja prófunaraðferðin sé a.m.k. jafngóð þeirri fyrri.</li> <li>4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt.</li> </ol>		

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal	Tegund
46. Breyting á samantekt á eiginleikum lyfs, sem er í meginatriðum eins og lyf sem hefur þegar verið leyft, í kjölfar ákvörðunar framkvæmdastjórnarinnar um málsskot vegna upprunalega lyfsins í samræmi við 30. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða 34. gr. tilskipunar 2001/82/EB	IB
Skilyrði: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Fyrirhuguð samantekt á eiginleikum lyfsins er nákvæmlega eins, að því er varðar þá kafla sem um er að ræða, og samantektin sem fylgir sem viðauki við ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar um málsskotsmeðferð fyrir upprunalega lyfið.</li><li>2. Umsóknin er lögð fram innan 90 daga frá birtingu ákvörðunar framkvæmdastjórnarinnar.</li></ol>	

## II. VIÐAUKI

**BREYTING Á MARKADSLEYFI SEM LEIÐIR TIL UMSÓKNAR UM RÝMKUN EINS OG UM GETUR Í 2. GR.**

Litið er á eftirfarandi breytingar sem umsókn um „rýmkun“ eins og um getur í 2. gr.

Samþykki lögbærra yfirvalda þarf fyrir rýmkun eða breytingu á gildandi markaðsleyfi.

Heiti lyfsins verður hið sama í „rýmkaða“ markaðsleyfinu og í gildandi markaðsleyfi fyrir lyfið.

Framkvæmdastjórnin skal semja nákvæmar viðmiðunarreglur, í samráði við aðildarríkin, Lyfjamálastofnunina og hagsmunaaðila, um skjölin sem leggja þarf fram.

**Breytingar sem útheimta umsókn um rýmkun**1. *Breytingar á virku efni eða efnum:*

- i) virku efni eða efnum er skipt út fyrir salt, estraflókasamband eða afleiðu af öðrum toga (með sama lækningarlega hluta) ef ekki er marktækur munur á eiginleikum sem varða verkun eða öryggi,
- ii) virku efni er skipt út fyrir annað myndbrigði eða blöndu annarra myndbrigða, eða blöndu myndbrigða er skipt út fyrir hreint myndbrigði (t.d. er ein handhverfa sett í stað jafnrar blöndu tveggja handhverfa (racemate) ef ekki er marktækur munur á eiginleikum sem varða verkun eða öryggi,
- iii) líffræðilegu efni eða líftæknilegri afurð er skipt út fyrir annað efni með örlítið frábrugðinni sameindabyggingu. Breyting á ferjunni, sem er notuð til að framleiða mótetnavakann/upprunaefnið, þ.m.t. nýtt stofnfrumusafn af öðrum uppruna, ef ekki er marktækur munur á eiginleikum sem varða verkun eða öryggi,
- iv) nýr bindill eða tengiaðferð fyrir geislavirkt lyf,
- v) breyting á útráttarleysi eða hlutfalli jurtafylls á móti jurtafyllblöndu ef ekki er marktækur munur á eiginleikum sem varða verkun eða öryggi.

2. *Breytingar á styrkleika, lyfjaformi og lyfjagjafarleið:*

- i) breyting á aðgengi,
- ii) breyting á lyfjahvörfum, t.d. breyting á losunarhraða,
- iii) styrkleika eða virkni breytt eða nýjum styrkleika eða virkni bætt við,
- iv) lyfjaformi breytt eða nýju bætt við,
- v) íkomuleið breytt eða nýrri bætt við <sup>(1)</sup>.

3. *Aðrar breytingar sem varða sérstaklega dýrallyf fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis:* skipt um markdýrategund eða nýrri bætt við.

---

<sup>(1)</sup> Þegar um er að ræða stungu- eða innrennslislyf er nauðsynlegt að greina á milli gjafar í slagæð, bláæð, vöðva, undir húð eða annarra íkomuleiða. Þegar alifuglum er gefið bóluefni telst það jafngilt hvort lyfið er gefið með innöndun, inntöku eða í augu (úði).