

## REGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR (EB) nr. 1234/2008

2010/EES/21/11

frá 24. nóvember 2008

## um umfjöllun um breytingar á skilmálum markaðsleyfa fyrir mannalyfjum og dýralyfjum (\*)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUBANDALAGANNA HEFUR,

með hliðsjón af stofnsáttmála Evrópubandalagsins,

með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/82/EB frá 6. nóvember 2001 um Bandalagsreglur um dýralyf (<sup>1</sup>), einkum 1. mgr. 39. gr.,með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB frá 6. nóvember 2001 um Bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum (<sup>2</sup>), einkum 1. mgr. 35. gr.,með hliðsjón af reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004 frá 31. mars 2004 um málsmeðferð Bandalagsins við veitingu leyfa fyrir lyfjum sem ætluð eru mönnum og dýrum og eftirlit með þeim og um stofnun Lyfjamálastofnunar Evrópu (<sup>3</sup>), einkum 4. mgr. 16. gr. og 6. mgr. 41. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

1) Í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1084/2003 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 (<sup>4</sup>) og reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1085/2003 frá 3. júní 2003 um athugun á breytingum á skilmálum markaðsleyfa fyrir lyfjum sem ætluð eru mönnum og dýralyfjum sem falla undir reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2309/93 (<sup>5</sup>) er mælt fyrir um lagaramma Bandalagsins utan um breytingar á skilmálum markaðsleyfa. Í ljósi fenginnar reynslu af beitingu þessara tveggja reglugerða er rétt að endurskoða þær til að gera lagarammann einfaldari, skýrari og sveigjanlegri en tryggja um leið að lýðheilsa og dýraheilbrigði njóti jafnmikillar verndar og áður.

2) Því ber að aðlaga þær málsmeðferðir sem mælt er fyrir um í reglugerðum (EB) nr. 1084/2003 og (EB)

nr. 1085/2003 án þess þó að víkja frá þeim almennu meginreglum sem málsmeðferðirnar byggjast á. Af ástæðum er varða meðalhóf er því rétt að smáskammtalyf og hefðbundin jurtaf, sem ekki hefur verið veitt markaðsleyfi fyrir en falla undir einfaldaða skráningarmeðferð, verði áfram utan gildissviðs reglugerðarinnar.

3) Breytingar, sem varða lyf, má setja í mismunandi flokka eftir áhættunni fyrir lýðheilsu eða dýraheilbrigði og eftir áhrifum breytinganna á gæði, öryggi og verkun viðkomandi lyfja. Því ber að mæla fyrir um skilgreiningar fyrir hvern þessara flokka. Til að gera flokkunina fyrirsjáanlegri skal setja viðmiðunarreglur, sem varða einstök atriði mismunandi flokka breytinga, og uppfæra þær reglulega með hliðsjón af framförum í vísindum og tækni, einkum með tilliti til þróunar í alþjóðlegri samhefingu. Einnig skal fá Lyfjastofnun [áður Lyfjamálastofnun] Evrópu (hér á eftir nefnd Lyfjastofnun Evrópu) og aðildarríkjunum heimild til að veita ráðleggingar um flokkun ófyrirséðra breytinga.

4) Rétt er að gera skýra grein fyrir því að tilteknar breytingar, sem mestar líkur eru á að hafi áhrif á gæði, öryggi eða verkun lyfja, útheimta heildstætt, vísindalegt mat á sama hátt og þegar nýjar umsóknir um markaðsleyfi eru metnar.

5) Til að draga enn frekar úr heildarfjölda málsmeðferða vegna breytinga og til að gera lögbærum yfirvöldum kleift að einbeita sér að þeim breytingum sem hafa óyggjandi áhrif á gæði, öryggi eða verkun skal innleiða kerfi fyrir árlega skýrslugjöf um tilteknar minni háttar breytingar. Ekki skal krefjast fyrirframsamþykkis fyrir slíkum breytingum og tilkynna skal um þær innan 12 mánaða frá því að þær koma til framkvæmdar. Minni háttar breytingar af öðrum toga, sem nauðsynlegt er að skýra strax frá til að hægt sé að hafa samfellt eftirlit með viðkomandi lyfi, skulu þó ekki falla undir kerfið fyrir árlega skýrslugjöf.

(\*) Þessi EB-gerð birtist í Stjútíð. ESB L 334, 12.12.2008, bls. 7. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 128/2009 frá 4. desember 2009 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, sjá EES-viðbætur við Stjórnartíðindi Evrópusambandsins nr. 12, 11.3.2010, bls. 15.

(<sup>1</sup>) Stjútíð.EB L 311, 28.11.2001, bls. 1.

(<sup>2</sup>) Stjútíð.EB L 311, 28.11.2001, bls. 67.

(<sup>3</sup>) Stjútíð.ESB L 136, 30.4.2004, bls. 1.

(<sup>4</sup>) Stjútíð.ESB L 159, 27.6.2003, bls. 1.

(<sup>5</sup>) Stjútíð.ESB L 159, 27.6.2003, bls. 24.

- 6) Leggja skal inn sérumsókn fyrir hverja breytingu. Þó skal vera heimilt að samflokka breytingar í ákveðnum tilvikum til að auðvelda umfjöllun um breytingarnar og minnka umsýsluálagið. Aðeins skal heimilt að samflokka breytingar á skilmálum margra markaðsleyfa frá sama markaðsleyfishafa ef nákvæmlega sami flokkur breytinga hefur áhrif á öll markaðsleyfin sem um er að ræða.
- 7) Til að komast hjá tvíverknaði við mat á breytingum á skilmálum margra markaðsleyfa skal innleiða málsmeðferð með verkaskiptingu sem felur í sér að úr hópi lögbærra yfirvalda aðildarríkjanna og Lyfjastofnunar Evrópu er valið eitt yfirvald sem fjallar um breytinguna fyrir hönd annarra hlutaðeigandi yfirvalda.
- 8) Til að auka samvinnu milli aðildarríkjanna og gera kleift að leysa ágreining um mat á ákveðnum breytingum skal setja ákvæði sem endurspeglar ákvæðin sem mælt var fyrir um í tilskipun 2001/82/EB og tilskipun 2001/83/EB að því er varðar hlutverk samræmingarhópanna sem komið var á fót skv. 31. gr. tilskipunar 2001/82/EB og 27. gr. tilskipunar 2001/83/EB.
- 9) Í þessari reglugerð skal gera skýra grein fyrir því hvenær markaðsleyfishafi má hrinda tiltekinni breytingu í framkvæmd þar eð slík skýring er nauðsynleg fyrir rekstraraðila.
- 10) Kveða skal á um aðlögunartímabil til að gefa öllum hagsmunaaðilum tíma til að laga sig að nýja lagarammanum, einkum yfirvöldum aðildarríkjanna og lyfjaiðnaðinum.
- 11) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari reglugerð, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um mannalyf og fastanefndarinnar um dýralyf.

## SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

## I. KAFLI

## ALMENN ÁKVÆÐI

## 1. gr.

## Efni og gildissvið

- 1) Í þessari reglugerð er mælt fyrir um ákvæði sem varða

umfjöllun um breytingar á skilmálum eftirfarandi markaðsleyfa fyrir mannalyfjum og dýralyfjum:

- a) markaðsleyfa sem voru veitt í samræmi við tilskipun ráðsins 87/22/EBE<sup>(1)</sup>, 32. og 33. gr. tilskipunar 2001/82/EB, 28. og 29. gr. tilskipunar 2001/83/EB og reglugerð (EB) nr. 726/2004,
- b) markaðsleyfa sem voru veitt í framhaldi af málskoti, eins og kveðið er á um í 36., 37. og 38. gr. tilskipunar 2001/82/EB eða 32., 33. og 34. gr. tilskipunar 2001/83/EB, sem hefur leitt til fullkominnar samhæfingar.
- 2) Reglugerð þessi gildir ekki um framsal á markaðsleyfi frá einum markaðsleyfishafa (hér á eftir nefndur leyfishafi) til annars.
- 3) Ákvæði II. kafla gilda einungis um breytingar á skilmálum markaðsleyfa sem veitt eru í samræmi við tilskipun 87/22/EBE, 4. kafla tilskipunar 2001/82/EB eða 4. kafla tilskipunar 2001/83/EB.
- 4) Ákvæði III. kafla gilda einungis um breytingar á skilmálum markaðsleyfa sem veitt eru í samræmi við reglugerð (EB) nr. 726/2004 (hér á eftir nefnd miðlæg markaðsleyfi).

## 2. gr.

## Skilgreiningar

Í þessari reglugerð er merking eftirfarandi hugtaka sem hér segir:

- 1) „breyting á skilmálum markaðsleyfis“ eða „breyting“: breyting á efni upplýsinga og skjala sem um getur:
- a) þegar um er að ræða dýralyf, í 12. gr. (3. mgr.), 13. gr., 13. gr. a, 13. gr. b, 13. gr. c, 13. gr. d og 14. gr. tilskipunar 2001/82/EB og í I. viðauka við hana og í 2. mgr. 31. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004,
- b) þegar um er að ræða mannalyf, í 8. gr., (3. mgr.), 9. gr., 10. gr., 10. gr. a, 10. gr. b, 10. gr. c og 11. gr. tilskipunar 2001/83/EB og í I. viðauka við hana, 2. mgr. 6. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004, a-lið 1. mgr. 7. gr. og 1. mgr. 34. gr. reglugerðar Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1901/2006<sup>(2)</sup> og í 7. gr. og 1. mgr. 14. gr. reglugerðar Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1394/2007<sup>(3)</sup>,

(<sup>1</sup>) Stjútíð. EB L 15, 17.1.1987, bls. 38.

(<sup>2</sup>) Stjútíð. ESB L 378, 27.12.2006, bls. 1.

(<sup>3</sup>) Stjútíð. ESB L 324, 10.12.2007, bls. 121.

- 2) „minni háttar breyting af tegund IA“: breyting sem hefur aðeins óveruleg eða engin áhrif á gæði, öryggi eða verkun viðkomandi lyfs,
- 3) „meiri háttar breyting af tegund II“: breyting sem er ekki grundvallarbreyting á markaðsleyfi og getur haft marktæk áhrif á gæði, öryggi eða verkun viðkomandi lyfs,
- 4) „grundvallarbreyting á markaðsleyfi“ (e. extension of a marketing authorisation) eða „grundvallarbreyting“: breyting sem er tilgreind í I. viðauka og uppfyllir skilyrðin sem mælt er fyrir um þar,
- 5) „minni háttar breyting af tegund IB“: breyting sem er hvorki minni háttar breyting af tegund IA né meiri háttar breyting af tegund II eða grundvallarbreyting,
- 6) „hlutaðeigandi aðildarríki“: aðildarríki þar sem lögbært yfirvald hefur veitt markaðsleyfi fyrir viðkomandi lyfi,
- 7) „viðeigandi yfirvald“:
- a) lögbært yfirvald hvers hlutaðeigandi aðildarríkis,
- b) Lyfjastofnun Evrópu þegar um er að ræða miðlæg markaðsleyfi,
- 8) „aðkallandi takmörkun af öryggisástæðum“: bráðabirgðabreyting á lyfjaupplýsingum vegna nýrra upplýsinga er skipta máli fyrir örugga notkun lyfsins og varða einkum eitt eða fleiri eftirfarandi atriða í samantektinni á eiginleikum lyfsins: ábendingar, skammta, frábendingar, varnaðarorð, tegund markdýrs og biðtíma til afurðanýtingar.

3. gr.

### Flokkun breytinga

- 1) Flokkunin, sem mælt er fyrir um í II. viðauka, gildir um allar breytingar sem eru ekki grundvallarbreytingar.
- 2) Ef breyting er ekki grundvallarbreyting og ef ekki hefur verið hægt að flokka hana ótvírætt með því að beita reglunum sem kveðið er á um í þessari reglugerð, að teknu tilliti til viðmiðunarreglnanna sem um getur í a-lið 1. mgr. 4. gr. og, ef

við á, að teknu tilliti til ráðlegginga sem eru veittar skv. 5. gr., skal hún sjálfkrafa teljast minni háttar breyting af tegund IB.

3) Þrátt fyrir 2. mgr. skal breyting, sem er ekki grundvallarbreyting og sem ekki hefur verið hægt að flokka ótvírætt með því að beita reglunum sem kveðið er á um í þessari reglugerð, teljast meiri háttar breyting af tegund II í eftirfarandi tilvikum:

- a) að beiðni leyfishafa þegar hann leggur fram umsókn um breytingu,
- b) ef lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins, sem um getur í 32. gr. tilskipunar 2001/82/EB og 28. gr. tilskipunar 2001/83/EB (hér á eftir nefnt tilvísunaraðildarríkið), kemst, í samráði við önnur hlutaðeigandi aðildarríki eða, þegar um er að ræða miðlægt markaðsleyfi, í samráði við Lyfjastofnun Evrópu, að þeirri niðurstöðu, að loknu mati á gildi tilkynningar í samræmi við 1. mgr. 9. gr. eða 1. mgr. 15. gr. og að teknu tilliti til ráðlegginga sem eru veittar skv. 5. gr., að breytingin geti haft marktæk áhrif á gæði, öryggi eða verkun viðkomandi lyfs.

4. gr.

### Viðmiðunarreglur

1) Framkvæmdastjórnin skal, að höfðu samráði við aðildarríkin, Lyfjastofnun Evrópu og hagsmunaaðila, semja:

- a) viðmiðunarreglur um einstök atriði hinna ýmsu flokka breytinga,
- b) viðmiðunarreglur um framkvæmd málsmeðferðanna, sem mælt er fyrir um í II., III. og IV. kafla þessarar reglugerðar, og um skjöl sem leggja skal fram í tengslum við þessar málsmeðferðir.

2) Samningu viðmiðunarreglnanna, sem um getur í a-lið 1. mgr., skal lokið eigi síðar en daginn sem um getur í annari undirgrein 28. gr. og þær skulu uppfærðar reglulega, að teknu tilliti til ráðlegginga, sem eru veittar í samræmi við 5. gr., og að teknu tilliti til framfara í vísindum og tækni.

## 5. gr.

**Ráðleggingar um ófyrirséðar breytingar**

1) Leyfishafi eða lögbært yfirvald aðildarríkis getur óskað eftir því, áður en umsókn um breytingu er lögð fram eða tekin til umfjöllunar og ef ekki er kveðið á um flokkun hennar í þessari reglugerð, að samræmingarhópurinn, sem um getur í 31. gr. tilskipunar 2001/82/EB eða í 27. gr. tilskipunar 2001/83/EB (hér á eftir nefndur samræmingarhópurinn), eða Lyfjastofnun Evrópu ef um er að ræða breytingu á miðlægu markaðsleyfi, ráðleggi um flokkun breytingarinnar.

Ráðleggingarnar, sem um getur í fyrstu undirgrein, skulu vera í samræmi við viðmiðunarreglurnar sem um getur í a-lið 1. mgr. 4. gr. Þær skulu veittar innan 45 daga frá viðtöku beiðninnar og sendar leyfishafa, Lyfjastofnun Evrópu og lögbærum yfirvöldum allra aðildarríkjana.

2) Lyfjastofnun Evrópu og samræmingarhóparnir tveir, sem um getur í 1. mgr., skulu vinna saman til að tryggja samfellu í ráðleggingum, sem eru veittar í samræmi við þá málsgrein, og birta þessar ráðleggingar eftir að allar upplýsingar, sem viðskiptaleynd hvílir á, hafa verið felldar brott.

## 6. gr.

**Breytingar sem leiða til endurskoðunar á lyfjaupplýsingum**

Ef breyting leiðir til endurskoðunar á samantektinni á eiginleikum lyfsins, merkingum eða fylgiseðli telst sú endurskoðun hluti af breytingunni.

## 7. gr.

**Samflokkun breytinga**

1) Ef samtímis er tilkynnt eða sótt um margar breytingar skal leggja fram sérstaka tilkynningu eða umsókn, eins og mælt er fyrir um í II., III. og IV. kafla, fyrir hverja breytingu.

2) Þrátt fyrir 1. mgr. gildir eftirfarandi:

a) ef sömu minni háttar breytingar af tegund IA á skilmálum eins eða fleiri markaðsleyfa sama leyfishafa eru tilkynntar á sama tíma til sama viðeigandi yfirvalds mega allar þessar breytingar falla undir eina tilkynningu eins og um getur í 8. og 14. gr.,

b) ef lagðar eru fram margar umsóknir á sama tíma um breytingar á skilmálum sama markaðsleyfis má leggja þær allar fram í einu lagi, að því tilskildu að viðkomandi breytingar falli undir eitt tilvikanna sem eru tilgreind í III. viðauka eða, ef þau falla ekki undir eitt þessara tilvika, að því tilskildu að lögbært yfirvald tilvísunar aðildarríkisins samþykki, í samráði við önnur hlutadeigandi aðildarríki eða, ef um er að ræða miðlægt markaðsleyfi, í samráði við Lyfjastofnun Evrópu, að fella þessar breytingar undir sömu málsmeðferðina.

Framlagningin, sem um getur í b-lið fyrstu undirgreinar, skal vera sem hér segir:

— ein tilkynning eins og um getur í 9. og 15. gr. ef a.m.k. ein breytinganna er minni háttar breyting af tegund IB og allar breytingarnar eru minni háttar breytingar,

— ein umsókn eins og um getur í 10. og 16. gr. ef a.m.k. ein breytinganna er meiri háttar breyting af tegund II og engin breytinganna er grundvallarbreyting,

— ein umsókn eins og um getur í 19. gr. ef a.m.k. ein breytinganna er grundvallarbreyting.

## II. KAFLI

**BREYTINGAR Á MARKAÐSLEYFUM SEM HAFU VERIÐ VEITT Í SAMRÆMI VIÐ TILSKIPUN 87/22/EBE, 4. KAFLA TILSKIPUNAR 2001/82/EB EÐA 4. KAFLA TILSKIPUNAR 2001/83/EB**

## 8. gr.

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

1) Ef gerð er minni háttar breyting af tegund IA skal leyfishafi senda öllum viðeigandi yfirvöldum tilkynningu samtímis með upplýsingunum sem eru tilgreindar í IV. viðauka. Þessi tilkynning skal lögð fram innan 12 mánaða frá því að breytingin kemur til framkvæmdar.

Tilkynningin skal þó lögð fram þegar í stað eftir að breytingin kemur til framkvæmdar ef um er að ræða minni háttar breytingar sem útheimta tafarlausa tilkynningu til að hægt sé að hafa samfellt eftirlit með viðkomandi lyfi.

2) Gera skal ráðstafanirnar, sem um getur í 11. gr., innan 30 daga frá viðtöku tilkynningarinnar.

9. gr.

### Málsmeðferð við tilkynningu um minni háttar breytingar af tegund IB

1) Leyfishafi skal senda öllum viðeigandi yfirvöldum tilkynningu samtímis með upplýsingunum sem eru tilgreindar í IV. viðauka.

Uppfylli tilkynningin kröfurnar sem er mælt fyrir um í fyrstu undirgrein skal lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins staðfesta viðtöku gildrar tilkynningar, að höfðu samráði við önnur hlutaðeigandi aðildarríki.

2) Hafi lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins ekki sent leyfishafa neikvætt álit innan 30 daga frá því að viðtaka gildrar tilkynningar var staðfest skal litið svo á að öll viðeigandi yfirvöld hafi samþykkt tilkynninguna.

Samþykki lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins tilkynninguna skal gripið til ráðstafana sem kveðið er á um í 11. gr.

3) Ef það er álit lögbærs yfirvalds tilvísunaraðildarríkisins að ekki sé hægt að samþykkja tilkynninguna skal yfirvaldið tilkynna öðrum viðeigandi yfirvöldum og leyfishafa um það og tilgreina ástæðurnar sem neikvæða álitid byggist á.

Leyfishafa er heimilt, innan 30 daga frá viðtöku neikvæðs álits, að leggja breytta tilkynningu fyrir öll viðeigandi yfirvöld þar sem tekið er tilhlýðilegt tillit til ástæðnanna sem voru tilgreindar í álitinu.

Ef leyfishafi breytir ekki tilkynningunni í samræmi við aðra undirgrein skal litið svo á að öll viðeigandi yfirvöld hafi hafnað tilkynningunni og skal þá gripið til ráðstafana sem kveðið er á um í 11. gr.

4) Þegar breytt tilkynning hefur verið lögð fram skal lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins meta hana innan 30 daga frá viðtöku hennar og skal þá gripið til ráðstafana sem kveðið er á um í 11. gr.

10. gr.

### Málsmeðferð sem er undanfari samþykkis fyrir meiri háttar breytingum af tegund II

1) Leyfishafi skal senda öllum viðeigandi yfirvöldum umsókn samtímis með upplýsingunum sem eru tilgreindar í IV. viðauka.

Uppfylli umsóknin kröfurnar sem er mælt fyrir um í fyrstu undirgrein skal lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins staðfesta viðtöku gildrar umsóknar og tilkynna öðrum viðeigandi yfirvöldum og leyfishafa að málsmeðferð hefjist frá og með staðfestingardegi.

2) Innan 60 daga frá því að viðtaka gildrar umsóknar er staðfest skal lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins undirbúa matsskýrslu og ákvörðun um umsóknina sem skal komið á framfæri við önnur viðeigandi yfirvöld.

Lögbæru yfirvaldi tilvísunaraðildarríkisins er heimilt að stytta frestinn, sem um getur í fyrstu undirgrein, ef málið er brýnt, eða lengja hann í 90 daga þegar um er að ræða breytingar sem eru tilgreindar í 1. hluta V. viðauka.

Fresturinn, sem um getur í fyrstu undirgrein, skal vera 90 dagar þegar um er að ræða breytingar sem eru tilgreindar í 2. hluta V. viðauka.

3) Lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins getur óskað eftir því, innan frestsins sem um getur í 2. mgr., að leyfishafi veiti viðbótarupplýsingar innan frests sem þetta lögbæra yfirvald setur. Þegar svo háttar til:

a) skal lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins tilkynna öðrum hlutaðeigandi, lögbærum yfirvöldum um beiðni sína um viðbótarupplýsingar,

b) skal málsmeðferðin stöðvuð þar til viðbótarupplýsingarnar hafa verið veittar,

c) er lögbæru yfirvaldi tilvísunaraðildarríkisins heimilt að framlengja frestinn sem um getur í 2. mgr.

4) Með fyrirvara um 13. gr. og innan 30 daga frá viðtöku ákvörðunarinnar og matsskýrslunnar, sem um getur í 2. mgr., skulu viðeigandi yfirvöld viðurkenna ákvörðunina og tilkynna lögbæru yfirvaldi tilvísunaraðildarríkisins þar um.

Hafi viðeigandi yfirvald ekki lýst yfir ágreiningi í samræmi við 13. gr. innan frestsins sem um getur í fyrstu undirgrein skal litið svo á að þetta viðeigandi yfirvald hafi viðurkennt ákvörðunina.

5) Hafi öll viðeigandi yfirvöld viðurkennt ákvörðunina, sem um getur í 2. mgr., í samræmi við 4. mgr. skal gripið til ráðstafana sem um getur í 11. gr.

#### 11. gr.

#### Ráðstafanir til að ljúka málsmeðferð skv. 8.–10. gr.

1) Þegar vísað er til þessarar greinar skal lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins gera eftirfarandi ráðstafanir:

- a) tilkynna öðrum viðeigandi yfirvöldum og leyfishafa hvort breytingin hafi verið samþykkt eða henni hafnað,
- b) ef breytingunni hefur verið hafnað skal yfirvaldið tilkynna öðrum viðeigandi yfirvöldum og leyfishafa af hvaða ástæðum henni var hafnað,
- c) tilkynna öðrum viðeigandi yfirvöldum og leyfishafa hvort breytingin útheimti breytingar á ákvörðuninni um veitingu markaðsleyfisins.

2) Ef vísað er til þessarar greinar skal hvert viðeigandi yfirvald, ef þörf krefur og innan frestsins sem mælt er fyrir um í 1. mgr. 23. gr., breyta ákvörðuninni um veitingu markaðsleyfisins í samræmi við samþykktu breytinguna.

#### 12. gr.

#### Inflúensubóluefni fyrir menn

1) Þrátt fyrir 10. gr. gildir málsmeðferðin, sem mælt er fyrir um í 2.–6. gr., um umfjöllun um breytingar sem varða breytingar á virku efni vegna árlegrar uppfærslu á inflúensubóluefni fyrir menn.

2) Leyfishafi skal senda öllum viðeigandi yfirvöldum umsókn samtímis með upplýsingunum sem eru tilgreindar í IV. viðauka.

Uppfylli umsóknin kröfurnar sem er mælt fyrir um í fyrstu undirgrein skal lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins staðfesta viðtöku gildrar umsóknar og tilkynna öðrum viðeigandi yfirvöldum og leyfishafa að málsmeðferð hefjist frá og með staðfestingardegi.

3) Innan 30 daga frá því að viðtaka gildrar umsóknar var staðfest skal lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins undirbúa

matsskýrslu og ákvörðun um umsóknina sem skal komið á framfæri við önnur viðeigandi yfirvöld.

4) Lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins getur óskað eftir viðbótarupplýsingum frá leyfishafa innan frestsins sem mælt er fyrir um í 3. mgr. Tilkynna skal öðrum viðeigandi yfirvöldum þar um.

5) Innan 12 daga frá viðtöku ákvörðunarinnar og matsskýrslunnar, sem um getur í 3. mgr., skulu viðeigandi yfirvöld viðurkenna ákvörðunina og tilkynna lögbæru yfirvaldi tilvísunaraðildarríkisins þar um.

6) Fari lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins þess á leit skal leyfishafi leggja klínísk gögn og gögn um stöðugleika lyfsins fyrir öll viðeigandi yfirvöld innan 12 daga frá lokum frestsins sem um getur í 5. mgr.

Lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins skal leggja mat á gögnin, sem um getur í fyrstu undirgrein, og semja drög að lokaákvörðun innan sjö daga frá viðtöku gagnanna. Önnur viðeigandi yfirvöld skulu viðurkenna þessa lokaákvörðun innan sjö daga frá viðtöku hennar og samþykka ákvörðun í samræmi við lokaákvörðunina.

#### 13. gr.

#### Samræmingarhópur og gerðardómur

1) Ef ekki er unnt að viðurkenna ákvörðun í samræmi við 4. mgr. 10. gr. eða samþykka álit í samræmi við b-lið 8. mgr. 20. gr. af ástæðum sem varða áhættu sem hugsanlega er alvarleg fyrir lýðheilsu, þegar um er að ræða mannalyf, eða af ástæðum sem varða áhættu sem hugsanlega er alvarleg fyrir heilbrigði manna eða dýra eða umhverfið, þegar um er að ræða dýralyf, skal viðeigandi yfirvald óska eftir því að ágreiningnum verði þegar í stað vísað til samræmingarhópsins.

Aðilinn, sem hefur uppi ágreining, skal rökstyðja afstöðu sína ítarlega fyrir öllum hlutaðeigandi aðildarríkjum og umsækjanda.

2) Um ágreininginn, sem um getur í 1. mgr., gilda 3., 4. og 5. mgr. 33. gr. tilskipunar 2001/82/EB eða 3., 4. og 5. mgr. 29. gr. tilskipunar 2001/83/EB.

## III. KAFLI

sem tekið er tilhlýðilegt tillit til ástæðnanna sem voru tilgreindar í álitinu.

**BREYTINGAR Á MIÐLÆGUM MARKADSLEYFUM***14. gr.***Málsmeðferð við tilkynningu um minni háttar breytingar af tegund IA**

1) Ef gerð er minni háttar breyting af tegund IA skal leyfishafi senda Lyfjastofnun Evrópu tilkynningu með upplýsingunum sem eru tilgreindar í IV. viðauka. Þessi tilkynning skal lögð fram innan 12 mánaða frá því að breytingin kemur til framkvæmdar.

Tilkynningin skal þó lögð fram þegar í stað eftir að breytingin kemur til framkvæmdar ef um er að ræða minni háttar breytingar sem útheimta tafarlausa tilkynningu til að hægt sé að hafa samfellt eftirlit með viðkomandi lyfi.

2) Gera skal ráðstafanirnar, sem um getur í 17. gr., innan 30 daga frá viðtöku tilkynningarinnar.

*15. gr.***Málsmeðferð við tilkynningu um minni háttar breytingar af tegund IB**

1) Leyfishafi skal senda Lyfjastofnun Evrópu tilkynningu með upplýsingunum sem eru tilgreindar í IV. viðauka.

Uppfylli tilkynningin kröfuna sem mælt er fyrir um í fyrstu undirgrein skal Lyfjastofnun Evrópu staðfesta viðtöku gildrar tilkynningar.

2) Hafi Lyfjastofnun Evrópu ekki sent leyfishafa neikvætt álit innan 30 daga frá því að viðtaka gildrar tilkynningar var staðfest skal lítið svo á að álit hennar sé jákvætt.

Ef álit Lyfjastofnunar Evrópu á tilkynningunni er jákvætt skal gripið til ráðstafana sem kveðið er á um í 17. gr.

3) Sé það álit Lyfjastofnunar Evrópu að ekki sé hægt að samþykkja tilkynninguna skal hún tilkynna leyfishafa um það og tilgreina ástæðurnar sem neikvæða álitnið byggist á.

Leyfishafa er heimilt, innan 30 daga frá viðtöku neikvæðs álits, að leggja breytta tilkynningu fyrir Lyfjastofnun Evrópu þar

Ef leyfishafi breytir ekki tilkynningunni í samræmi við aðra undirgrein skal lítið svo á að tilkynningunni hafi verið hafnað og skal þá gripið til ráðstafana sem kveðið er á um í 17. gr.

4) Þegar breytt tilkynning hefur verið lögð fram skal Lyfjastofnun Evrópu meta hana innan 30 daga frá viðtöku hennar og skal þá gripið til ráðstafana sem kveðið er á um í 17. gr.

*16. gr.***Málsmeðferð sem er undanfari samþykkis fyrir meiri háttar breytingum af tegund II**

1) Leyfishafi skal senda Lyfjastofnun Evrópu umsókn með upplýsingunum sem eru tilgreindar í IV. viðauka.

Uppfylli umsóknin kröfurnar sem er mælt fyrir um í fyrstu undirgrein skal Lyfjastofnun Evrópu staðfesta viðtöku gildrar umsóknar.

2) Lyfjastofnun Evrópu skal gefa út álit um gildu umsóknina, sem um getur í 1. mgr., innan 60 daga frá viðtöku hennar.

Lyfjastofnun Evrópu er heimilt að stytta frestinn, sem um getur í fyrstu undirgrein, ef málið er brýnt, eða lengja hann í 90 daga þegar um er að ræða breytingar sem eru tilgreindar í 1. hluta V. viðauka.

Fresturinn, sem um getur í fyrstu undirgrein, skal vera 90 dagar þegar um er að ræða breytingar sem eru tilgreindar í 2. hluta V. viðauka.

3) Lyfjastofnun Evrópu getur óskað eftir því, innan frestsins sem um getur í 2. mgr., að leyfishafi veiti viðbótarupplýsingar innan frests sem Lyfjastofnun Evrópu setur. Málsmeðferðin skal stöðvuð tímabundið þar til viðbótarupplýsingarnar hafa verið veittar. Þegar svo háttar til getur Lyfjastofnun Evrópu framlengt frestinn sem um getur í 2. mgr.

4) Um álitnið varðandi gildu umsóknina gilda 1. og 2. mgr. 9. gr. og 1. og 2. mgr. 34 gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004.

Innan 15 daga frá samþykki lokaálits um gildu umsóknina skal gripið til ráðstafana sem kveðið er á um í 17. gr.

*17. gr.***Ráðstafanir til að ljúka málsmeðferð skv. 14.–16. gr.**

1) Þegar vísað er til þessarar greinar skal Lyfjastofnun Evrópu gera eftirfarandi ráðstafanir:

- a) hún skal tilkynna leyfishafa og framkvæmdastjórninni hvort álit hennar á breytingunni sé jákvætt eða neikvætt,
- b) ef álit Lyfjastofnunar Evrópu á breytingunni er neikvætt skal hún tilkynna leyfishafa og framkvæmdastjórninni um ástæðurnar fyrir álitinu.
- c) hún skal tilkynna leyfishafa og framkvæmdastjórninni hvort breytingin útheimti breytingar á ákvörðuninni um veitingu markaðsleyfisins.

2) Ef vísað er til þessarar greinar og þörf krefur skal framkvæmdastjórnin, á grundvelli tillögu frá Lyfjastofnun Evrópu og innan frestsins sem mælt er fyrir um í 1. mgr. 23. gr., breyta ákvörðuninni um veitingu markaðsleyfis og uppfæra lyfjaskrá Bandalagsins, sem kveðið er á um í 1. mgr. 13. gr. og 1. mgr. 38. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004, í samræmi við það.

*18. gr.***Inflúensubóluefni fyrir menn**

1) Þrátt fyrir 16. gr. gildir málsmeðferðin, sem mælt er fyrir um í 2.–7. gr., um umfjöllun um breytingar sem varða breytingar á virku efni vegna árlegrar uppfærslu á inflúensubóluefni fyrir menn.

2) Leyfishafi skal leggja umsókn fyrir Lyfjastofnun Evrópu með upplýsingunum sem eru tilgreindar í IV. viðauka.

Uppfylli umsóknin kröfurnar sem er mælt fyrir um í fyrstu undirgrein skal Lyfjastofnun Evrópu staðfesta viðtöku gildrar umsóknar og tilkynna leyfishafa að málsmeðferð hefjist frá og með staðfestingardegi.

3) Innan 45 daga frá því að Lyfjastofnun Evrópu staðfestir viðtöku á gildri umsókn skal hún gefa álit sitt á umsókninni.

4) Lyfjastofnun Evrópu getur óskað eftir viðbótarupplýsingum frá leyfishafa innan frestsins sem mælt er fyrir um í 3. mgr.

5) Lyfjastofnun Evrópu skal þegar í stað senda álit sitt til framkvæmdastjórnarinnar.

Framkvæmdastjórnin skal, ef þörf krefur og á grundvelli þessa álits, samþykkja ákvörðun um breytinguna á skilmálum markaðsleyfisins og tilkynna leyfishafa þar um.

6) Ef óskað er eftir því skal leyfishafi leggja klínísk gögn og gögn um stöðugleika lyfsins fyrir Lyfjastofnun Evrópu innan 12 daga frá lokum frestsins sem um getur í 3. mgr.

Lyfjastofnun Evrópu skal leggja mat á gögnin, sem um getur í fyrstu undirgrein, og skila lokaáliti innan 10 daga frá viðtöku gagnanna. Lyfjastofnun Evrópu skal senda framkvæmdastjórninni og leyfishafa lokaálit sitt innan þriggja daga frá því að hún skilar lokaálitinu.

7) Framkvæmdastjórnin skal, ef þörf krefur og á grundvelli lokaálits Lyfjastofnunar Evrópu, breyta ákvörðuninni um veitingu markaðsleyfis og uppfæra lyfjaskrá Bandalagsins, sem kveðið er á um í 1. mgr. 13. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004, í samræmi við það.

## IV. KAFLI

## I. ÞÁTTUR

**Sérmálsmeðferð***19. gr.***Grundvallarbreytingar á markaðsleyfum**

1) Umsókn um grundvallarbreytingu á markaðsleyfi skal metin í samræmi við sömu málsmeðferð og upprunalega markaðsleyfið sem grundvallarbreytingin varðar.

2) Annaðhvort skal veita markaðsleyfi fyrir grundvallarbreytingu í samræmi við sömu málsmeðferð og við veitingu upprunalega markaðsleyfisins, sem grundvallarbreytingin varðar, eða fella grundvallarbreytinguna inn í upprunalega markaðsleyfið.

*20. gr.***Málsmeðferð með verkaskiptingu**

1. Þrátt fyrir 7. gr. (1. mgr.) og 9., 10., 15. og 16. gr. er leyfishafa markaðsleyfa heimilt að fylgja málsmeðferðinni sem mælt er fyrir um í 3.–9. mgr. þessarar greinar ef minni háttar breyting af tegund IB, meiri háttar breyting af tegund II eða flokkur breytinga í tilvikum samkvæmt b-lið 2. mgr. 7. gr., sem inniheldur ekki grundvallarbreytingu, varðar mörg slík markaðsleyfi í eigu sama leyfishafa.



2. Að því er varðar 3.–9. mgr. merkir „tilvísunaryfirvald“:

a) Lyfjastofnun Evrópu ef a.m.k. eitt markaðsleyfanna, sem um getur í 1. mgr., er miðlægt markaðsleyfi,

b) í öllum öðrum tilvikum, lögbært yfirvald hlutaðeigandi aðildarríkis sem samræmingarhópurinn hefur valið með hliðsjón af ráðleggingum leyfishafa.

3. Leyfishafi skal leggja umsókn fyrir öll viðeigandi yfirvöld sem inniheldur upplýsingarnar, sem eru tilgreindar í IV. viðauka, og tilgreina ráðlagt tilvísunaryfirvald.

Uppfylli umsóknin kröfurnar sem mælt er fyrir um í fyrstu undirgrein skal samræmingarhópurinn velja tilvísunaryfirvald og skal það tilvísunaryfirvald staðfesta viðtöku gildirar umsóknar.

Sé tilvísunaryfirvaldið, sem varð fyrir valinu, lögbært yfirvald aðildarríkis sem hefur ekki veitt markaðsleyfi fyrir öllum lyfjunum sem umsóknin tekur til er samræmingarhópunum heimilt að fara þess á leit við annað viðeigandi yfirvald að það aðstoði tilvísunaryfirvaldið við mat á umsókninni.

4. Tilvísunaryfirvaldið skal skila álitum um gildu umsóknina, sem um getur í 3. mgr., innan eins af eftirfarandi frestum:

a) innan 60 daga frá staðfestingu á viðtöku gildirar umsóknar þegar um er ræða minni háttar breytingar af tegund IB eða meiri háttar breytingar af tegund II,

b) innan 90 daga frá staðfestingu á viðtöku gildirar umsóknar þegar um er að ræða breytingar sem eru tilgreindar í 2. hluta V. viðauka.

5. Tilvísunaryfirvaldinu er heimilt að stytta frestinn sem um getur í a-lið 4. mgr., ef málið er brýnt, eða lengja hann í 90 daga þegar um er að ræða breytingar sem eru tilgreindar í 1. hluta V. viðauka.

6. Tilvísunaryfirvaldið getur óskað eftir því, innan frestsins sem um getur í 4. mgr., að leyfishafi veiti viðbótarupplýsingar innan frests sem tilvísunaryfirvaldið setur. Þegar svo háttar til:

a) skal tilvísunaryfirvaldið tilkynna öðrum viðeigandi yfirvöldum um beiðni sína um viðbótarupplýsingar,

b) skal málsmeðferðin stöðvuð þar til viðbótarupplýsingarnar hafa verið veittar,

c) er tilvísunaryfirvaldinu heimilt að framlengja frestinn sem um getur í a-lið 4. mgr.

7. Ef Lyfjastofnun Evrópu er tilvísunaryfirvaldið gilda 1., 2., og 3. mgr. 9. gr. og 1., 2. og 3. mgr. 34. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004 um álit varðandi gilda umsókn sem um getur í 4. mgr.

Ef álit varðandi gilda umsókn er jákvætt:

a) skal framkvæmdastjórnin, innan 30 daga frá viðtöku lokaálits og á grundvelli tillögu frá Lyfjastofnun Evrópu, breyta, ef þörf krefur, viðkomandi miðlægum markaðsleyfum og uppfæra lyfjaskrá Bandalagsins, sem kveðið er á um í 1. mgr. 13. gr. og 1. mgr. 38. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004, í samræmi við það,

b) skulu hlutaðeigandi aðildarríki, innan 30 daga frá viðtöku lokaálits frá Lyfjastofnun Evrópu, samþykkja lokaálitið, tilkynna Lyfjastofnun Evrópu um það og breyta, ef þörf krefur, viðkomandi markaðsleyfum í samræmi við það nema hafin sé málskotsmeðferð í samræmi við 35. gr. tilskipunar 2001/82/EB eða 31. gr. tilskipunar 2001/83/EB innan 30 daga frá viðtöku lokaálitsins.

8. Ef lögbært yfirvald aðildarríkis er tilvísunaryfirvaldið:

a) skal það senda álit sitt um gildu umsóknina til leyfishafa og allra viðeigandi yfirvalda,

b) skulu viðeigandi yfirvöld, með fyrirvara um 13. gr. og innan 30 daga frá viðtöku álitsins, samþykkja álitid, tilkynna tilvísunaryfirvaldinu um það og breyta viðkomandi markaðsleyfi í samræmi við það.

9. Hlutaðeigandi aðildarríki skulu, að beiðni tilvísunaryfirvaldsins, veita upplýsingar varðandi markaðsleyfin, sem breytingin hefur áhrif á, í því skyni að sannreyna gildi umsóknarinnar, og skila álitum á gildu umsókninni.

21. gr.

### Heimsfaraldur inflúensu í mönnum

1. Þrátt fyrir 12., 18. og 19. gr. er viðeigandi yfirvöldum eða, ef um er að ræða miðlæg markaðsleyfi, framkvæmdastjórninni heimilt, í undantekningartilvikum og tímabundið, að samþykkja breytingu á skilmálum markaðsleyfis fyrir bóluefni gegn inflúensu í mönnum þótt tiltekin óklínísk eða klínísk gögn vanti, ef Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin eða Bandalagið hefur staðfest á tilhlýðilegan hátt, innan ramma ákvörðunar Evrópuþingsins og ráðsins 2119/98/EB <sup>(1)</sup>, að yfir standi heimsfaraldur inflúensu í mönnum.

2. Ef breyting er samþykkt skv. 1. mgr. skal leyfishafi leggja fram óklínísku og klínísku gögnin, sem vantar, innan frests sem viðeigandi yfirvald setur.

22. gr.

### Aðkallandi takmarkanir af öryggisástæðum

1. Grípi leyfishafi að eigin frumkvæði til aðkallandi takmarkana af öryggisástæðum í áhættutilvikum sem varða lýðheilsu, þegar um er að ræða mannalyf, eða áhættutilvikum sem varða heilbrigði manna eða dýra eða umhverfið, þegar um er að ræða dýralyf, skal hann þegar í stað tilkynna það öllum viðeigandi yfirvöldum og einnig, ef um er að ræða miðlæg markaðsleyfi, framkvæmdastjórninni.

Hreyfi ekkert viðeigandi yfirvald eða, þegar um er að ræða miðlægt leyfi, framkvæmdastjórnin andmælum innan 24 klukkustunda frá viðtöku þessara upplýsinga skal litið svo á að þessar aðkallandi takmarkanir af öryggisástæðum hafi verið samþykktar.

2. Í áhættutilvikum sem varða lýðheilsu, þegar um er að ræða mannalyf, eða áhættutilvikum sem varða heilbrigði manna eða dýra eða umhverfið, þegar um er að ræða dýralyf, geta viðeigandi yfirvöld eða, ef um er að ræða miðlæg markaðsleyfi, framkvæmdastjórnin krafist þess að leyfishafi grípi til aðkallandi takmarkana af öryggisástæðum.

3. Ef leyfishafi grípur til aðkallandi takmörkunar af öryggisástæðum eða viðeigandi yfirvald eða framkvæmdastjórnin krefst þess af honum skal hann leggja fram samsvarandi umsókn um breytingu innan 15 daga frá innleiðingu takmörkunarinnar.

### 2. ÞÁTTUR

#### Breytingar á ákvörðun um veitingu markaðsleyfis og framkvæmd

23. gr.

#### Breytingar á ákvörðun um veitingu markaðsleyfis

I. Breyting á ákvörðun um veitingu markaðsleyfis, sem leiðir af málsmeðferð sem mælt er fyrir um í:

II. og III: kafla, skal framkvæmd:

a) innan 30 daga frá viðtöku upplýsinganna sem um getur í c-lið 1. mgr. 11. gr. og c-lið 1. mgr. 17. gr. ef viðkomandi breyting leiðir til sex mánaða framlengingar á frestinum, sem um getur í 1. og 2. mgr. 13. gr. reglugerðar ráðsins (EBE) nr. 1768/92 <sup>(2)</sup>, í samræmi við 36. gr. reglugerðar (EB) nr. 1901/2006,

b) innan tveggja mánaða frá viðtöku upplýsinganna sem um getur í c-lið 1. mgr. 11. gr. og c-lið 1. mgr. 17. gr. ef um er að ræða meiri háttar breytingar af tegund II og minni háttar breytingar af tegund IA sem útheimta ekki tafarlausa tilkynningu vegna samfellds eftirlits með viðkomandi lyfi,

c) innan sex mánaða frá viðtöku upplýsinganna, sem um getur í c-lið 1. mgr. 11. gr. og c-lið 1. mgr. 17. gr., í öllum öðrum tilvikum.

2. Leiði ein af málsmeðferðunum, sem mælt er fyrir um í II., III. og IV. kafla, til þess að ákvörðun um veitingu markaðsleyfis er breytt skal viðeigandi yfirvald eða, þegar um er að ræða miðlæg markaðsleyfi, framkvæmdastjórnin tilkynna leyfishafa þegar í stað um breyttu ákvörðunina.

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

<sup>(2)</sup> Stjtið. EB L 182, 2.7.1992, bls. 1.

24. gr.

### Framkvæmd breytinga

1. Heimilt er að hrinda minni háttar breytingu af tegund IA í framkvæmd hvenær sem er fyrir lok málsmeðferðanna sem mælt er fyrir um í 8. og 14. gr.

Ef tilkynningu, sem varðar eina eða fleiri minni háttar breytingar af tegund IA, er hafnað skal leyfishafi hætta beitingu viðkomandi breytingar eða breytinga um leið og honum berast upplýsingarnar sem um getur í a-lið 1. mgr. 11. gr. og a-lið 1. mgr. 17. gr.

2. Einungis er heimilt að framkvæma minni háttar breytingar af tegund IB í eftirfarandi tilvikum:

a) eftir að lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins hefur tilkynnt leyfishafa að það hafi samþykkt tilkynninguna skv. 9. gr. eða eftir að tilkynningin hefur talist samþykkt skv. 2. mgr. 9. gr.,

b) eftir að Lyfjastofnun Evrópu hefur tilkynnt leyfishafa að álit hennar, sem um getur í 15. gr., sé jákvætt eða eftir að álitnið hefur talist jákvætt skv. 2. mgr. 15. gr.,

c) eftir að tilvísunaryfirvaldið, sem um getur í 20. gr., hefur tilkynnt leyfishafa að álit þess sé jákvætt.

3. Einungis er heimilt að framkvæma meiri háttar breytingar af tegund II í eftirfarandi tilvikum:

a) þegar liðnir eru 30 dagar frá því að lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins hefur tilkynnt leyfishafa að það hafi samþykkt breytinguna skv. 10. gr., að uppfylltu því skilyrði að skjölin, sem eru nauðsynleg fyrir breytingu á markaðsleyfinu, hafi verið afhent hlutaðeigandi aðildarríkjum,

b) eftir að framkvæmdastjórnin hefur breytt ákvörðun um veitingu markaðsleyfis í samræmi við samþykktu breytinguna og tilkynnt leyfishafa þar um,

c) þegar liðnir eru 30 dagar frá því að tilvísunaryfirvaldið, sem um getur í 20. gr., hefur tilkynnt leyfishafa að lokaálit þess sé jákvætt nema hafin sé málsmeðferð fyrir gerðardómi í samræmi við 13. gr. eða málskotsmeðferð í samræmi við 35. gr. tilskipunar 2001/82/EB eða 31. gr. tilskipunar 2001/83/EB.

4. Grundvallarbreyting má einungis koma til framkvæmda ef viðeigandi yfirvald eða, ef um er að ræða grundvallarbreytingu á miðlægu markaðsleyfi, framkvæmdastjórnin hefur breytt ákvörðuninni um veitingu markaðsleyfisins í samræmi við samþykktu grundvallarbreytinguna og tilkynnt leyfishafa þar um.

5. Aðkallandi takmarkanir af öryggisástandum og breytingar, sem tengjast öryggismálum, skulu koma til framkvæmda innan frests sem leyfishafi og viðeigandi yfirvald og, þegar um er að ræða miðlægt markaðsleyfi, framkvæmdastjórnin hafa komið sér saman um.

Þrátt fyrir ákvæði fyrstu undirgreinar skulu takmarkanir, sem eru aðkallandi af öryggisástandum, og breytingar í tengslum við öryggismál, sem varða markaðsleyfi sem veitt eru í samræmi við 4. kafla tilskipunar 2001/82/EB eða 4. kafla tilskipunar 2001/83/EB, koma til framkvæmda innan frests sem leyfishafi og lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins hafa komið sér saman um í samráði við önnur viðeigandi yfirvöld.

## V. KAFLI

### LOKAÁKVÆÐI

25. gr.

### Samfeltt eftirlit

Fari viðeigandi yfirvald þess á leit skal leyfishafi tafarlaust veita upplýsingar í tengslum við framkvæmd tiltekinnar breytingar.

26. gr.

### Endurskoðun

Þjónustudeildir framkvæmdastjórnarinnar skulu, innan tveggja ára frá deginum, sem um getur í annarri undirgrein 28. gr., meta beitingu þessarar reglugerðar, að því er varðar flokkun breytinga, í þeim tilgangi að leggja fram tillögur að nauðsynlegum breytingum til að laga I., II. og V. viðauka að framförum á sviði vísinda og tækni.

27. gr.

### Niðurfelling og bráðabirgðaákvæði

1. Reglugerðir (EB) nr. 1084/2003 og (EB) nr. 1085/2003 eru hér með felldar úr gildi. Líta ber á tilvísanir í niðurfelldu reglugerðirnar sem tilvísanir í þessa reglugerð.

2. Þrátt fyrir 1. mgr. skulu reglugerðir (EB) nr. 1084/2003 og 1085/2003 gilda áfram um gildar tilkynningar eða umsóknir um breytingar sem bíða umfjöllunar á þeim degi sem um getur í annarri undirgrein 28. gr.

28. gr.

**Gildistaka**

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

Hún kemur til framkvæmda frá og með 1. janúar 2010.

Þrátt fyrir aðra undirgrein er heimilt frá og með gildistökudeginum, sem um getur í fyrstu undirgrein, að óska eftir, veita og birta ráðleggingar um ófyrirséðar breytingar sem kveðið er á um í 5. gr.

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

Gjört í Brussel 24. nóvember 2008.

*Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,*

Günter VERHEUGEN

*varaforseti.*

—

## I. VIÐAUKI

## Grundvallarbreytingar á markaðsleyfum

1. Breytingar á virku efni eða efnum:
  - a) efnafræðilegu, virku efni er skipt út fyrir annað salt/ester, flóka/afleiðu með sama virka hluta, ef ekki er marktækur munur á eiginleikum sem varða verkun eða öryggi,
  - b) skipt er út fyrir aðra hverfu eða aðra blöndu af hverfum eða blöndu af hverfum er skipt út fyrir hreina hverfu (t.d. er ein handhverfa sett í stað jafnrar blöndu af tveimur handhverfum (e. racemate), ef ekki er marktækur munur á eiginleikum sem varða verkun eða öryggi.
  - c) líffræðilegu, virku efni er skipt út fyrir annað efni með lítilla frábrugðna sameindarbyggingu, ef ekki er marktækur munur á eiginleikum sem varða verkun eða öryggi, nema um sé að ræða:
    - breytingu á virku efni í bólu efni gegn árstúðabundinni influensu, influensu sem gæti orðið að heimsfaraldri eða heimsfaraldursinfluensu í mönnum,
    - að skipt sé um eða bætt við sermigerð, stofni, mótefnavaka eða samsetningu sermigerða, stofna eða mótefnavaka í bólu efni handa dýrum gegn fuglaflensu, gin- og klaufaveiki eða blátungu,
    - að skipt sé út stofni í bólu efni handa dýrum gegn hestainfluensu,
  - d) breyting á frumum sem eru notaðar til að framleiða mótefnavakann eða upprunaefnið, þ.m.t. nýtt stofnfrumusafn af öðrum uppruna, ef ekki er marktækur munur á eiginleikum sem varða verkun eða öryggi,
  - e) nýr bindill eða tengiaðferð fyrir geislavirkt lyf, ef ekki er marktækur munur á eiginleikum sem varða verkun eða öryggi,
  - f) breyting á útdráttarleysinum eða hlutfalli jurtaefnis í fullbúnu jurtaalyfi, ef ekki er marktækur munur á eiginleikum sem varða verkun eða öryggi.
2. Breytingar á styrkleika, lyfjaformi og íkomuleið:
  - a) breyting á lífaðgengi,
  - b) breyting á lyfjahvörfum, t.d. breyting á losunarhraða;
  - c) styrkleika eða virkni breytt eða nýjum styrkleika eða virkni bætt við,
  - d) lyfjaformi breytt eða nýju bætt við,
  - e) íkomuleið breytt eða nýrri bætt við <sup>(1)</sup>.
3. Aðrar breytingar sem varða sérstaklega dýralyf fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis: skipt um tegund markdýrs eða nýrri tegund 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 og annarra íkomuleiða. Þegar um bólusetningu alifugla er að ræða teljast íkomuleiðirnar innöndun, inntaka og um augu (með eimgjafa) jafngildar.

## II. VIÐAUKI

## Flokkun breytinga

1. Eftirfarandi breytingar skulu flokkaðar sem minni háttar breytingar af tegund IA:
  - a) breytingar sem eru einungis umsýslulegs eðlis og tengjast heiti og samskiptaupplýsingum um:
    - leyfishafa,
    - framleiðanda eða birgi upphafsefnis, prófunarefnis, milliefnis, virks efnis sem er notað í framleiðsluferlinu eða fullbúins lyfs,
  - b) breytingar sem tengjast niðurfellingu framleiðslustaðar, þ.m.t. framleiðslustaður virks efnis, milliefnis eða fullbúins lyfs, pökkunarstaðar, framleiðanda sem ber ábyrgð á lokasamþykkt lotu og lotueftirlitsstaðar,
  - c) breytingar sem varða minni háttar breytingar á samþykktri aðferð við eðlisefnafræðilega prófun þar sem sýnt er fram á að uppfærða aðferðin er a.m.k. jafngóð og fyrri prófunaraðferð, viðeigandi gildingarrannsóknir hafa farið fram og niðurstöður sýna að uppfærða prófunaraðferðin er a.m.k. jafngóð þeirri fyrri,
  - d) breytingar sem varða breytingar á gæðalýsingum virka efnisins eða hjálparefnis til að gæta samræmis við uppfærslu á viðeigandi gæðalýsingu í Evrópsku lyfjaskránni eða í lyfjaskrá aðildarríkis, ef tilgangurinn með breytingunni er eingöngu að gæta samræmis við lyfjaskrána og gæðalýsingarnar viðvíkjandi séreiginleikum lyfsins eru óbreyttar,
  - e) breytingar sem varða breytingar á umbúðaeefni sem er ekki í snertingu við fullbúið lyf og hafa ekki áhrif á afhendingu, notkun, öryggi eða stöðugleika lyfsins,
  - f) breytingar sem varða þrengingu viðmiðunarmarka í gæðalýsingu, ef breytingin er ekki afleiðing af skuldbindingum, sem gengist var undir við eldra mat, um að endurskoða viðmiðunarmörk í gæðalýsingum og er ekki afleiðing óvæntra atburða sem eiga sér stað við framleiðsluna.
2. Eftirfarandi breytingar skulu flokkaðar sem meiri háttar breytingar af tegund II:
  - a) breytingar þar sem bætt er við nýrri ábendingu eða fyrri ábendingu breytt,
  - b) breytingar sem varða umtalsverðar breytingar á samantekt á eiginleikum lyfsins, einkum og sér í lagi vegna nýrra upplýsinga sem varða gæði, forklíniska eða klíniska þætti eða lyfjagát,
  - c) breytingar sem varða breytingar sem liggja utan marka samþykktara gæðalýsinga, viðmiðunarmarka eða samþykktarviðmiðana,
  - d) breytingar sem varða verulegar breytingar á framleiðsluferli, samsetningu, gæðalýsingum eða óhreinindamynd virka efnisins eða fullbúna lyfsins sem getur haft marktæk áhrif á gæði, öryggi eða verkun lyfsins,
  - e) breytingar sem varða breytingar á framleiðsluferli eða framleiðslustöðum virka efnisins þegar um er að ræða líffræðilegt lyf,
  - f) breytingar sem varða innleiðingu nýs hönnunarrýmis (e. design space) eða rýmkun samþykktis hönnunarrýmis ef hönnunarrýmið hefur verið þróað í samræmi við viðeigandi evrópskar og alþjóðlegar, vísindalegar viðmiðunarreglur,
  - g) breytingar þar sem skipt er um eða bætt við tegund markdýrs sem gefur ekki af sér afurðir til manneldis,

- 
- h) breytingar þar sem skipt er um eða bætt við sermigerð, stofni, mótfnavaka eða samsetningu sermigerða, stofna eða mótfnavaka í bóluefni handa dýrum gegn fuglaflensu, gín- og klaufaveiki eða blátungu.
  - i) breytingar þar sem skipt er út stofni í bóluefni handa dýrum gegn hestainflúensu,
  - j) breytingar sem varða breytingar á virku efni í bóluefni gegn árstíðabundinni inflúensu, inflúensu sem gæti orðið að heimsfaraldri eða heimsfaraldursinflúensu í mönnum,
  - k) breytingar sem varða breytingar á biðtíma til afurðanýtingar, fyrir dýralyf.
-

*III. VIÐAUKI***Tilvik þar sem samflokka má breytingar skv. b. lið 2. mgr. 7. gr.**

1. Ein breytinganna í flokknum er grundvallarbreyting á markaðsleyfinu.
2. Ein breytinganna í flokknum er meiri háttar breyting af tegund II; allar aðrar breytingar í flokknum eru afleiddar breytingar þessarar meiri háttar breytingar af tegund II.
3. Ein breytinganna í flokknum er minni háttar breyting af tegund IB; allar aðrar breytingar í flokknum eru minni háttar breytingar sem eru afleiddar breytingar þessarar minni háttar breytingar af tegund IB.
4. Allar breytingar í flokknum varða eingöngu umsýslulegar breytingar á samantekt á eiginleikum lyfsins, merkingum og fylgiseðli.
5. Allar breytingar í flokknum eru breytingar á grunnskjali fyrir virkt efni (Active Substance Master File, ASMF), grunnskjali fyrir mótefnavaka í bóluefni (Vaccine Antigen Master File, VAMF) eða grunnskjali fyrir blóðvökva (Plasma Master File, PMF).
6. Allar breytingar í flokknum varða verkefni sem á að bæta framleiðsluferlið og gæði viðkomandi lyfs eða virks eða virkra efna þess.
7. Allar breytingar í flokknum eru breytingar sem hafa áhrif á gæði bóluefnis gegn heimsfaraldursinflúensu í mönnum.
8. Allar breytingar í flokknum eru breytingar á lyfjagátarkerfinu sem um getur í lið ia og n-lið í 3. mgr. 8. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða k- og o-lið 3. mgr. 12. gr. tilskipunar 2001/82/EB.
9. Allar breytingar í flokknum eru afleiddar breytingar tiltekinnar, aðkallandi takmörkunar af öryggisástandum og umsóknir um þær eru lagðar fram í samræmi við 22. gr.
10. Allar breytingar í flokknum varða innleiðingu breytinga á upplýsingum um lyf í tilteknum lyfjaflokki.
11. Allar breytingar í flokknum eru afleiddar breytingar mats á tiltekinni öryggisskýrslu sem er uppfærð reglulega.
12. Allar breytingar í flokknum eru afleiddar breytingar tiltekinnar rannsóknar sem er framkvæmd eftir veitingu leyfisins og undir umsjón leyfishafa.
13. Allar breytingar í flokknum eru afleiddar breytingar tiltekinnar skyldu sem er innt af hendi skv. 7. mgr. 14. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004.
14. Allar breytingar í flokknum eru afleiddar breytingar sérstakrar málsmeðferðar eða skilyrðis skv. 14. gr. (8. mgr.) eða 39. gr. (7. mgr.) reglugerðar (EB) nr. 726/2004, 22. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða 26. gr. (3. mgr.) tilskipunar 2001/82/EB.



*IV. VIÐAUKI***Gögn sem leggja skal fram**

1. Skrá yfir öll markaðsleyfi sem tilkynningin eða umsóknin hefur áhrif á.
2. Lýsing á öllum breytingum sem lagðar eru fram, þ.m.t.:
  - a) þegar um er að ræða minni háttar breytingar af tegund IA, framkvæmdardagur hvernar breytingar sem er lýst,
  - b) þegar um er að ræða minni háttar breytingar af tegund IA sem útheimta ekki tafarlausa tilkynningu, lýsing á öllum minni háttar breytingum af tegund IA sem hafa verið gerðar á síðustu 12 mánuðum á skilmálum viðkomandi markaðsleyfis eða -leyfa og hafa ekki þegar verið tilkynntar.
3. Öll nauðsynleg skjöl eins og þau eru tilgreind í viðmiðunarreglunum sem um getur í b-lið 1. mgr. 4. gr.
4. Ef breyting leiðir til annarra breytinga eða er afleidd breyting annarra breytinga á skilmálum sama markaðsleyfis skal lýsa sambandinu milli þessara breytinga.
5. Þegar um er að ræða breytingar á miðlægum markaðsleyfum skal leggja fram upplýsingar um viðeigandi gjald sem kveðið er á um í reglugerð ráðsins (EB) nr. 297/95 <sup>(1)</sup>.
6. Þegar um er að ræða breytingar á markaðsleyfum, sem lögbær yfirvöld aðildarríkja hafa veitt, skal leggja fram:
  - a) skrá yfir þessi aðildarríki ásamt tilgreiningu tilvísunaraðildarríkis ef við á.
  - b) upplýsingar um viðeigandi gjöld samkvæmt gildandi landsreglum í hlutaðeigandi aðildarríki.

---

<sup>(1)</sup> Stjórn. EB L 35, 15.2.1995, bls. 1.

*V. VIÐAUKI*

## 1. HLUTI

Breytingar þar sem ábendingu er breytt eða bætt við.

## 2. HLUTI

1. Breytingar þar sem skipt er um eða bætt við tegund markdýrs sem gefur ekki af sér afurðir til manneldis.
  2. Breytingar þar sem skipt er um eða bætt við sermigerð, stofni, mótefnavaka eða samsetningu sermigerða, stofna eða mótefnavaka í bóluefni handa dýrum gegn fuglaflensu, gin- og klaufaveiki eða blátungu.
  3. Breytingar þar sem skipt er út stofni í bóluefni handa dýrum gegn hestainflúensu, Stjtið. EB, L 35, 15.2.1995, bls. 1
-