

**FRAMKVÆMDARREGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR  
(ESB) 2021/17****2022/EES/32/08****frá 8. janúar 2021****um að koma á fót skrá yfir breytingar sem eru ekki matsskyldar í samræmi við reglugerð  
Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2019/6 (\*)**

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2019/6 frá 11. desember 2018 um dýralyf og um niðurfellingu á tilskipun 2001/82/EB <sup>(1)</sup>, einkum 1. mgr. 60. gr.,*og að teknu tilliti til eftirfarandi:*

- 1) Framkvæmdastjórnin skal, samkvæmt reglugerð (ESB) 2019/6, taka saman skrá yfir breytingar á skilmálum markaðsleyfisins, svokallaðar breytingar, sem ekki þarf að meta til að koma í framkvæmd. Þegar það er gert skal framkvæmdastjórnin hafa hliðsjón af viðmiðununum sem skráðar eru í 2. mgr. 60. gr. reglugerðarinnar.
- 2) Hinn 30. ágúst 2019 veitti Lyfjastofnun Evrópu, sem komið var á fót með reglugerð (ESB) nr. 726/2004, framkvæmdastjórninni ráðleggingar um skrá yfir breytingar sem eru ekki matsskyldar, á grundvelli núgildandi ramma og skilgreindi flestar minni háttar breytingar þannig að þær hefðu engin áhrif á gæði, öryggi eða skilvirkni dýralyfsins. Framkvæmdastjórnin tók tillit til ráðlegginganna, viðmiðananna sem skráðar eru í 2. mgr. 60. gr., og einnig allra nauðsynlegra skilyrða og nýjustu krafna um upplýsingaskjöl til að tryggja að breytingarnar, sem ekki eru matsskyldar, skapi ekki áhættu fyrir lýðheilsu, heilbrigði dýra eða umhverfið.
- 3) Uppfylla þarf mismunandi kröfur til að tiltekna breytingar geti flokkast sem breytingar sem eru ekki matsskyldar. Því er nauðsynlegt að tilgreina þessar kröfur, þ.m.t. skilyrði og upplýsingaskjöl sem markaðsleyfishafinn þarf að leggja fram, til að halda málsskjölunum uppfærðum. Uppfylling krafanna mun verða grundvöllurinn að höfnun eða samþykki breytingarinnar.
- 4) Hvað varðar breytingar sem markaðsleyfishafi skráir í vörugagnagrunn Sambandsins ætti lögbært yfirvald aðildarríkisins eða framkvæmdastjórnin, eftir því sem við á, að skrá upplýsingarnar um hvort þær eru samþykktar óbeint eða þeim hafnað innan gildandi stjórnsýslufrests.
- 5) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari reglugerð, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um dýralyf.

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

*1. gr.*

Breytingar sem eru tilgreindar í viðaukanum, sem fullnægja kröfunum sem gilda um þær eins og þar eru settar fram, skulu ekki vera matsskyldar.

(\*) Þessi ESB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 7, 11.1.2021, bls. 22. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 5/2022 frá 4. febrúar 2022 um breytingu á I. viðauka (Heilbrigði dýra og plantna) og II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn (bíður birtingar).

(<sup>1</sup>) Stjtið. ESB L 4, 7.1.2019, bls. 43.

2. gr.

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

Hún kemur til framkvæmda frá og með 28. janúar 2022.

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

Gjört í Brussel 8. janúar 2021.

*Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,*

Ursula VON DER LEYEN

*forseti.*

---

## Breytingar sem ekki eru matsskyldar

	Breyting	Kröfur	
		Kröfunar sem eru tilgreindar í línunni fyrir aðalliðinn gilda um hvern undirlið þess liðar. Lesa ætti allar viðbótarkröfur sem eru tilgreindar í undirliðnum með kröfunum sem eru tilgreindar í aðalliðnum.	
Númer		Skilyrði	Skjöl sem skal leggja fram
A	<b>Stjórnsýslubreytingar</b>		
1	Breyting á heiti eða heimilisfangi eða samskiptaupplýsingum:		
a)	— markaðsleyfishafa	Markaðsleyfishafi skal vera sami lögaðili.	
b)	— framleiðanda eða birgis virka efnisins, upphafsefnisins, prófefnisins eða milliefnisins sem er notað við framleiðslu virka efnisins, eða staðar þar sem prófun vegna gæðaeftirlits fer fram (þegar hann er tilgreindur í málsskjölunum) þegar ekkert hæfisvottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar er í samþykktu málsskjölunum.	Framleiðslu- eða gæðaeftirlitsstaðurinn og allar framleiðsluaðgerðir skulu haldast þau sömu. Framleiðandinn eða birgirinn skal þegar hafa verið færður inn í þau upplýsingatæknikerfi Sambandsins sem geyma og miðla gögnum um fyrirtæki.	
c)	— handhafa grunnskjals fyrir virkt efni	Framleiðslustaðurinn og allar framleiðsluaðgerðir skulu vera þau sömu. Handhafi grunnskjalsins fyrir virka efnið skal þegar hafa verið færður inn í þau upplýsingatæknikerfi Sambandsins sem geyma og miðla gögnum um fyrirtæki.	Uppfærð aðgangsheimild að grunnskjalinu fyrir virka efnið.
d)	— framleiðanda hjálparefnis (þegar það er tilgreint í málsskjölunum)	Framleiðslustaðurinn og allar framleiðsluaðgerðir skulu vera þau sömu. Framleiðandinn skal þegar hafa verið færður inn í þau upplýsingatæknikerfi Sambandsins sem geyma og miðla gögnum um fyrirtæki.	
e)	— framleiðanda eða innflytjanda fullbúna lyfsins (þ.m.t. staðir þar sem lokasamþykkt framleiðslulotu eða prófanir vegna gæðaeftirlits fara fram)	Framleiðslustaðurinn og allar framleiðsluaðgerðir skulu vera þau sömu. Framleiðandinn eða innflytjandinn skal þegar hafa verið færður inn í þau upplýsingatæknikerfi Sambandsins sem geyma og miðla gögnum um fyrirtæki.	

2	Breyting á (sér-)heiti dýralyfsins	Rýni Lyfjastofnunar Evrópu eða lögbæra landsyfirvaldsins, eftir því sem við á, á ásættanleika nýja heitisins skal vera lokið og vera jákvæð.	
3	Breyting á heiti virka efnisins eða hjálparefnis	Efnið skal vera það sama. Hvað varðar dýralyf fyrir tegundir sem gefa af sér afurðir til manndis skal færslunni í reglugerð (EB) nr. 470/2009 fyrir þetta efni breytt áður en þessi breyting kemur til framkvæmda.	
4	Breyting á ATCvet-kóða	Einungis skal taka upp breytinguna eftir að atriðaskrá ATCvet-kóðans hefur verið breytt.	
B	<b>Breytingar á gæðahluta málsskjalanna</b>		
1	Breyting á heiti eða heimilisfangi eða samskiptaupplýsingum birgis fyrir efnisþætti umbúða eða búnaðar sem er hluti fullbúna lyfsins (þegar hans er getið í málsskjölunum)	Birgirinn skal þegar hafa verið færður inn í þau upplýsingatæknikerfi Sambandsins sem geyma og miðla gögnum um fyrirtæki. Framleiðslustaðurinn skal vera sá sami.	
2	Nafnakerfisbreyting <sup>(1)</sup> á efni fyrir innri umbúðir fullbúna lyfsins.	Einungis skal taka upp breytinguna eftir að heiti ílátsins hefur verið breytt í gagnagrunninum á vefsetri Evrópuskrifstofu um gæði lyfja og heilsuverndar fyrir stöðluð iðorð.	
3	Niðurfelling:		Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna.
a)	— framleiðslustaðar virks efnis, milliefnis eða fullbúins lyfs, pökkunarstaðar, framleiðanda sem ber ábyrgð á lokasamþykkt framleiðslulotu, staðar þar sem eftirlit með lotum fer fram, eða birgis upphafsefnis fyrir virkt efni, prófefni eða hjálparefni (þegar þeirra er getið í málsskjölunum)	Niðurfellingin skal ekki vera vegna alvarlegra ágalla sem tengjast framleiðslu. Að minnsta kosti einn staður eða framleiðandi skal vera eftir, sem hefur áður fengið leyfi, sem sinnir sama hlutverki og sá eða þeir sem féllu út. Að minnsta kosti einn staður eða framleiðandi, sem ber ábyrgð á lokasamþykkt framleiðslulotu innan Evrópusambandsins eða Evrópska efnahagssvæðisins, skal vera eftir.	
b)	— framleiðsluferlis virka efnisins eða fullbúna lyfsins, þ.m.t. milliefnis sem er notað við framleiðslu fullbúna lyfsins þegar staðgöngukostur hefur þegar verið samþykktur	Fullbúna lyfið, virka efnið, milliefni eða vinnsluefni notuð við framleiðslu fullbúna lyfsins skulu áfram samræmast samþykktum gæðalýsingum. Niðurfellingin skal ekki vera vegna alvarlegra ágalla sem tengjast framleiðslu.	

c)	— lítilvægrar prófunar við vinnslu meðan á framleiðslu virka efnisins stendur (t.d. niðurfelling úreltrar prófunar við vinnslu)	Breytingin skal ekki varða skuldbindingu eða óvæntan atburð meðan á framleiðslu stendur. Breytingin skal ekki varða mikilvæga prófun við vinnslu og skal ekki geta haft áhrif á auðkenni, gæði, hreinleika, virkni eða eðliseiginleika virka efnisins, upphafsefnisins, milliefnisins eða prófefnisins sem er notað í framleiðsluferli virka efnisins.	Samanburðartafla fyrir eldri og nýju prófunina við vinnslu.
d)	— lítilvægrar breytu í gæðalýsingunni (t.d. niðurfelling úreltrar breytu) fyrir — virkt efni, — upphafsefni, — milliefni eða prófefni sem er notað í framleiðsluferli virka efnisins	Breytingin skal ekki varða skuldbindingu eða óvæntan atburð meðan á framleiðslu stendur. Breytingin skal hvorki varða mikilvæga breytu í gæðalýsingu né geta haft áhrif á auðkenni, gæði, hreinleika, virkni eða eðliseiginleika virka efnisins, upphafsefnisins, milliefnisins eða prófefnisins sem er notað í framleiðsluferli virka efnisins.	Samanburðartafla fyrir eldri og nýjar gæðalýsingar.
e)	— prófunaraðferðar — fyrir virka efnið eða upphafsefni, prófefni eða milliefni virka efnisins, — fyrir innri umbúðir virka efnisins, — fyrir hjálparefni eða fullbúna lyfið, — fyrir innri umbúðir fullbúna lyfsins	Lögbært landsyfirvald eða Lyfjastofnun Evrópu skal þegar hafa samþykkt staðgönguprófunaraðferð og þessari prófunaraðferð hefur ekki verið bætt við með breytingarferli skv. 61. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6.	
f)	— eins af leyfðu ílátunum fyrir efni í lausu eða endanlegu ílátunum (þ.m.t. pakkningar virks efnis) eða innri umbúðum fullbúna lyfsins sem ekki verður til þess að tiltekinn styrkur eða lyfjaform verði algerlega ófáanlegt	Sá söluumbúnaður lyfja sem eftir er skal, eftir atvikum, vera fullnægjandi fyrir þau skömmtunarfyrirmæli og þá lengd meðferðar sem eru skilgreind í samantektinni á eiginleikum lyfsins.	
g)	— lítilvægrar breytu í gæðalýsingunni (t.d. niðurfellingar úreltrar breytu) í breytum gæðalýsingarinnar eða mörkum innri umbúða virka efnisins eða fullbúna lyfsins	Breytingin skal ekki varða skuldbindingu eða óvæntan atburð meðan á framleiðslu á efnum í innri umbúðum stendur og geymslu virka efnisins eða fullbúna lyfsins. Breytingin skal ekki varða mikilvæga breytu eða geta haft áhrif á auðkenni eða gæði innri umbúðanna.	Samanburðartafla fyrir eldri og nýjar gæðalýsingar.

h)	— samþykkrar aðferðarlýsingar við breytingastjórnun sem tengist virka efninu eða fullbúna lyfinu	Breytingin skal ekki vera afleiðing óvænts atburðar eða niðurstöðu utan gæðalýsingar við framkvæmd breytingar eða breytinga sem lýst er í aðferðarlýsingunni.	
i)	— efnisþáttar eða -þátta í kerfinu fyrir bragðefni eða litun	Breytingin skal ekki gilda um líffræðileg lyf eða ónæmislyf. Breytingin skal ekki geta haft áhrif á auðkenni, styrk, gæði, hreinleika, virkni, öryggi eða skilvirkni fullbúna lyfsins.	
j)	— íláts fyrir leysiefni eða þynningarefni í pakkningunni	Lyfjaformið skal vera óbreytt. Staðgöngukostur skal vera fyrir hendi til að afla leysiefnisins eða þynningarefnisins eftir þörfum til öruggrar og skilvirkrar notkunar.	
k)	— lítilvægrar prófunar við vinnslu (t.d. niðurfelling úreltrar prófunar) meðan á framleiðslu fullbúna lyfsins stendur	Breytingin skal ekki varða skuldbindingu eða óvæntan atburð meðan á framleiðslu stendur. Breytingin skal ekki varða mikilvæga breyту eða geta haft áhrif á auðkenni, gæði, hreinleika, virkni eða eðliseiginleika fullbúna lyfsins eða upphafsefnisins, milliefnisins eða prófefnisins sem er notað í framleiðsluferli fullbúna lyfsins.	Samanburðartafla fyrir eldri og nýjar prófanir og mörk við vinnslu.
l)	— upplýsinga um tíðni prófana framleiðanda fullbúna lyfsins á hjálparefni eða virku efni eða á umbúðaefni fyrir innri umbúðir virks efnis eða fullbúna lyfsins, þegar þess er getið í málsskjölunum		
m)	— lítilvægrar breyту í gæðalýsingunni (t.d. niðurfelling úreltrar breyту) í breytum eða mörkum gæðalýsingar hjálparefnis	Breytingin skal ekki varða skuldbindingu eða óvæntan atburð meðan á framleiðslu stendur. Breytingin skal ekki varða mikilvæga breyту eða geta haft áhrif á auðkenni, gæði, hreinleika, virkni eða eðliseiginleika hjálparefnisins.	Samanburðartafla fyrir eldri og nýjar breytur eða mörk í gæðalýsingunni.
n)	— lítilvægrar breyту í gæðalýsingunni (t.d. niðurfelling úreltrar breyту, s.s. lyktar og bragðs eða sanna greiningarprófunar fyrir litar- eða bragðefni) í breytum gæðalýsingarinnar eða mörkum fullbúna lyfsins	Breytingin skal ekki varða skuldbindingu eða óvæntan atburð meðan á framleiðslu stendur. Breytingin skal ekki varða mikilvæga breyту eða geta haft áhrif á auðkenni, styrk, gæði, hreinleika, virkni eða eðliseiginleika fullbúna lyfsins.	Samanburðartafla fyrir eldri og nýjar breytur eða mörk í gæðalýsingunni.

o)	— mælibúnaðar eða búnaðar til lyfjagjafar	Breytingin skal ekki hafa áhrif á inngjöf, notkun eða öryggi fullbúna lyfsins.	
p)	— lítilvægrar breytu í gæðalýsingunni (t.d. niðurfelling úreltrar breytu) fyrir mælibúnað eða búnað til lyfjagjafar	Breytingin skal ekki varða skuldbindingu eða óvæntan atburð meðan á framleiðslu stendur. Breytingin skal ekki varða mikilvæga breytu eða geta haft áhrif á auðkenni eða gæði mælibúnaðarins eða búnaðarins til lyfjagjafar.	Samanburðartafla fyrir eldri og nýjar gæðalýsingar.
q)	— prófunaraðferðar fyrir mælibúnað eða búnað til lyfjagjafar	Lögbært landsyfirvald eða Lyfjastofnun Evrópu skal þegar hafa samþykkt staðgönguprófunaraðferð.	
r)	— pakkningastærðar fullbúna lyfsins	Þær pakkningastærðir sem eftir eru skulu samræmast stærð skammtanna og lengd meðferðarinnar sem eru samþykktar í samantektinni á eiginleikum lyfsins.	
s)	— birgis fyrir efnisþætti umbúða eða búnaðar (þegar hans er getið í málsskjölunum)	Breytingin skal ekki ná til niðurfellingar efnisþátta eða -þátta umbúða eða búnaðar.	
t)	— hæfisvottorðs Evrópsku lyfjaskrárinnar (Ph. Eur. CEP) — fyrir virkt efni, — fyrir upphafsefni, prófefni eða milliefni sem er notað í framleiðsluferli virka efnisins, — fyrir hjálparefni	Minnst einn framleiðandi umrædds efnis skal vera eftir í málsskjölunum.	
u)	— hæfisvottorðs Evrópsku lyfjaskrárinnar vegna smitandi svampheilakvilla (Ph. Eur. TSE CEP) — fyrir virkt efni, — fyrir upphafsefni, prófefni eða milliefni virks efnis, — fyrir hjálparefni	Minnst einn framleiðandi umrædds efnis skal vera eftir í málsskjölunum.	
v)	— lyfjaforms eða -styrks (?)	Þau form eða þeir styrkir sem eftir verða skulu henta til nákvæmrar skömmtunar lyfsins og lengd meðferðar án notkunar á margskonar söluumbúnaði (t.d. mörgum pípettum eða töflum) eða notkun á ósamþykktum skiptum skömmtum (t.d. hálfum töflum sem eru ekki þegar leyfðar).	
4	Breytingar á framleiðsluaðferð eða geymslu á virkum efnum þegar ekkert hæfisvottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar er í samþykktum málsskjölum virks efnis (þ.m.t. upphafsefnis, prófefnis eða milliefnis).	Gæðalýsingar fyrir upphafsefni og prófefni (þ.m.t. vinnslueftirlit, greiningaraðferðir fyrir öll efni) skulu vera eins og þær sem þegar eru samþykktar. Að því er varðar milliefni og virk efni skulu gæðalýsingar (þ.m.t. vinnslueftirlit, greiningaraðferðir fyrir öll efni), tilreiðsluaðferð (þ.m.t. lotustærð) og nákvæm samtengingaraðferð fyrir milliefni og virk efni vera eins og þær sem þegar eru samþykktar.	

a)	— breyting á framleiðanda virka efnisins (þ.m.t. viðeigandi staðir þar sem prófanir vegna gæðaeftirlits fara fram)	<p>Breytingin skal ekki gilda um sæft virkt efni, líffræðilegt eða ónæmisfræðilegt efni.</p> <p>Breytingin skal ekki gilda um jurtaefni eða jurtablöndu í jurtalyfi.</p> <p>Nýi framleiðandinn skal vera hluti af sömu lyfjafyrirtækjasamstæðu og núverandi samþykktur framleiðandi og skal þegar hafa verið færður inn í þau upplýsingatæknikerfi Sambandsins sem geyma og miðla gögnum um fyrirtæki.</p> <p>Breytingin skal ekki geta haft áhrif á auðkenni, gæði, hreinleika, virkni eða eðliseiginleika virka efnisins, upphafsefnisins, milliefnisins eða prófefnisins sem er notað í framleiðsluferli virka efnisins.</p>	<p>Breytingin á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna skal veitt, eins og við á, fyrir:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— gögn um smitandi svampheilakvilla,</li> <li>— gögn um lotur,</li> <li>— yfirlýsingu einstaklings með tilskilda menntun og hæfi og</li> <li>— staðfestingu á því að góðum framleiðsluháttum sé fylgt.</li> </ul>
b)	— breytingar á fyrirkomulagi prófunar vegna gæðaeftirlits með virka efninu: stað þar sem eftirlit með lotum eða prófun á virka efninu fer fram er skipt út eða bætt við	<p>Breytingin skal ekki gilda um sæft virkt efni, líffræðilegt eða ónæmisfræðilegt efni.</p> <p>Nýi framleiðandinn eða staðurinn skal þegar hafa verið færður inn í þau upplýsingatæknikerfi Sambandsins sem geyma og miðla gögnum um fyrirtæki.</p> <p>Yfirfærslu aðferðar frá fyrri staðnum til þess nýja skal þegar vera lokið á fullnægjandi hátt.</p>	
c)	— tilkoma nýs staðar þar sem míkrómölun framleiðanda virka efnisins fer fram (þ.m.t. viðeigandi staðir þar sem prófanir vegna gæðaeftirlits fara fram)	<p>Breytingin skal ekki gilda um sæft virkt efni, líffræðilegt eða ónæmisfræðilegt efni.</p> <p>Nýi framleiðandinn eða staðurinn skal þegar hafa verið færður inn í þau upplýsingatæknikerfi Sambandsins sem geyma og miðla gögnum um fyrirtæki.</p> <p>Breytingin skal ekki framkalla neikvæða breytingu á eðlisefn-afraðilegum eiginleikum.</p> <p>Gæðalýsingin fyrir kornastærð virka efnisins og samsvarandi greiningaraðferð skulu vera þær sömu.</p>	<p>Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna varðandi einstaklinginn með tilskilda menntun og hæfi, og fyrir sam- burðargögn um lotur frá fyrri staðnum og þeim nýja, eins og við á.</p>
d)	— nýr geymslustaður framleiðanda upphafsefnis, prófefnis eða milliefnis, sem er notað í framleiðsluferli virka efnisins, eða virka efnisins sjálfs, fyrir aðalfrumusafn (e. <i>Master Cell Bank</i> ) eða vinnufrumusöfn (e. <i>Working Cell Banks</i> )	<p>Ekki skal gera neinar breytingar á geymsluskilyrðunum, geymsluþolinu og gæðalýsingunum.</p> <p>Nýi framleiðandinn eða staðurinn skal þegar hafa verið færður inn í þau upplýsingatæknikerfi Sambandsins sem geyma og miðla gögnum um fyrirtæki.</p>	



5	Stytting endurprófunartímabils eða geymslutímabils þegar ekkert hæfisvottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar sem fjallar um endurprófunartímabilið er í samþykktum málsskjölum	Breytingin skal hvorki vera afleiðing óvæntra atburða, sem eiga sér stað við framleiðsluna, né til komin vegna vandkvæða með stöðugleika.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna, þ.m.t. gæðalýsingum og staðfestingu á stöðugleika, eins og við á.
6	Breyting yfir í strangari geymsluskilyrði:	Breytingin skal hvorki vera afleiðing óvæntra atburða, sem eiga sér stað við framleiðsluna, né til komin vegna vandkvæða með stöðugleika.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna, þ.m.t. gæðalýsingum og staðfestingu á stöðugleika, eins og við á.
a)	— í viðmiðunarstaðlinum (þegar hans er getið í málsskjölunum)		
b)	— fyrir virka efnið		
7	Breyting á samþykktum aðferðarlýsingum fyrir stöðugleika virks efnis (þ.m.t. upphafsefnis, prófefnis eða milliefnis)	Breytingin skal hvorki vera afleiðing óvæntra atburða, sem eiga sér stað við framleiðsluna, né til komin vegna vandkvæða með stöðugleika. Breytingin skal ekki geta haft áhrif á auðkenni, styrk, gæði, hreinleika, virkni eða eðliseiginleika virka efnisins.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna, þ.m.t. niðurstöðum úr viðeigandi stöðugleikarannsóknnum í rauntíma.
8	Framkvæmd breytinga sem gert er ráð fyrir í samþykktri aðferðarlýsingu fyrir breytingastjórnun virka efnisins	Breytingin skal vera í samræmi við samþykktu aðferðarlýsingu fyrir breytingastjórnun og niðurstöður gerðra rannsókna skulu gefa til kynna að fyrirframskilgreindar samþykktarviðmiðanir sem tilgreindar eru í aðferðarlýsingunni séu uppfylltar. Framkvæmd breytingarinnar skal ekki krefjast frekari gagna sem styðja við aðferðarlýsinguna fyrir breytingastjórnunina.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna.
9	Breyting á lotustærð (þ.m.t. á sviðum lotustærða) virks efnis eða milliefna sem eru notuð í framleiðsluferli virka efnisins	Breytingin skal ekki gilda um sæft virkt efni, líffræðilegt eða ónæmisfræðilegt efni. Breytingin skal ekki hafa neikvæð áhrif á samanburðarnákvæmni ferlisins. Breytingin skal hvorki vera afleiðing óvæntra atburða, sem eiga sér stað við framleiðsluna, né til komin vegna vandkvæða með stöðugleika. Breytingar á framleiðsluáferðum skulu einungis vera þær sem þarf vegna stækkunar eða minnkunar lotustærðar, t.d. vegna notkunar á búnaði af annarri stærð. Loturnar sem eru prófaðar skulu vera af þeirri stærð sem lögð er til.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna, þ.m.t. gögnum um lotur, eins og við á.
a)	— allt að tífold stækkun samanborðið við upprunalegu samþykktu lotustærðina	Virka efnið og öll milliefni, prófefni, hvatar eða leysar skulu áfram vera í samræmi við viðurkenndu gæðalýsinguna.	

	b) — allt að tífföld minnkun lotustærðar		
	c) — meira en tífföld stækkun samanborðið við upprunalegu samþykktu lotustærðina	<p>Milliefni, prófefni, hvatar eða leysar sem eru notuð í ferlinu skulu vera þau sömu.</p> <p>Virka efnið og öll milliefni, prófefni, hvatar eða leysar skulu áfram vera í samræmi við viðurkenndu gæðalýsinguna.</p> <p>Breytingin skal ekki framkalla neikvæða breytingu á eigindlegri og meginlegri óhreinindamynd, virkni eða eðlisefnafræðilegum eiginleikum virka efnisins.</p> <p>Breytingin skal ekki vísa til þess hluta grunnskjals fyrir virkt efni sem er háður aðgangstakmörkunum.</p>	
10	Breyting á prófunum við vinnslu eða mörkum sem er beitt við framleiðslu virka efnisins.	<p>Breytingin skal ekki vera afleiðing skuldbindingar úr fyrri mötum um að endurskoða mörk í gæðalýsingu.</p> <p>Breytingin skal ekki vera afleiðing óvæntra atburða sem eiga sér stað við framleiðsluna, t.d. nýrra óskilgreindra óhreininda eða breytinga á heildarmörkum óhreininda.</p>	<p>Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna fyrir nýju prófunaraðferðina, fullgildingar- og lotugögnin, eins og við á.</p> <p>Samanburðartafla fyrir eldri og nýjar prófanir og mörk við vinnslu.</p>
	a) — þrenging marka við vinnslu	Breytingin skal vera innan sviðs núgildandi samþykkttra marka. Prófunaraðferðin skal vera sú sama eða breytingar á prófunaraðferðinni skulu vera minni háttar.	
	b) — nýrri prófun og mörkum við vinnslu bætt við	<p>Ný prófunaraðferð skal ekki varða nýstárlega óstaðlaða tækni eða staðlaða tækni sem er notuð á nýstárlegan hátt.</p> <p>Nýja prófunaraðferðin skal ekki vera líffræðileg, ónæmisfræðileg eða ónæmisefnafræðileg eða aðferð þar sem notað er líffræðilegt prófefni fyrir líffræðilega virkt efni, nema ef þetta er stöðluð örverufræðileg aðferð sem er í lyfjaskrá.</p>	
11	Breyting á breytum eða mörkum gæðalýsingar virks efnis, upphafsefnis, milliefnis eða prófefnis sem er notað í framleiðsluferli virka efnisins eða í innri umbúðir virka efnisins	<p>Breytingin skal ekki vera afleiðing óvæntra atburða sem eiga sér stað við framleiðsluna (t.d. nýrra óskilgreindra óhreininda eða breytinga á heildarmörkum óhreininda).</p> <p>Breytingin skal ekki vera afleiðing skuldbindinga úr fyrri mötum um að endurskoða mörk í gæðalýsingu (t.d. sem gerðar voru í umsóknarferlinu fyrir markaðsleyfi eða breytingarferli skv. 62. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6) nema hún hafi áður verið metin og samþykkt sem hluti af eftirfylgniráðstöfun í fyrra ferli samkvæmt reglugerð (ESB) 2019/6.</p>	<p>Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna.</p> <p>Samanburðartafla fyrir eldri og nýjar breytur og mörk í gæðalýsingunni.</p>

a)	— þrenging gæðalýsingarmarka dýrallyfja sem eru háð lokasamþykkt opinbers eftirlitsaðila á framleiðslulotum	Prófunaraðferðin skal vera sú sama eða breytingar á prófunaraðferðinni skulu vera minni háttar. Breytingin skal vera innan sviðs núgildandi samþykktra marka.	
b)	— þrenging á mörkum gæðalýsingar virks efnis, upphafsefnis, milliefnis eða prófefnis sem er notað í framleiðsluferli virka efnisins	Prófunaraðferðin skal vera sú sama eða breytingar á prófunaraðferðinni skulu vera minni háttar. Breytingin skal vera innan sviðs núgildandi samþykktra marka.	
c)	— þrenging á mörkum gæðalýsingar innri umbúða virka efnisins	Prófunaraðferðin skal vera sú sama eða breytingar á prófunaraðferðinni skulu vera minni háttar.	
d)	— nýrri gæðalýsingarbreytu bætt við gæðalýsinguna ásamt samsvarandi prófunaraðferð	Nýja prófunaraðferðin skal ekki varða nýstárlega óstaðlaða tækni eða staðlaða tækni sem er notuð á nýstárlegan hátt. Nýja prófunaraðferðin skal ekki vera líffræðileg, ónæmisfræðileg eða ónæmisefnafræðileg eða aðferð þar sem notað er líffræðilegt prófefni fyrir líffræðilega virkt efni, nema ef þetta er stöðluð örverufræðileg aðferð sem er í lyfjaskrá. Breytingin skal ekki varða óhreinindi sem skemma erfðæfni.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna fyrir nýju aðferðina og fullgildinguna, og lotugögn, eins og við á.
12	Minni háttar breytingar:		
a)	— á samþykktri prófunaraðferð — fyrir virkt efni, — fyrir fullbúið lyf, — fyrir innri umbúðir virka efnisins eða fullbúna lyfsins, — fyrir mælibúnað eða búnað til lyfjagjafar	Prófunaraðferðin skal ekki vera líffræðileg, ónæmisfræðileg eða ónæmisefnafræðileg eða aðferð þar sem notað er líffræðilegt prófefni fyrir líffræðilega virkt efni. Viðeigandi fullgildingarrannsóknir skulu hafa verið gerðar í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur og skulu þær sýna að uppfærða prófunaraðferðin sé að minnsta kosti jafngild eldri prófunaraðferðinni. Engar breytingar skulu verða á heildarmörkum óhreininda; engin ný óskilgreind óhreinindi skulu greinast. Greiningaraðferðin skal vera sú sama (t.d. breyting á lengd súlu eða hitastigs en ekki annars konar súla eða aðferð).	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna og samanburðargögnum um fullgildingu, eins og við á.

b)	<ul style="list-style-type: none"> <li>— á samþykkttri prófunaraðferð</li> <li>— fyrir upphafsefni, prófefni eða milliefni sem er notað í framleiðsluferli virka efnisins,</li> <li>— fyrir hjálparefni</li> </ul>	<p>Prófunaraðferðin skal ekki vera líffræðileg, ónæmisfræðileg eða ónæmisefnafræðileg eða aðferð þar sem notað er líffræðilegt prófefni fyrir líffræðilega virkt efni.</p> <p>Viðeigandi fullgildingarrannsóknir skulu hafa verið gerðar í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur og skulu þær sýna að uppfærða prófunaraðferðin sé að minnsta kosti jafngild eldri prófunaraðferðinni.</p> <p>Engar breytingar skulu verða á heildarmörkum óhreininda; engin ný óskilgreind óhreinindi skulu greinast.</p> <p>Greiningaraðferðin skal vera sú sama (t.d. breyting á lengd súlu eða hitastigs en ekki annars konar súla eða aðferð).</p>	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna og samanburðargögnum, eins og við á.
c)	<ul style="list-style-type: none"> <li>— á samþykkttri prófunaraðferð fyrir prófun við vinnslu</li> <li>— fyrir virkt efni,</li> <li>— fyrir fullbúna lyfið</li> </ul>	<p>Prófunaraðferðin skal ekki vera líffræðileg, ónæmisfræðileg eða ónæmisefnafræðileg eða aðferð þar sem notað er líffræðilegt prófefni fyrir líffræðilega virkt efni.</p> <p>Viðeigandi fullgildingarrannsóknir skulu hafa verið gerðar í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur og skulu þær sýna að uppfærða prófunaraðferðin sé að minnsta kosti jafngild eldri prófunaraðferðinni.</p> <p>Engar breytingar skulu verða á heildarmörkum óhreininda; engin ný óskilgreind óhreinindi skulu greinast.</p> <p>Greiningaraðferðin skal vera sú sama (t.d. breyting á lengd súlu eða hitastigs en ekki annars konar súla eða aðferð).</p>	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna.
d)	<ul style="list-style-type: none"> <li>— á framleiðsluferli virks efnis</li> </ul>	<p>Breytingin skal ekki gilda um líffræðileg eða ónæmisfræðileg virk efni.</p> <p>Breytingin skal ekki vera breyting á landfræðilegum uppruna, framleiðsluleið eða framleiðslu á jurtafyfi.</p> <p>Breytingin skal einungis varða lyf gefin um munn án forðaverkunar sem er í föstu formi eða lausn sem er gefið um munn og hún skal ekki framkalla neikvæða breytingu á eigindlegri og megingdlegri óhreinindamynd eða eðlisefnafræðilegum eiginleikum.</p>	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna.

		Virka efnið og öll milliefni, prófefni, hvatar eða leysar skulu áfram vera í samræmi við viðurkenndu gæðalýsinguna. Breytingin skal ekki vísa til þess hluta grunnskjals fyrir virkt efni sem er háður aðgangstakmörkunum. Framleiðlustigin skulu vera þau sömu.	
e)	— á samtengingu eða endurheimt hjálparefnis sem ekki er mælt fyrir um í lyfjaskrá (þegar því er lýst í málskjölunum) eða nýstárlegs hjálparefnis	Hjálparefnin og öll milliefni, prófefni, hvatar, leysar eða vinnslueftirlit skulu áfram samræmast samþykktu gæðalýsingunum (þ.e. eigindlegri og megindegri óhreinindamynd). Hjálparefni og rotvarnarefni skulu vera undanskilin gildissviði þessarar færslu. Aðferðir við samtengingu og gæðalýsingar skulu vera nákvæmlega eins og engin breyting skal verða á eðlisefnafræðilegum eiginleikum.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna fyrir gögn um lotur, samanburðargögn og gæðalýsingu, eins og við á.
f)	— á sviði marka við vinnslu á fullbúna lyfinu	Breytingin skal hvorki vera afleiðing óvæntra atburða, sem eiga sér stað við framleiðsluna, né til komin vegna vandkvæða með stöðugleika. Breytingin skal varða prófun við vinnslu sem er einnig hluti af gæðalýsingu fullbúna lyfsins við lokasamþykkt og hið nýja svið marka við vinnslu skal vera innan viðurkenndra marka lokasamþykktar.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna. Samanburðartafla fyrir eldri og ný mörk við vinnslu.
g)	— á samþykkttri aðferðarlýsingu fyrir breytingastjórnun virka efnisins sem breytir ekki áætluninni sem er skilgreind í aðferðarlýsingunni	Milliefni, prófefni, hvatar eða leysar sem eru notuð í ferlinu skulu vera þau sömu. Virka efnið og öll milliefni, prófefni, hvatar eða leysar skulu áfram vera í samræmi við viðurkenndu gæðalýsinguna. Engin neikvæð breyting skal verða á eigindlegu og megindeglegu óhreinindamyndinni eða á eðlisefnafræðilegum eiginleikum. Breytingin skal ekki vísa til þess hluta grunnskjals fyrir virkt efni sem er háður aðgangstakmörkunum. Breytingin skal vera innan sviðs núgildandi samþykkttra marka. Ef um líffræðileg lyf er að ræða skal þessi breyting einungis vera möguleg ef samanburðarhæfis er ekki krafist. Breytingar á landfræðilegum uppruna, framleiðsluleið eða framleiðslu á jurtaefni eða jurtablöndu fyrir jurtafyrir skulu vera undanskildar.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna.

13	Breytingar á prófunaraðferð (þ.m.t. að skipta henni út eða bæta annarri við) fyrir prófefni sem er notað í framleiðsluferli virka efnisins eða innri umbúða virka efnisins:	Nýja prófunaraðferðin skal ekki varða nýstárlega óstaðlaða tækni eða staðlaða tækni sem er notuð á nýstárlegan hátt.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna fyrir samanburðargögn um fullgildingu, eins og við á.
a)	— fyrir prófefni sem hafa ekki umtalsverð áhrif á heildargæði virka efnisins	Virka efnið skal ekki vera líffræðilegt eða ónæmisfræðilegt efni. Engar breytingar skulu verða á heildarmörkum óhreininda; engin ný óskilgreind óhreinindi skulu greinast. Greiningaraðferðin skal vera sú sama (t.d. breyting á lengd súlu eða hitastigs en ekki annars konar súla eða aðferð). Viðeigandi fullgildingarrannsóknir sem gerðar eru í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur skulu sýna að uppfærða prófunaraðferðin sé að minnsta kosti jafngild eldri prófunaraðferðinni.	
b)	— fyrir innri umbúðir virka efnisins	Virka efnið skal ekki vera líffræðilegt eða ónæmisfræðilegt efni. Þegar breytingin varðar aðferð sem er skipt út skal hún ekki vera afleiðing skuldbindinga úr fyrri mötum um að endurskoða mörk í gæðalýsingu (t.d. sem gerðar voru í ferlinu við umsókn um markaðsleyfi eða breytingarferli skv. 62. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6) nema hún hafi áður verið metin og samþykkt sem hluti af eftirfylgniráðstöfun í fyrra ferli samkvæmt reglugerð (ESB) 2019/6.	Skjal með skrá yfir samanburðarhæfar niðurstöður úr fullgildingum eða, ef færa má fyrir því rök, niðurstöður úr samanburðargreiningu sem sýna að eldri prófunin og sú nýja séu sambærilegar.
14	Breyting á eigindlegri eða megindlegri samsetningu innri umbúða virka efnisins	Sæfð eða fljótandi samsetning eða líffræðilega eða ónæmisfræðilega virk efni skulu vera undanskilin. Nýja umbúðafefnið skal a.m.k. vera sambærilegt við samþykktu efnið að því er varðar viðeigandi eiginleika þess og engin milliverkun skal eiga sér stað milli innihaldsins og umbúðafnisins. Stöðugleikarannsóknir skulu hafa verið hafnar í samræmi við núgildandi samþykktu aðferðarlýsingu fyrir stöðugleika og samkvæmt skilyrðum alþjóðlegrar samvinnu um samþæfingu tæknilegra krafna varðandi skráningu dýrallyfja (VICH); viðeigandi stöðugleikabreytur skulu hafa verið metnar í a.m.k. tveimur lotum í tilraunastærð eða iðnaðarframleiðslustærð og umsækjandinn skal hafa fullnægjandi gögn um stöðugleika sem ná yfir a.m.k. þrjá mánuði. Stöðugleikasniðið skal vera svipað og núverandi skráð ástand. Ef nýju umbúðirnar hafa hins vegar meiri mótstöðu en fyrirliggjandi umbúðir þurfa þriggja mánaða stöðugleikaupplýsingarnar ekki þegar að liggja fyrir.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna, þ.m.t. staðfestingu á stöðugleika. Ef nýju umbúðirnar hafa meiri mótstöðu en eldri umbúðirnar skal ljúka þeim rannsóknnum sem eru hafnar og gögnin skulu afhent lögbærum yfirvöldum tafarlaust að því loknu.

15	Dagatalsumbúðum fyrir pakkningastærð, sem þegar er skráð í málsskjölin, bætt við eða breytt	Grunnubúðaeftir skal vera það sama.	
16	Greypingu, upphleypingu eða öðrum merkingum breytt eða bætt við, þ.m.t. með því að skipta út eða bæta við merkibleki sem er notað á fullbúna lyfið	Breytingin skal ekki hafa áhrif á inngjöf, notkun eða öryggi fullbúna lyfsins. Gæðalýsingum fyrir lokasamþykkt og geymsluþol fullbúna lyfsins skal ekki hafa verið breytt nema að útlitinu til. Blekið skal vera í samræmi við viðeigandi lyfjalöggjöf. Breytingin skal ekki varða töflu með deilistriki sem á að skipta í jafna skammta.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna.
17	Breyting á lögum eða málum lyfjaforms taflna, hylkja, endaparmsstíla og skeiðarstíla án forðaverkunar	Leysnihraði lyfsins skal haldast óbreyttur. Hvað jurtafyr varðar skal nýr sundrunartími lyfsins vera sambærilegur við þann eldri þegar prófun á leysni kann að vera óhagkvæm. Gæðalýsingum fyrir lokasamþykkt og geymsluþol lyfsins skal ekki hafa verið breytt. Eigindleg eða meginleg samsetning og meðalmassi skulu haldast óbreytt. Breytingin skal ekki varða töflu með deilistriki sem á að skipta í jafna skammta.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna.
18	Breyting eða breytingar á samsetningu (hjálparefnum) ósæfðs fullbúins lyfs	Breytingin skal ekki gilda um líffræðileg lyf eða ónæmislyf. Breytingin skal ekki geta haft áhrif á auðkenni, styrk, gæði, hreinleika, virkni, eðliseiginleika, öryggi eða skilvirkni fullbúna lyfsins. Stöðugleikarannsóknir skulu hafa verið hafnar í samræmi við nógildandi samþykkt aðferðarlýsingu fyrir stöðugleika og samkvæmt skilyrðum alþjóðlegrar samvinnu um samhæfingu tæknilegra krafna varðandi skráningu dýralyfja (VICH); viðeigandi stöðugleikabreytur skulu hafa verið metnar í a.m.k. tveimur lotum í tilraunastærð eða iðnaðarframleiðslustærð og umsækjandinn skal hafa fullnægjandi gögn um stöðugleika sem ná yfir a.m.k. þrjá mánuði. Stöðugleikasniðið skal vera svipað og núverandi skráð ástand.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna, þ.m.t. staðfestingu á stöðugleika.

a)	— stækkun eða minnkun efnisþáttar eða -þátta í kerfinu fyrir bragðefni eða litun	<p>Megindlegar breytingar skulu ekki vera meiri en +/- 10% af núverandi styrk efnisþáttarins.</p> <p>Engin breyting skal verða á starfrænum eiginleikum lyfjaformsins (t.d. sundrunartíma, leysnihraða).</p> <p>Gæðalýsing fullbúna lyfsins skal einungis hafa verið uppfærð að því er varðar útlit, lykt eða bragð og, ef við á, niðurfellingu samngreiningar-prófunar.</p> <p>Hvað varðar dýralyf til inngjafar um munn skal breytingin ekki hafa neikvæð áhrif á upptöku í marktegundinni.</p>	
b)	— allar minni háttar leiðréttingar á megindlegri samsetningu fullbúna lyfsins að því er varðar hjálparefni	<p>Megindlegar breytingar skulu ekki vera meiri en +/- 10% af núverandi styrk efnisþáttarins.</p> <p>Breytingin skal ekki hafa áhrif á starfræna eiginleika lyfjaformsins (t.d. sundrunartíma, leysnihraða).</p> <p>Hvað varðar lyf í föstu formi sem eru gefin um munn skal leysnihraði breytta lyfsins ákvarðaður með minnst tveimur lotum í tilraunastærð og skal vera sambærilegur við þann fyrri. Engin umtalsverður munur skal verða að því er varðar sambærileika. Hvað jurtaf varðar skal sundrunartími breytta lyfsins vera sambærilegur við þann fyrri þegar prófun á leysni kann að vera óhagkvæm.</p> <p>Breytingin skal ekki vera afleiðing stöðugleikavandamála og skal ekki leiða til hugsanlegra öryggisvandamála, t.d. mismunandi styrkleika.</p>	<p>Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna.</p> <p>Annaðhvort hæfsvottorð Evrópsku lyfja-skrárinnar fyrir alla nýja hluta dýra sem eru næm fyrir smitandi svampheilakvilla eða, eftir atvikum, skjalfest sönnun fyrir því að tiltekin uppspretta áhættuefnis fyrir smitandi svampheilakvilla hafi áðir verið metin af lögbæra yfirvaldinu og sýnt hafi verið fram á að það samræmist gildissviði núgildandi leiðbeininga sem miða að því að draga úr hættu á að svampheilakvilli í dýrum berist með manna- og dýralyfjum. Eftirfarandi upplýsingar skulu fylgja hverju slíku efni: heiti framleiðanda, tegund og vefir sem efnið er afleiða af, upprunaland upprunadýranna og notkun þess.</p>



c)	<p>— efnisþætti eða -þáttum í kerfinu fyrir bragðefni eða litun bætt við eða skipt út</p>	<p>Breytingin skal ekki hafa áhrif á starfræna eiginleika lyfjaformsins (t.d. sundrunartíma, leysnihraða).</p> <p>Hvað varðar dýralyf fyrir tegundir sem gefa af sér afurðir til manneldis skal færslunni í reglugerð (EB) nr. 470/2009 fyrir þetta efni breytt áður en þessi breyting kemur til framkvæmda.</p> <p>Hvað varðar lyf í föstu formi sem eru gefin um munn skal leysnihraði breytta lyfsins ákvarðaður með minnst tveimur lotum í tilraunastærð og skal vera sambærilegur við þann fyrri. Engin umtalsverður munur skal verða að því er varðar sambærileika. Hvað jurtalyf varðar skal sundrunartími breytta lyfsins vera sambærilegur við þann fyrri þegar prófun á leysni kann að vera óhagkvæm.</p> <p>Breytingin skal ekki vera afleiðing stöðugleikavandamála og skal ekki leiða til hugsanlegra öryggisvandamála (t.d. mismunandi styrkleika).</p>	<p>Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna.</p> <p>Annaðhvort hæfisvottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar fyrir alla nýja hluta dýra sem eru næm fyrir smitandi svampheilakvilla eða, eftir atvikum, skjalfest sönnun fyrir því að tiltekin uppspretta áhættuefnis fyrir smitandi svampheilakvilla hafi áðir verið metin af lögbæra yfirvaldinu og sýnt hafi verið fram á að það samræmist gildissviði núgildandi leiðbeininga sem miða að því að draga úr hættu á að svampheilakvilli í dýrum berist með manna- og dýralyfjum. Eftirfarandi upplýsingar skulu fylgja hverju slíku efni: heiti framleiðanda, tegund og vefir sem efnið er afleiða af, upprunaland upprunadýranna og notkun þess.</p>
19	<p>Breyting á þyngd hjúps lyfjaforma sem eru gefin um munn eða breyting á þyngd hylkja fyrir fast lyfjaform sem er gefið um munn.</p>	<p>Breytingin skal ekki vera afleiðing stöðugleikavandamála og skal ekki leiða til hugsanlegra öryggisvandamála (t.d. mismunandi styrkleika).</p> <p>Hvað varðar dýralyf til inngjafar um munn skal hjúpurinn ekki vera mikilvægur þáttur í því hvernig lyfið er losað og breytingin skal ekki hafa áhrif á upptöku í marktegundinni.</p> <p>Gæðalýsingin fyrir fullbúna lyfið skal einungis uppfærð að því er varðar þyngd og mál, ef við á.</p> <p>Leysnihraði breytta lyfsins skal ákvarðaður með minnst tveimur lotum í tilraunastærð og skal vera sambærilegur við þann fyrri. Hvað jurtalyf varðar skal sundrunartími breytta lyfsins vera sambærilegur við þann fyrri þegar prófun á leysni kann að vera óhagkvæm.</p>	<p>Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna, þ.m.t. staðfestingu á stöðugleika.</p>

		Viðeigandi stöðugleikarannsóknir skulu vera hafnar við VICH-skilyrði og viðeigandi stöðugleikabreytur skulu hafa verið metnar í minnst tveimur lotum í tilraunastærð eða iðnaðarframleiðslustærð og umsækjandi skal, þegar framkvæmd á sér stað, hafa fullnægjandi gögn um stöðugleika sem ná yfir a.m.k. þrjá mánuði.	
20	Stað þar sem pökkun í grunnbúðir á ósæfðu lyfi fer fram er skipt út eða bætt við	<p>Breytingin skal ekki gilda um líffræðileg lyf eða ónæmislyf.</p> <p>Staðurinn þar sem pökkun í grunnbúðir fer fram skal þegar hafa verið færður inn í þau upplýsingatæknikerfi Sambandsins sem geyma og miðla gögnum um fyrirtæki.</p> <p>Staðurinn skal hafa viðeigandi samþykki fyrir framleiðslu á viðkomandi lyfjaformi eða lyfi og skal hafa fengið fullnægjandi skoðun.</p> <p>Fullgildingaráætlunin skal liggja fyrir eða fullgilding á framleiðslunni á nýja staðnum skal hafa farið fram á fullnægjandi hátt í samræmi við nógildandi aðferðarlýsingu með minnst þremur lotum í framleiðslustærð, eins og við á.</p> <p>Ef framleiðslustaðurinn og staður pökkunar í grunnbúðir eru ekki einn og sá sami skal tilgreina og fullgilda flutningsskilmála og skilyrði fyrir geymslu í lausu.</p>	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna.
21	Stað þar sem pökkun fullbúins lyfs í milliumbúðir fer fram er skipt út eða bætt við	<p>Staður pökkunar í milliumbúðir skal þegar hafa verið færður inn í þau upplýsingatæknikerfi Sambandsins sem geyma og miðla gögnum um fyrirtæki.</p> <p>Staðurinn skal hafa viðeigandi samþykki fyrir framleiðslu á viðkomandi lyfjaformi eða lyfi og skal hafa fengið fullnægjandi skoðun.</p>	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna.
22	Breyting á innflytjanda, fyrirkomulagi eftirlits með lotum og gæðaprófunum (stað skipt út eða bætt við) fyrir fullbúið lyf	<p>Staðurinn skal þegar hafa verið færður inn í þau upplýsingatæknikerfi Sambandsins sem geyma og miðla gögnum um fyrirtæki.</p> <p>Staðurinn skal hafa viðeigandi leyfi og hafa fengið fullnægjandi skoðun.</p> <p>Breytingin skal ekki gilda um líffræðileg lyf eða ónæmislyf.</p> <p>Yfirfærslu aðferðar frá fyrri staðnum til þess nýja skal þegar vera lokið á fullnægjandi hátt.</p>	

23	Framleiðanda fullbúins lyfs sem ber ábyrgð á innflutningi skipt út eða bætt við	Staðurinn skal þegar hafa verið færður inn í þau upplýsingatæknikerfi Sambandsins sem geyma og miðla gögnum um fyrirtæki. Staðurinn skal hafa viðeigandi leyfi og hafa fengið fullnægjandi skoðun	
24	Framleiðanda sem ber ábyrgð á lokasamþykkt lota, þ.m.t. eftirliti með lotum eða prófun á ósæfðu fullbúnu lyfi, er skipt út eða bætt við	Framleiðandinn eða staðurinn skal þegar hafa verið færður inn í þau upplýsingatæknikerfi Sambandsins sem geyma og miðla gögnum um fyrirtæki. Staðurinn skal hafa viðeigandi leyfi og hafa fengið fullnægjandi skoðun. Breytingin skal ekki gilda um líffræðileg lyf eða ónæmislyf. Yfirfærslu aðferðar frá fyrri staðnum til þess nýja skal þegar vera lokið á fullnægjandi hátt.	
25	Breyting á umbúðafni lyfs í lausu (milliefnum) sem komast ekki í snertingu við efnasamsetninguna í lausu (þ.m.t. að skipta því út eða bæta öðru við)	Framleiðslustigin skulu vera þau sömu. Fullbúna lyfið, milliefni eða vinnslueftirlit við framleiðslu fullbúna lyfsins skulu áfram vera í samræmi við samþykktar gæðalýsingar. Milliumbúðir skulu ekki hafa starfrænt hlutverk í stöðugleika lyfsins í lausu, en ef svo er skulu þær ekki veita minni vernd en þær samþykktu.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málskjalanna.
26	Breyting á lotustærð (þ.m.t. sviðum lotustærða) fullbúna lyfsins:	Breytingin skal ekki gilda um líffræðileg lyf eða ónæmislyf. Breytingin skal hvorki vera afleiðing óvæntra atburða, sem eiga sér stað við framleiðsluna, né til komin vegna vandkvæða með stöðugleika. Breytingin skal ekki hafa áhrif á samanburðarnákvæmni eða samkvæmni lyfsins. Breytingarnar á framleiðsluaðferðinni eða á vinnslueftirlitinu skulu einungis vera þær sem eru nauðsynlegar vegna breytingarinnar á lotustærðinni, t.d. notkun búnaðar af annarri stærð. Fullgildingaráætlun skal liggja fyrir eða fullgilding á framleiðslunni skal hafa farið fram á fullnægjandi hátt í samræmi við núgildandi aðferðarlýsingu með minnst þremur framleiðslulotum í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málskjalanna. Þar sem við á skal leggja fram lotunúmer, samsvarandi lotustærð, framleiðsludagsetningu lota <sup>(3)</sup> sem eru notaðar í fullgildingarrannsókninni og fullgildingargögnin eða aðferðarlýsingu (áætlun) fullgildingarinnar.
a)	— allt að tíföld stækkun samanborið við upprunalega samþykkt lotustærð lyfjaforms til inntöku án forðaverkunar eða ósæfðs fljótandi lyfjaforms	Lotustærðin skal vera innan tífaldrar marka lotustærðarinnar sem ráð var gert fyrir þegar markaðsleyfið var veitt.	

	b) — allt að tífold stækkun samanborið við upprunalega samþykkt lotustærð lyfjaforms lyfjagass	Lotustærðin skal vera innan tífaldrar marka lotustærðarinnar sem ráð var gert fyrir þegar markaðsleyfið var veitt.	
	c) — allt að tífold minnkun lotustærðar samanborðið við upprunalega samþykkt lotustærð lyfjaforms til inntöku án forðaverkunar eða ósæfðs fljótandi lyfjaforms	Lotustærðin skal vera innan tífaldrar marka lotustærðarinnar sem ráð var gert fyrir þegar markaðsleyfið var veitt.	
	d) — allt að tífold minnkun lotustærðar (fyrir lyfjaform lyfjagass)	Lotustærðin skal vera innan tífaldrar marka lotustærðarinnar sem ráð var gert fyrir þegar markaðsleyfið var veitt.	
	e) — meira en tífold stækkun lotustærðar samanborðið við upprunalega samþykkt lotustærð fasts lyfjaforms til inntöku án forðaverkunar		Stöðugleikagögn fyrir 3 mánuði úr minnst einni lotu í tilraunastærð við VICH-skilyrði.
27	Breyting á prófunum við vinnslu eða mörkum sem er beitt við framleiðslu fullbúna lyfsins:	Breytingin skal ekki varða skuldbindingu eða óvæntan atburð meðan á framleiðslu stendur. Breytingin skal ekki geta haft áhrif á auðkenni, styrk, gæði, hreinleika, virkni eða eðliseiginleika fullbúna lyfsins, milliefna eða efna við vinnslu.	Samanburðartafla fyrir eldri og nýjar prófanir eða mörk við vinnslu.
	a) — þrenging marka við vinnslu	Breytingin skal vera innan sviðs núgildandi samþykktra marka. Prófunaraðferðin skal vera sú sama eða breytingar á prófunaraðferðinni skulu vera minni háttar.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna.
	b) — nýrri prófun og mörkum við vinnslu bætt við	Ný prófunaraðferð skal ekki varða nýstárlega óstaðlaða tækni eða staðlaða tækni sem er notuð á nýstárlegan hátt. Nýja prófunaraðferðin skal ekki vera líffræðileg, ónæmisfræðileg eða ónæmisefnafræðileg eða aðferð þar sem notað er líffræðilegt prófefni fyrir líffræðilega virkt efni, nema ef þetta er stöðluð örverufræðileg aðferð sem er í lyfjaskrá.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna fyrir aðferð og fullgildingu, gögn um lotur og viðeigandi samanburðargögn.
28	Breyting á breytum eða mörkum gæðalýsingar hjálparefnis	Breytingin skal ekki vera afleiðing skuldbindinga úr fyrri mötum um að endurskoða mörk í gæðalýsingu (t.d. sem gerðar voru í ferlinu við umsókn um markaðsleyfi eða breytingarferli skv. 62. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6).	

		Breytingin skal ekki vera afleiðing óvæntra atburða sem eiga sér stað við framleiðsluna, t.d. nýrra óskilgreindra óhreininda eða breytingar á heildarmörkum óhreininda.	
a)	— þrenging gæðalýsingarmarka	Breytingin skal vera innan sviðs núgildandi samþykktra marka. Prófunaraðferðin skal vera sú sama eða breytingar á prófunaraðferðinni skulu vera minni háttar.	
b)	— nýrri gæðalýsingarbreytu bætt við gæðalýsinguna ásamt samsvarandi prófunaraðferð	Ný prófunaraðferð skal ekki varða nýstárlega óstaðlaða tækni eða staðlaða tækni sem er notuð á nýstárlegan hátt. Nýja prófunaraðferðin skal ekki vera líffræðileg, ónæmisfræðileg eða ónæmisefnafræðileg eða aðferð þar sem notað er líffræðilegt prófefni fyrir líffræðilega virkt efni, nema ef þetta er stöðluð örverufræðileg aðferð sem er í lyfjaskrá. Breytingin skal ekki varða óhreinindi sem skemma erfðæfni.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna fyrir aðferð og fullgildingu, gögn um lotur og viðeigandi samanburðargögn.
29	Breyting á uppruna hjálparefnis eða prófefnis, sem ber með sér hættu á smitandi svampheilakvilla, úr efni sem ber með sér hættu á smitandi svampheilakvilla yfir í efni upprunnið úr jurtum eða manngerðum efnum.	Gæðalýsingarnar fyrir hjálparefnið, lokasamþykkt fullbúna lyfsins og lok geymslupóls skulu vera þær sömu. Breytingin skal ekki varða hjálparefni eða prófefni sem er notað við framleiðslu líffræðilegs eða ónæmisfræðilegs virks efnis eða í líffræðilegu eða ónæmisfræðilegu lyfi.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna. Yfirlýsing frá framleiðanda eða handhafa markaðsleyfis fyrir efnið sem er eingöngu upprunnið úr jurtum eða manngerðum efnum.
30	Breyting á breytum eða mörkum gæðalýsingar fullbúna lyfsins:	Breytingin skal ekki vera afleiðing skuldbindinga úr fyrri mötum um að endurskoða mörk í gæðalýsingu (t.d. sem gerðar voru í ferlinu við umsókn um markaðsleyfi eða breytingarferli samkvæmt 62. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6) nema ef fylgiskjölin hafa þegar verið metin og samþykkt í samhengi við aðra málsmeðferð samkvæmt reglugerð (ESB) 2019/6. Breytingin skal ekki vera afleiðing óvæntra atburða sem eiga sér stað við framleiðsluna, t.d. nýrra óskilgreindra óhreininda eða breytingar á heildarmörkum óhreininda.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna. Samanburðartafla fyrir eldri og nýjar breytur og mörk í gæðalýsingunni.
a)	— þrenging gæðalýsingarmarka	Breytingin skal vera innan sviðs núgildandi samþykktra marka. Prófunaraðferðin skal vera sú sama eða breytingar á prófunaraðferðinni skulu vera minni háttar.	

b)	— þrenging gæðalýsingarmarka fullbúinna lyfja sem eru háð lokasamþykkt opinbers eftirlitsaðila á framleiðslulotum	Breytingin skal vera innan sviðs núgildandi samþykktra marka. Prófunaraðferðin skal vera sú sama eða breytingar á prófunaraðferðinni skulu vera minni háttar.	
c)	— nýrri gæðalýsingarbreytu bætt við gæðalýsinguna ásamt samsvarandi prófunaraðferð	Ný prófunaraðferð skal ekki varða nýstárlega óstaðlaða tækni eða staðlaða tækni sem er notuð á nýstárlegan hátt. Prófunaraðferðin skal ekki vera líffræðileg, ónæmisfræðileg eða ónæmisefnafræðileg eða aðferð þar sem notað er líffræðilegt prófefni fyrir líffræðilega virkt efni, nema ef þetta er stöðluð örverufræðileg aðferð sem er í lyfjaskrá. Breytingin skal ekki varða nein óhreinindi (þ.m.t. sem skemma erfðaeefni) eða leysni.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna fyrir aðferð og fullgildingu, gögn um lotur og viðeigandi samanburðargögn.
d)	— uppfærsla á málsskjölunum til að uppfylla ákvæði uppfærðrar almennrar lýsingar efnisins í Evrópsku lyfjaskránni fyrir fullbúna lyfið	Breytingin skal vera innan sviðs núgildandi samþykktra marka. Prófunaraðferðin skal vera sú sama eða breytingar á prófunaraðferðinni skulu vera minni háttar. Breytingin skal ekki varða nein óhreinindi (þ.m.t. sem skemma erfðaeefni) eða leysni.	
31	Samræmdar skammtaæiningar eru innleiddar í stað núgildandi skráðrar aðferðar	Breytingin skal samræmast breytingum á staðli 2.9.5 í Evrópsku lyfjaskránni um samræmi massa eða staðli 2.9.6 í Evrópsku lyfjaskránni um samræmi innihalds.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna. Samanburðartafla fyrir eldri og nýjar breytur og mörk í gæðalýsingunni.
32	Breyting á breytum eða mörkum gæðalýsingar fullbúna lyfsins til að gefa nákvæmari lýsingu á útliti lyfsins	Breytingin skal hvorki vera afleiðing óvæntra atburða, sem eiga sér stað við framleiðsluna, né til komin vegna prófunar á fullbúna lyfinu.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna. Samanburðartafla fyrir eldri og nýjar breytur og mörk í gæðalýsingunni.
33	Breyting á prófunaraðferð fyrir fullbúna lyfið til að hlíta Evrópsku lyfjaskránni:	Breytingin skal ekki varða breytingu á heildarmörkum óhreininda; engin ný óskilgreind óhreinindi skulu greinast.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna.

		Greiningaraðferðin skal vera sú sama (t.d. breyting á lengd súlu eða hitastigs en ekki annars konar súla eða aðferð). Prófunaraðferðin skal ekki vera líffræðileg, ónæmisfræðileg eða ónæmisefnafræðileg eða aðferð þar sem notað er líffræðilegt prófefni fyrir líffræðilega virkt efni, nema ef þetta er stöðluð örverufræðileg aðferð sem er í lyfjaskrá.	
a)	— uppfærsla prófunaraðferðar til að hlíta uppfærðri almennri lýsingu efnisins í Evrópsku lyfjaskránni		
b)	— uppfærsla prófunaraðferðar til að endurspegla hlítu við Evrópsku lyfjaskrána og fjarlægja tilvísun í úreltu innri prófunaraðferðina og númer prófunaraðferðarinnar		
34	Breyting á eigindlegri og meginlegri samsetningu innri umbúða fasts lyfjaforms fullbúins lyfs	Þegar um föst lyfjaform er að ræða skal breytingin einungis varða sams konar umbúðir eða gerð íláts (s.s. úr þynnupakkningu í þynnupakkningu). Fullbúna lyfið skal ekki vera sæft. Breytingin skal ekki hafa áhrif á inngjöf, notkun, öryggi eða stöðugleika fullbúna lyfsins. Viðeigandi stöðugleikarannsóknir skulu vera hafnar við VICH-skilyrði og viðeigandi stöðugleikabreytur skulu hafa verið metnar í minnst tveimur lotum í tilraunastærð eða iðnaðarframleiðslustærð og umsækjandi skal, þegar framkvæmd á sér stað, hafa fullnægjandi gögn um stöðugleika sem ná yfir a.m.k. þrjá mánuði. Ef nýju umbúðirnar hafa hins vegar meiri mótstöðu en fyrirliggjandi umbúðir þurfa þriggja mánaða stöðugleikaupplýsingarnar ekki þegar að liggja fyrir. Nýja umbúðaefnið skal a.m.k. vera sambærilegt við samþykka efnið að því er varðar viðeigandi eiginleika þess.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málskjalanna. Samanburðartafla fyrir eldri og nýrri innri pakkningargæðalýsingar, gegndræpisgögn og milliverkanagögn, eins og við á.
35	Breyting á breytum eða mörkum gæðalýsingar fyrir innri umbúðir fullbúna lyfsins:	Breytingin skal ekki vera afleiðing skuldbindinga úr fyrri mötum um að endurskoða mörk í gæðalýsingu (t.d. sem gerðar voru í ferlinu við umsókn um markaðsleyfi eða breytingarferli skv. 62. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6) nema ef fylgiskjölín hafa þegar verið metin og samþykkt í samhengi við aðra málsmeðferð samkvæmt reglugerð (ESB) 2019/6.	Samanburðartafla fyrir eldri og nýjar gæðalýsingar eða mörk.

		Breytingin skal ekki vera afleiðing óvæntra atburða sem upp koma í framleiðslu.	
a)	— þrenging gæðalýsingarmarka	Breytingin skal vera innan sviðs núgildandi samþykktar marka. Prófunaraðferðin skal vera sú sama eða breytingar á prófunaraðferðinni skulu vera minni háttar.	
b)	— nýrri gæðalýsingarbreytu bætt við gæðalýsinguna ásamt samsvarandi prófunaraðferð	Ný prófunaraðferð skal ekki varða nýstárlega óstaðlaða tækni eða staðlaða tækni sem er notuð á nýstárlegan hátt.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna fyrir gögn um aðferð og fullgildingu og lotur, eins og við á.
36	Breyting á prófunaraðferð fyrir innri umbúðir fullbúna lyfsins (þ.m.t. að skipta henni út eða bæta annarri við)	Breytingin skal ekki gilda um líffræðileg lyf eða ónæmislyf. Viðeigandi fullgildingarrannsóknir skulu hafa verið gerðar í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur og skulu þær sýna að uppfærða prófunaraðferðin sé að minnsta kosti jafngild eldri prófunaraðferðinni. Ný prófunaraðferð skal ekki varða nýstárlega óstaðlaða tækni eða staðlaða tækni sem er notuð á nýstárlegan hátt.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna fyrir gögn um aðferð og fullgildingu og lotur, eins og við á.
37	Breyting á lögum eða málum fláts eða lokunarbúnaðar (innri umbúða) ósæfðs fullbúins lyfs	Breytingin skal ekki varða hluta umbúðaefnisins sem hefur áhrif á inngjöf, notkun, öryggi eða stöðugleika fullbúna lyfsins. Breytingin skal ekki varða eigindlega eða meginlega samsetningu ílátsins. Ef um er að ræða breytingu á kollrúminu eða breytingu á hlutfallinu milli yfirborðs og rúmmáls skulu stöðugleikarannsóknir hafa verið hafnar í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur, viðeigandi stöðugleikabreytur skulu hafa verið metnar í minnst tveimur lotum í tilraunastærð eða iðnaðarframleiðslustærð og umsækjandi skal hafa fullnægjandi gögn um stöðugleika sem ná yfir a.m.k. þrjá mánuði.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna.
38	Breyting á pakkningastærð (fjölda eininga, t.d. taflna, lykja, o.s.frv. í pakkningu) innan marka núverandi samþykktar pakkningastærðar <sup>(3)</sup>	Nýja pakkningarstærðin skal samræmast stærð skammtanna og lengd meðferðarinnar sem eru samþykktar í samantektinni á eiginleikum lyfsins. Grunnnumbúðaefnið skal vera það sama.	



39	Breyting á einhverjum hluta grunnbúðafnisins sem ekki kemst í snertingu við samsetningu fullbúna lyfsins (s.s. breyting á lit vegna mismunandi plasts sem er notað í smellulok, litakóðahringi á lykjum eða breyting á nálarhlíf)	Breytingin skal ekki varða hluta umbúðafnisins sem hefur áhrif á inngjöf, notkun, öryggi eða stöðugleika fullbúna lyfsins.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna.
40	Birgi fyrir efnisþætti umbúða eða búnaðar (þegar hans er getið í málsskjölunum) skipt út eða bætt við	Eigindleg og meginleg samsetning efnisþátta umbúðanna eða búnaðarins og hönnunarforskriftin skulu vera óbreytt. Breytingin skal ekki geta haft áhrif á auðkenni, gæði eða hreinleika efnisþáttar umbúðanna eða búnaðarins.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna.
41	Breyting á geymsluþoli eða samþykktum aðferðarlýsingum fyrir stöðugleika fullbúna lyfsins:	Breytingin skal hvorki vera afleiðing óvæntra atburða, sem eiga sér stað við framleiðsluna, né til komin vegna vandkvæða með stöðugleika.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna.
a)	— stytting á geymsluþolstíma fullbúna lyfsins í söluumbúðum, eftir fyrstu opnun eða eftir þynningu eða endurupplausn		
b)	— breyting á samþykktari aðferðarlýsingu fyrir stöðugleika	Breytingin skal ekki geta haft áhrif á auðkenni, styrk, gæði, hreinleika, virkni eða eðliseiginleika fullbúna lyfsins. Breytingin skal ekki varða útvíkkun samþykktarviðmiðananna í þeim breytum sem eru prófaðar, fjarlægingu stöðugleikaábendingarbreytna eða skerðingu á tíðni prófana.	
42	Framkvæmd í raun á breytingum sem þegar er gert ráð fyrir í samþykktari aðferðarlýsingu fyrir breytingastjórnun fullbúna lyfsins	Breytingin skal vera í samræmi við samþykktu aðferðarlýsingu fyrir breytingastjórnun og niðurstöður gerðra rannsókna skulu gefa til kynna að fyrirframskilgreindar samþykktarviðmiðanir sem tilgreindar eru í aðferðarlýsingunni séu uppfylltar. Framkvæmd breytingarinnar skal ekki krefjast frekari gagna sem styðja við aðferðarlýsinguna fyrir breytingastjórnunina.	
43	Ritstjórnarlegar breytingar á 2. hluta málsskjalanna ef ekki er hægt að taka þær með í væntanlegri málsmeðferð sem varðar 2. hluta		Samanburðartafla fyrir breytingarnar á málsskjölunum.
44	Framlagning á nýju eða uppfærðu hæfisvottorði Evrópsku lyfjaskrárinnar frá framleiðanda sem þegar er samþykktur fyrir ósæft: — virkt efni, — upphafsefni, prófefni eða milliefni sem er notað í framleiðsluferli virka efnisins, — hjálparefni	Gæðalýsingarnar fyrir lokasamþykkt fullbúna lyfsins og lok geymsluþols skulu vera þær sömu. Breytingin skal ekki geta haft áhrif á auðkenni, gæði, hreinleika, virkni eða eðliseiginleika virka efnisins, upphafsefnisins, prófefnisins eða milliefnisins, sem er notað í framleiðsluferli virka efnisins, eða hjálparefnisins.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna, þ.m.t. afrit af uppfærðu hæfisvottorði Evrópsku lyfjaskrárinnar og yfirlýsingunni um einstaklinginn með tilskilda menntun og hæfi, eins og við á.

		<p>Ekki skal krafist neinna viðbótargagna.</p> <p>Framleiðsluferli virka efnisins, upphafsefnisins, prófefnisins, milliefnisins eða hjálparefnisins skal ekki fela í sér notkun á efni úr mönnum eða dýrum.</p> <p>Framleiðsluleið, eðlisástand, útdráttarleysir og lyfjaútdráttarhlutfall jurtaefna og jurtablandna skulu vera óbreytt.</p> <p>Framleiðandinn skal þegar hafa verið samþykktur og færður inn í þau upplýsingatæknikerfi Sambandsins sem geyma og miðla gögnum um fyrirtæki.</p>	
45	<p>Framlagning á nýju hæfivottorði Evrópsku lyfjaskrárinnar frá nýjum framleiðanda (skipt út eða bætt við) fyrir ósæft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— virkt efni,</li> <li>— upphafsefni, prófefni eða milliefni sem er notað í framleiðsluferli virka efnisins,</li> <li>— hjálparefni</li> </ul>	<p>Gæðalýsingarnar fyrir lokasamþykkt fullbúna lyfsins og lok geymsluþols skulu vera þær sömu.</p> <p>Breytingin skal ekki geta haft áhrif á auðkenni, gæði, hreinleika, virkni eða eðliseiginleika virka efnisins, upphafsefnisins, prófefnisins eða milliefnisins, sem er notað í framleiðsluferli virka efnisins, eða hjálparefnisins.</p> <p>Ekki skal krafist neinna viðbótargagna.</p> <p>Framleiðsluferli virka efnisins, upphafsefnisins, prófefnisins, milliefnisins eða hjálparefnisins skal ekki fela í sér notkun á efni úr mönnum eða dýrum.</p> <p>Framleiðsluleið, eðlisástand, útdráttarleysir og lyfjaútdráttarhlutfall jurtaefna og jurtablandna skulu vera óbreytt.</p> <p>Framleiðandinn skal þegar hafa verið færður inn í þau upplýsingatæknikerfi Sambandsins sem geyma og miðla gögnum um fyrirtæki.</p>	<p>Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna, þ.m.t. afrit af uppfærðu hæfivottorði Evrópsku lyfjaskrárinnar og yfirlýsingunni um einstaklinginn með tilskilda menntun og hæfi, eins og við á.</p>
46	<p>Framlagning á nýju eða uppfærðu hæfivottorði Evrópsku lyfjaskrárinnar um smitandi svampheilakvilla fyrir ósæft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— virkt efni,</li> <li>— upphafsefni, prófefni eða milliefni sem er notað í framleiðsluferli virka efnisins,</li> <li>— hjálparefni</li> </ul>	<p>Breytingin skal ekki geta haft áhrif á auðkenni, gæði, hreinleika, virkni eða eðliseiginleika virka efnisins, upphafsefnisins, prófefnisins eða milliefnisins, sem er notað í framleiðsluferli virka efnisins, eða hjálparefnisins.</p> <p>Breytingin skal ekki hafa áhrif á hættuna á mengun af völdum aðskotaefna (t.d. engin breyting á upprunalandi).</p> <p>Framleiðandinn skal þegar hafa verið samþykktur og færður inn í þau upplýsingatæknikerfi Sambandsins sem geyma og miðla gögnum um fyrirtæki.</p>	<p>Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna, þ.m.t. afrit af uppfærðu hæfivottorði Evrópsku lyfjaskrárinnar, yfirlýsingunni um einstaklinginn með tilskilda menntun og hæfi og upplýsingum varðandi smitandi svampheilakvilla, eins og við á.</p>

47	Breyting til að hlíta Evrópsku lyfjaskránni eða landsbundinni lyfjaskrá aðildarríkis:	Breytingin skal eingöngu gerð til að ná fullri hlítni við lyfjaskrána. Allar prófanirnar í gæðalýsingunni skulu samsvara staðli lyfjaskrárinnar eftir breytinguna, nema viðbótarprófanir, ef einhverjar eru. Ekki skal krefjast viðbótarfullgildingar á nýrri eða breyttri aðferð sem er í lyfjaskrá. Framleiðsluleið, eðlisástand, útdráttarleysir og lyfjaútdráttarhlutfall jurtaefna og jurtablandna skulu vera óbreytt.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna (4). Samanburðartafla fyrir eldri og nýjar gæðalýsingar, ef við á.
a)	— breyting á gæðalýsingu eða -lýsingum virks efnis, hjálparefnis eða upphafsefnis virks efnis, sem var ekki fyrir í Evrópsku lyfjaskránni, til að ná fullri hlítni við Evrópsku lyfjaskrána eða landsbundna lyfjaskrá aðildarríkis	Viðbótargæðalýsingar í lyfjaskránni fyrir eiginleika sem eru bundnir við lyfið skulu haldast óbreyttar (t.d. agnastærðir, fjölbrigðaform, lífgreiningar eða íblöndunarefni). Breytingin skal ekki varða umtalsverðar breytingar á eiginlegri og meginlegri óhreinindamynd nema ef gæðalýsingarnar eru þrengdar.	Gögn um lotur og gögn sem sýna fram á hentugleika lýsingar efnisins við eftirlit með efninu.
b)	— breyting til að hlíta uppfærslu á viðeigandi lýsingu efnis í Evrópsku lyfjaskránni eða landsbundinni lyfjaskrá aðildarríkis	Viðbótargæðalýsingar í lyfjaskránni fyrir eiginleika sem eru bundnir við lyfið skulu haldast óbreyttar (t.d. agnastærðir, fjölbrigðaform, lífgreiningar eða íblöndunarefni).	
c)	— breyting á gæðalýsingum úr landsbundinni lyfjaskrá aðildarríkis í Evrópsku lyfjaskránni.		Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna, þ.m.t. gögn um lotur og gögn sem sýna fram á hentugleika lýsingar efnisins við eftirlit með efninu.
d)	— til að endurspegla hlítni við Evrópsku lyfjaskrána með því að fjarlægja tilvísun í innri prófunaraðferðina og númer prófunaraðferðarinnar		
48	Mælibúnaði eða búnaði til lyfjagjafar sem er ekki innfelldur hluti grunnbúðanna er skipt út eða bætt við	Breytingin skal ekki hafa áhrif á inngjöf, notkun, öryggi eða stöðugleika fullbúna lyfsins. Breytingin skal einungis varða búnað með CE-merki. Nýi mæli- eða lyfjagjafarbúnaðurinn skal gefa nákvæmlega þann skammt viðkomandi lyfs sem tilskilinn er samkvæmt samþykkttri stærð skammta og skulu niðurstöður úr rannsóknum þar að lútandi liggja fyrir.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna.

		Nýi búnaðurinn skal samrýmast dýralyfinu. Breytingin skal ekki leiða af sér umtalsverðar breytingar á lyfjaupplýsingunum.	
49	Breyting á breytum eða mörkum gæðalýsingar mælibúnaðar eða búnaðar til lyfjagjafar:	Breytingin skal ekki vera afleiðing skuldbindinga úr fyrri mötum um að endurskoða mörk í gæðalýsingu (t.d. sem gerðar voru í umsóknarferlinu fyrir markaðsleyfi eða breytingarferli skv. 62. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6) nema hún hafi áður verið metin og samþykkt sem hluti af eftirfylgniráðstöfun í fyrra ferli samkvæmt reglugerð (ESB) 2019/6. Breytingin skal ekki vera afleiðing óvæntra atburða sem eiga sér stað við framleiðsluna.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna. Samanburðartafla fyrir eldri og nýjar breytur og mörk í gæðalýsingunni.
a)	— þrenging gæðalýsingarmarka	Breytingin skal vera innan sviðs núgildandi samþykktra marka. Prófunaraðferðin skal vera sú sama eða breytingar á prófunaraðferðinni skulu vera minni háttar.	
b)	— nýrri gæðalýsingarbreytu bætt við gæðalýsinguna ásamt samsvarandi prófunaraðferð	Ný prófunaraðferð skal ekki varða nýstárlega óstaðlaða tækni eða staðlaða tækni sem er notuð á nýstárlegan hátt.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna fyrir gögn um aðferð og fullgildingu og lotur.
50	Breyting á prófunaraðferð (þ.m.t. að skipa henni út eða bæta annarri við) fyrir mælibúnað eða búnað til lyfjagjafar	Viðeigandi fullgildingarrannsóknir skulu hafa verið gerðar í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur og skulu þær sýna að uppfærða prófunaraðferðin sé að minnsta kosti jafngild eldri prófunaraðferðinni. Ný prófunaraðferð skal ekki varða nýstárlega óstaðlaða tækni eða staðlaða tækni sem er notuð á nýstárlegan hátt.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna fyrir gögn um aðferð og fullgildingu og lotur.
51	Uppfærsla á málsskjölum um gæði sem ætluð er til að koma í framkvæmd niðurstöðum málsmeðferðar málskots vegna hagsmuna Sambandsins skv. 83. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6:	Þessi breyting skal einungis gilda þegar ekki er krafist neinna nýrra gagna eða viðbótargagna vegna mats.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna.
a)	— fullbúna lyfið fellur undir skilgreint gildissvið málsmeðferðarinnar		
b)	— fullbúna lyfið fellur ekki undir skilgreint gildissvið málsmeðferðarinnar en breytingin eða breytingarnar koma niðurstöðu málsmeðferðarinnar í framkvæmd		

C	<b>Breytingar á þeim hluta málskjalanna sem fjallar um öryggi, verkun og lyfjagát</b>		
1	Breyting eða breytingar á nafni eða heimilisfangi eða samskiptaupplýsingum einstaklings með tilskilda menntun og hæfi til að sinna lyfjagát		
2	Breyting eða breytingar á samantektinni á eiginleikum lyfs, merkingum eða fylgiseðli sem ætlunin er að nota til að koma í framkvæmd niðurstöðu málsmeðferðar málskots vegna hagsmuna Sambandsins skv. 83. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6.	Dýralyfið skal falla undir skilgreint gildissvið málskotsins. Þessi breyting skal einungis gilda þegar ekki er krafist neinna nýrra gagna eða viðbótargagna vegna mats. Fyrirhuguð samantekt á eiginleikum lyfs, merkingum og fylgiseðli skal vera nákvæmlega eins fyrir viðkomandi liði samantektarinnar sem fylgir með í viðauka við ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar um málsmeðferð málskots fyrir frumlyfið.	
3	Breyting eða breytingar á samantektinni á eiginleikum, merkingum eða fylgiseðli samheita- eða blendingslyfja í kjölfar mats á sömu breytingu eða breytingum fyrir frumlyfið	Þessi breyting skal einungis gilda þegar ekki er krafist neinna nýrra gagna eða viðbótargagna vegna mats. Fyrirhugaðar breytingar á samantektinni á eiginleikum lyfs, merkingum og fylgiseðli skulu vera nákvæmlega eins og þær breytingar sem eru samþykktar fyrir frumlyfið. Frumlyfið skal vera samþykkt í hlutaðeigandi aðildarríki.	
4	Breyting eða breytingar á samantektinni á eiginleikum lyfs, merkingum eða fylgiseðli sem ætlunin er að nota til að koma í framkvæmd niðurstöðu úr málsmeðferð eða tilmælum lögbæra yfirvaldsins eða Lyfjastofnunar Evrópu varðandi áhættu- stjórnunarráðstafanir í lyfjagát í tengslum við dýralyf	Þessi breyting skal einungis gilda þegar ekki er krafist neinna nýrra gagna eða viðbótargagna vegna mats. Fyrirhugaðar breytingar á samantektinni á eiginleikum lyfs, merkingum og fylgiseðli skulu vera nákvæmlega eins og orðalagið sem var samþykkt af lögbæra yfirvaldinu eða Lyfjastofnun Evrópu.	
5	Breyting á staðsetningu grunnskjala lyfjagátarkerfisins		
6	Innleiðing á samantekt á grunnskjali lyfjagátarkerfisins eða breytingar á samantektinni á grunnskjali lyfjagátarkerfisins sem ekki er þegar fjallað um annars staðar í þessum viðauka		Samantekt á grunnskjali lyfjagátarkerfisins skv. c-lið 1. mgr. 8. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6.

7	Innleiðing, breyting eða breytingar á skuldbindingum og skilyrðum markaðsleyfis, þ.m.t. áhættustjórnunarátætluninni	Orðalagið skal takmarkast við það sem lögbæra yfirvaldið eða Lyfjastofnun Evrópu samþykkti.	
8	Framkvæmd breytinga í samantektinni á eiginleikum lyfs sem ekki er þegar fjallað um annars staðar í þessum viðauka	Þessi breyting skal einungis gilda þegar ekki er krafist neinna nýrra gagna eða viðbótargagna vegna mats. Breytingin skal ekki hafa áhrif á gæði, öryggi eða verkun lyfsins. Breytingar skulu í eðli sínu vera minni háttar og skulu samræmast þeim upplýsingum sem þegar eru í samantektinni á eiginleikum lyfsins.	
9	Ritstjórnarlegar breytingar á samantektinni á eiginleikum lyfs, fylgiseðli eða merkingum ef ekki er hægt að taka þær með í væntanlegri málsmeðferð	Breytingarnar skulu ekki hafa áhrif á gæði, öryggi eða verkun lyfsins.	
10	Breytingar á merkingunni eða fylgiseðlinum sem skulu ekki tengjast samantektinni á eiginleikum lyfsins:		
a)	— stjórnásluupplýsingar sem varða fulltrúa leyfishafans		
b)	— aðrar breytingar	Breytingar skulu í eðli sínu vera minni háttar og skulu samræmast upplýsingunum í samantektinni á eiginleikum lyfsins. Breytingin skal ekki varða innleiðingu nýrra staðsetninga lokasamþykktar lotna. Breytingar skulu ekki varða kynningar og skulu ekki hafa neikvæð áhrif á læsileika upplýsinganna um lyfið.	
c)	— límmiði til að hægt sé að rekja lyfið settur í eða á öskjuna utan um lyfið	Viðbótin skal ekki hafa neikvæð áhrif á læsileika upplýsinganna um lyfið.	
D	<b>Breytingar á þeim hluta málsskjalanna sem inniheldur grunnskjal fyrir ónæmisvaka í bóluefni</b>		
1	Breyting á nafni eða heimilisfangi eða samskiptaupplýsingum handhafa vottorðs um grunnskjal fyrir ónæmisvaka í bóluefni fyrir líffræðileg lyf	Markaðsleyfishafi skal vera sami lögaðili.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna, eins og við á.

2	Innfærsla grunnskjals fyrir ónæmisvaka í bóluefni, sem þegar er samþykkt, í málsskjöl um markaðsleyfi fyrir dýralyfi. (grunnskjal fyrir ónæmisvaka í bóluefni, 2. stigs málsmeðferð)	Breytingar skulu ekki hafa áhrif á eiginleika fullbúna lyfsins.	Breyting á viðeigandi hluta eða hlutum málsskjalanna.
---	--	---	---

- (<sup>1</sup>) Samkvæmt stöðluðum skilmálum Evrópuskrifstofu um gæði lyfja og heilsuverndar fyrir stöðluð iðorð sem skrifstofan gefur út vegna markaðsleyfisumsókna.
- (<sup>2</sup>) Í tilvikum þegar tiltekið lyfjaform eða styrkleiki hefur hlotið einstakt markaðsleyfi sem er aðskilið frá markaðsleyfinu fyrir önnur lyfjaform eða aðra styrkleika sama lyfs þá telst niðurfelling hins fyrrnefnda ekki vera breyting heldur afturköllun markaðsleyfisins.
- (<sup>3</sup>) Í tilvikum þegar tiltekin stærð pakkninga hefur hlotið einstakt markaðsleyfi sem er aðskilið frá markaðsleyfinu fyrir aðrar pakkningastærðir sama lyfs skal breyting á hinu fyrrnefnda ekki teljast vera breyting skv. 61. gr. heldur breyting skv. 62. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6.
- (<sup>4</sup>) Óþarfi er að tilkynna lögbærum yfirvöldum um uppfærða lýsingu efnis í Evrópsku lyfjaskránni eða landsbundinni lyfjaskrá aðildarríkis þegar tilvísun er gerð í núgildandi útgáfu í málsskjölum samþykks lyfs. Umsækjendur eru minntir á að hlítni við uppfærða lýsingu efnis ætti að koma til framkvæmdar innan sex mánaða. Þessi breyting gildir ef framkvæmd á sér ekki stað innan sex mánaða frá útgáfudagsetningunni.