

KOMMISJONSFORORDNING (EF) nr. 542/95**av 10. mars 1995****om behandling av endringer i vilkårene for markedsføringstillatelser for legemidler i henhold til rådsforordning (EØF) nr. 2309/93 (*)**KOMMISJONEN FOR DE EUROPEISKE
FELLESKAP HAR —

under henvisning til traktaten om opprettelse av Det europeiske fellesskap,

under henvisning til rådsforordning (EØF) nr. 2309/93 av 22. juli 1993 om fastsettelse av framgangsmåter i Fellesskapet for godkjenning og overvåking av legemidler for mennesker og dyr og om opprettelse av et europeisk kontor for legemiddelvurdering⁽¹⁾, særlig artikkel 15 nr. 4 og artikkel 37 nr. 4, og

ut fra følgende betraktninger:

Det bør vedtas hensiktsmessige bestemmelser om behandling av endringer i vilkårene for markedsføringstillatelser for legemidler som er blitt godkjent i henhold til forordning (EØF) nr. 2309/93.

Det er hensiktsmessig å ta med i disse bestemmelsene et meldingssystem eller administrative framgangsmåter med hensyn til mindre endringer, og det bør i den forbindelse defineres nøyaktig hva som menes med mindre endringer.

Blant endringer som ikke kan anses som mindre endringer, er det all mulig grunn til å skille ut endringer som medfører en så grunnleggende endring av markedsføringstillatelsen, særlig med hensyn til legemiddelets kvalitet, sikkerhet eller virkning, at det blir nødvendig med en ny søknad om markedsføringstillatelse.

Tiltakene fastsatt i denne forordning er i samsvar med uttalelse fra Den faste komité for legemidler for mennesker og Den faste komité for veterinærpreparater —

VEDTATT DENNE FORORDNING:

Virkeområde og definisjoner*Artikkel 1*

1. I denne forordning fastsettes framgangsmåten for behandling av søknader om endringer i vilkårene for en

markedsføringstillatelse for legemidler utstedt i henhold til forordning (EØF) nr. 2309/93.

2. Denne forordning er ikke til hinder for at innehaveren av en markedsføringstillatelse kan treffe midlertidige hastetiltak av sikkerhetshensyn dersom det foreligger fare for menneskers eller dyrs helse. Innehaveren skal umiddelbart underrette Det europeiske kontor for legemiddelvurdering (heretter kalt "kontoret") om dette. Dersom kontoret ikke har gjort innvendinger innen 24 timer, kan hastetiltakene settes i verk, og de tilsvarende søknadene om endringer skal omgående oversendes kontoret slik at artikkel 6 og 7 i denne forordning kan få anvendelse.

Artikkel 2

I denne forordning menes med

- 1) "endring i vilkårene for en markedsføringstillatelse", endring av innholdet i dokumentene nevnt i artikkel 6 nr. 1 og 2 eller i artikkel 28 nr. 1 og 2 i forordning (EØF) nr. 2309/93 slik de forelå da vedtaket om markedsføringstillatelsen ble gjort i henhold til artikkel 10 eller artikkel 32 i nevnte forordning, eller etter godkjenning av eventuelle tidligere endringer, unntatt når det er nødvendig med ny søknad om markedsføringstillatelse i henhold til vedlegg II til denne forordning,
- 2) "hastetiltak av sikkerhetshensyn", midlertidig endring i preparatinformasjonen som foretas av markedsføringstillatelsens innehaver, og som begrenser indikasjon, dosering og/eller målgruppen for legemiddelet, eller som tilføyer en kontra-indikasjon og/eller en advarsel på grunn av nye opplysninger som har betydning for sikkerheten ved bruk av legemiddelet.

Artikkel 3

1. a) Med "mindre endring" (type I) menes endring som definert i artikkel 2 som er oppført i vedlegg I til denne forordning, dersom vilkårene fastsatt i nevnte vedlegg for slik endring er oppfylt.
- b) Med "større endring" (type II) menes endring som definert i artikkel 2 som ikke kan anses som type I-endring etter bokstav a).

(*) Denne fellesskapsrettsakten, kunngjort i EFT L 55 av 11.3.1995, s. 15, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 74/1999 av 28. mai 1999 om endring av EØS-avtalens protokoll 37 og vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), se denne utgaven av EØS-tillegget til De Europiske Fellesskaps Tidende.

(¹) EFT nr. L 214 av 24.8.1993, s. 1.

2. I denne forordning anses overføring av en markedsføringstillatelse til en ny innehaver på andre vilkår enn dem som er nevnt i nr. 3 i vedlegg I til denne forordning, og endringer av maksimumsgrensen for restmengder ikke som endring etter artikkel 2 nr. 1.

Framgangsmåte for melding om mindre endringer

Artikkel 4

1. For type I-endring skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn søknad til kontoret, og med søknaden skal det følge dokumenter som viser at vilkårene i vedlegg I til denne forordning for endringen det søkes om, er oppfylt, samt alle dokumenter som endres som følge av søknaden.

2. En søknad i henhold til nr.1 kan ikke gjelde flere enn én endring av markedsføringstillatelsen. Dersom det skal gjøres flere endringer i en enkelt markedsføringstillatelse, skal innehaveren av tillatelsen sende inn søknad i henhold til nr. 1 for hver endring vedkommende ønsker å gjøre. Hver søknad skal inneholde en henvisning til de øvrige søknadene.

3. Det kan gjøres unntak fra nr. 2 dersom en endring i markedsføringstillatelsen medfører én eller flere ytterligere endringer. En enkelt søknad kan omfatte alle slike endringer. Denne felles søknaden skal beskrive sammenhengen mellom hovedendringen og endringene som følger av den.

4. En søknad i henhold til nr. 1 er gyldig bare når den er i samsvar med bestemmelsene i denne artikkel og det med søknaden følger gebyr som fastlagt i gjeldende fellesskapsregler.

Artikkel 5

1. Dersom kontoret innen 30 dager etter mottakelse av gyldig søknad i henhold til artikkel 4 ikke har sendt innehaveren av markedsføringstillatelsen melding som fastsatt i nr. 4 i denne artikkel, anses endringen det er søkt om, for å være godkjent.

2. Kontoret skal innen fristen nevnt i foregående nummer underrette Kommisjonen om endringen som skal foretas i vilkårene for markedsføringstillatelsen. Kommisjonen skal om nødvendig endre vedtaket i henhold til artikkel 10 eller artikkel 32 i forordning (EØF) nr. 2309/93. Det endrede vedtaket skal ha tilbakevirkende kraft fra dagen etter utløpet av fristen nevnt i nr. 1.

3. Fellesskapsregisteret for legemidler omhandlet i artikkel 12 og artikkel 34 i forordning (EØF) nr. 2309/93 skal ajourføres etter behov.

4. Dersom kontoret mener at søknaden ikke kan godkjennes, skal det sende melding om dette til innehaveren av

markedsføringstillatelsen innen fristen nevnt i nr. 1 og oppgi de objektive grunnene for sitt standpunkt, og

a) innehaveren av markedsføringstillatelsen kan innen 30 dager etter at vedkommende har mottatt meldingen, endre søknaden slik at det tas behørig hensyn til begrunnelsen i meldingen. I dette tilfellet får bestemmelsene i nr. 1, 2 og 3 i denne artikkel anvendelse på den endrede søknaden,

eller

b) dersom innehaveren av markedsføringstillatelsen ikke endrer eller ikke kan endre søknaden som fastsatt i bokstav a), anses søknaden for å være avslått.

Framgangsmåte for godkjenning av større endringer

Artikkel 6

1. For type II-endring skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende kontoret en søknad vedlagt relevante opplysninger og underlagsdokumenter som nevnt i artikkel 2 nr. 1 i denne forordning.

Med søknaden skal også følge

- opplysningene som ligger til grunn for endringen,
- alle dokumenter som endres som følge av søknaden,
- et tillegg til eller en ajourføring av eksisterende ekspertrapporter for å ta i betraktning endringen det er søkt om.

2. En søknad i henhold til nr. 1 kan ikke gjelde flere enn én endring av markedsføringstillatelsen. Dersom det skal gjøres flere endringer i en enkelt markedsføringstillatelse, skal innehaveren av tillatelsen sende inn søknad i henhold til nr. 1 for hver endring vedkommende ønsker å gjøre. Hver søknad skal inneholde en henvisning til de øvrige søknadene.

3. Det kan gjøres unntak fra nr. 2 dersom endringen av markedsføringstillatelsen medfører én eller flere ytterligere endringer. En enkelt søknad kan omfatte alle slike endringer. Denne felles søknaden skal beskrive sammenhengen mellom hovedendringen og endringene som følger av den.

4. En søknad i henhold til nr. 1 er gyldig bare når den er i samsvar med bestemmelsene i denne artikkel og det med søknaden følger gebyr som fastlagt i gjeldende fellesskapsregler.

Artikkel 7

1. Vedkommende komité ved kontoret skal avgi uttalelse innen 60 dager etter mottakelse av gyldig søknad i henhold til artikkel 6.

2. Innenfor dette tidsrommet kan vedkommende komité sende innehaveren av markedsføringstillatelsen en enkelt anmodning om ytterligere opplysninger enn dem

som allerede er framlagt i henhold til artikkel 6. I dette tilfellet skal fristen forlenges med ytterligere 60 dager. Denne fristen kan forlenges av vedkommende komité av eget tiltak eller på anmodning fra innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Artikkel 8

1. Dersom vedkommende komité avgir positiv uttalelse, skal kontoret umiddelbart underrette innehaveren av markedsføringstillatelsen og Kommisjonen om dette, sende Kommisjonen de endringer som skal gjøres i vilkårene for markedsføringstillatelsen, og vedlegge de nødvendige dokumenter i henhold til artikkel 9 nr. 3 eller artikkel 31 nr. 3 i forordning (EØF) nr. 2309/93.

2. Dersom vedkommende komité avgir negativ uttalelse, får klageadgangen fastsatt i artikkel 9 nr. 1 og 2 eller i artikkel 31 nr. 1 og 2 i forordning (EØF) nr. 2309/93 anvendelse.

3. Vedtak om å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen skal gjøres etter framgangsmåten fastsatt i artikkel 10 eller 32 i forordning (EØF) nr. 2309/93.

4. Fellesskapsregisteret for legemidler omhandlet i artikkel 12 og 34 i forordning (EØF) nr. 2309/93 skal ajourføres etter behov.

Artikkel 9

Denne forordning trer i kraft den tredje dag etter at den er kunngjort i *De Europeiske Fællesskaps Tidende*.

Denne forordning er bindende i alle deler og kommer direkte til anvendelse i alle medlemsstater.

Utferdiget i Brussel, 10. mars 1995.

For Kommisjonen

Martin BANGEMANN

Medlem av Kommisjonen

VEDLEGG I

**MINDRE ENDRINGER (TYPE I) I EN MARKEDSFØRINGSTILLATELSE
ETTER ARTIKKEL 3 NR. 1****Innledning**

A. Som unntak gjelder framgangsmåten fastsatt i artikkel 6-8 i denne forordning for mindre endringer nr. 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 24, 25 og 30 nevnt nedenfor med hensyn til legemidler som omfattes av rådsdirektiv 89/342/EØF⁽¹⁾, 89/381/EØF⁽²⁾ eller 90/677/EØF⁽³⁾ eller liste A i forordning (EØF) 2309/93.

B. Dersom en endring krever ajourføring av preparatinformasjonen (preparat-omtale, merking og/eller pakningsvedlegg), anses dette som en integrerende del av endringen, og fristen for å foreta denne ajourføringen skal fastsettes i full enighet med kontoret samtidig som endringen godkjennes.

1. *Endring av innholdet i tilvirkertillatelsen*

Vilkår: Ny tilvirkertillatelse godkjent av vedkommende tilsynsmyndighet skal framlegges for kontoret.

2. *Endret preparatnavn (fantasinavn eller generisk navn)*

Vilkår: Forveksling med navn på andre eksisterende legemidler eller INN-navn (internasjonalt generisk navn) må unngås. Når navnet er et generisk navn, skal endringen foregå som følger: fra generisk navn til navn i farmakopeen eller til INN-navn.

3. *Endring i navn på og/eller adresse til innehaveren av markedsføringstillatelsen* (artikkel 4 bokstav a) i rådsdirektiv 65/65/EØF⁽⁴⁾ eller artikkel 5 bokstav a) i rådsdirektiv 81/851/EØF⁽⁵⁾

Vilkår: Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal fortsatt være samme person.

4. *Utskifting av hjelpestoff med sammenlignbart hjelpestoff (unntatt adjuvans i vaksiner og hjelpestoffer av biologisk opprinnelse)*

Vilkår: Samme funksjonelle egenskaper, ingen endring av oppløsningshastighetsprofil for preparater i fast form.

5. *Et fargestoff utgår eller erstattes av et annet fargestoff*

6. *Et aromastoff tilsettes, utgår eller erstattes av et annet aromastoff*

Vilkår: Det foreslåtte aromastoffet skal være i samsvar med rådsdirektiv 88/388/EØF⁽⁶⁾.

7. *Endring i vekten av drasjélag eller endring i vekten av tom kapsel*

Vilkår: Ingen endring av oppløsningshastighetsprofil.

8. *Kvalitativ endring av det innerste pakningsmaterialets sammensetning*

Vilkår: Det foreslåtte pakningsmaterialet skal minst tilsvare godkjent pakningsmateriale med hensyn til relevante egenskaper, og endringen skal ikke gjelde sterile preparater.

9. *Fjerning av indikasjon*

Vilkår: Data fra legemiddelovervåking eller om preklinisk sikkerhet eller kvalitet skal ikke gi grunn til bekymring med hensyn til sikkerheten ved fortsatt bruk av preparatet. Skal begrunnes.

⁽¹⁾ EFT nr. L 142 av 25.5.1989, s. 14.

⁽²⁾ EFT nr. L 181 av 28.6.1989, s. 44.

⁽³⁾ EFT nr. L 373 av 31.12.1990, s. 26.

⁽⁴⁾ EFT nr. 22 av 9.2.1965, s. 369/65.

⁽⁵⁾ EFT nr. L 317 av 6.11.1981, s. 7.

⁽⁶⁾ EFT nr. L 184 av 15.7.1988, s. 61.

10. *Fjerning av administrasjonsmåte*

Vilkår: Data fra legemiddelovervåking eller preklinisk sikkerhet eller kvalitet skal ikke ha gitt grunn til bekymring med hensyn til sikkerheten ved fortsatt bruk av preparatet. Skal begrunnes.

11. *Endring av produsent av virkestoff*

Vilkår: Spesifikasjoner, syntesevei og metoder for kvalitetskontroll skal være de samme som dem som allerede er godkjent, eller det skal framlegges et europeisk farmakopésertifikat som viser at virkestoffet er egnet.

12. *Mindre endring i framstillingen av virkestoff*

Vilkår: Spesifikasjonene påvirkes ikke på ugunstig måte; ingen endring av fysikalske egenskaper, ingen nye urenheter eller endringer i nivået av urenheter som ville kreve ytterligere undersøkelser av sikkerhet ved bruk.

13. *Endret størrelse av produksjonspartiet av virkestoff*

Vilkår: Det skal klart framgå av opplysningene om produksjonspartiet at endringen påvirker verken produksjonens reproduserbarhet eller fysikalske egenskaper.

14. *Endrede spesifikasjoner for virkestoff*

Vilkår: Spesifikasjonene skal omfatte strengere krav eller tillegg av nye undersøkelser og grenseverdier.

15. *Mindre endringer i framstillingen av preparatet*

Vilkår: Preparatets spesifikasjoner påvirkes ikke på ugunstig måte; den nye prosessen skal føre til et produkt som er identisk med hensyn til kvalitet, sikkerhet og virkning.

16. *Endret størrelse av produksjonsparti av ferdig preparat*

Vilkår: Endringen skal ikke påvirke produksjonens reproduserbarhet.

17. *Endring i preparatets spesifikasjoner*

Vilkår: Spesifikasjonene skal omfatte strengere krav eller tillegg av nye undersøkelser og grenseverdier.

18. *Endret syntese eller framstilling av hjelpestoffer som ikke er av farmakopékvalitet, og som er beskrevet i den opprinnelige dokumentasjon*

Vilkår: Spesifikasjonene påvirkes ikke på ugunstig måte; ingen nye urenheter eller endringer i nivået av urenheter som ville kreve ytterligere undersøkelser av sikkerhet ved bruk; ingen endringer av fysiokjemiske egenskaper.

19. *Endrede spesifikasjoner for hjelpestoffer i preparatet (unntatt adjuvans i vaksiner)*

Vilkår: Spesifikasjonene skal omfatte strengere krav eller tillegg av nye undersøkelser og grenseverdier.

20. *Forlengelse av holdbarhetstiden fastsatt på det tidspunkt markedsføringstillatelsen ble utstedt*

Vilkår: Det er foretatt holdbarhetsundersøkelser etter den protokoll som ble godkjent da markedsføringstillatelsen ble utstedt; undersøkelsene skal vise at godkjente spesifikasjoner for holdbarhetstiden fortsatt oppfylles; holdbarhetstiden skal være høyst fem år.

21. *Endring av holdbarhetstiden etter åpning*

Vilkår: Undersøkelser skal vise at godkjente spesifikasjoner for holdbarhetstiden fortsatt oppfylles.

22. *Endring av holdbarhetstiden etter rekonstituering*

Vilkår: Undersøkelser skal vise at godkjente spesifikasjoner for holdbarhetstiden fortsatt oppfylles for det rekonstituerte produktet.

23. *Endring av oppbevaringsvilkår*

Vilkår: Det er foretatt holdbarhetsundersøkelser etter det program som ble godkjent da markedsføringstillatelsen ble utstedt; undersøkelsene skal vise at godkjente spesifikasjoner for holdbarhetstiden fortsatt oppfylles.

24. *Endring av kontrollmetode for virkestoff*

Vilkår: Resultatene av valideringen av metoden skal vise at den nye kontrollmetoden er minst like god som den tidligere metoden.

25. *Endring av kontrollmetode for preparatet*

Vilkår: Preparatets spesifikasjoner påvirkes ikke på ugunstig måte; resultatene av valideringen av metoden skal vise at den nye kontrollmetoden er minst like god som den tidligere metoden.

26. *Endring som følge av tillegg til farmakopé⁽¹⁾*

Vilkår: Endringen gjøres bare for å gjennomføre de nye bestemmelsene i det aktuelle tillegget.

27. *Endring av kontrollmetode for hjelpestoff som ikke er av farmakopékvalitet*

Vilkår: Resultatene av valideringen av metoden skal vise at den nye kontrollmetoden er minst like god som den tidligere metoden.

28. *Endring av kontrollmetode for det innerste pakningsmaterialet*

Vilkår: Resultatene av valideringen av metoden skal vise at den nye kontrollmetoden er minst like god som den tidligere metoden.

29. *Endring av kontrollmetode for doseringsanordning*

Vilkår: Resultatene av valideringen av metoden skal vise at den nye kontrollmetoden er minst like god som den tidligere metoden.

30. *Endring i pakningsstørrelse for veterinærpreparat*

Vilkår: Preparatets spesifikasjoner påvirkes ikke; den nye størrelsen passer til doseringen og til den brukstiden som er godkjent i preparat-omtalen; endringen gjelder ikke for parenterale preparater.

31. *Endring av emballasjens fasong*

Vilkår: Ingen forringelse av kvalitet og holdbarhet for preparatet i emballasjen, ingen endring i den gjensidige påvirkningen mellom emballasje og preparat.

32. *Endring av preging og annen merking (unntatt delestrek) på tablett eller trykk på kapsler*

Vilkår: Den nye merkingen skal ikke kunne føre til forveksling med andre tablett eller kapsler.

33. *Endring i dimensjonen til tablett, kapsler, stikkpiller eller vagitorier uten endring av kvantitativ sammensetning og gjennomsnittsvekt*

Vilkår: Ingen endring av oppløsningshastighetsprofil.

⁽¹⁾ Dersom det i markedsføringstillatelsen vises til gjeldende utgave av farmakopeen, er ingen underretning nødvendig, forutsatt at endringen gjøres innen seks måneder etter at monografien trådte i kraft.

VEDLEGG II

Endringer i markedsføringstillatelse som krever ny søknad i samsvar med artikkel 2

Visse endringer i en markedsføringstillatelse må anses for å utgjøre en så grunnleggende endring av vilkårene for tillatelsen at de ikke kan betraktes som endringer i henhold til artikkel 15 nr. 4 eller artikkel 37 nr. 4 i forordning (EØF) nr. 2309/93. For slike endringer, som er oppført på listen nedenfor, må det sendes inn ny søknad om markedsføringstillatelse. Bestemmelsene i artikkel 4 i direktiv 65/65/EØF og i artikkel 5 i direktiv 81/851/EØF berøres ikke av dette vedlegg. Ved behandling av ny søknad om markedsføringstillatelse skal kontoret også vurdere om den tidligere markedsføringstillatelsen bør tilbaketrekkes i samsvar med Fellesskapets regelverk.

Endringer som krever ny søknad

1. *Endringer av virkestoff:*
 - i) tillegg av ett eller flere virkestoffer, herunder antigene komponenter i vaksiner,
 - ii) ett eller flere virkestoffer utgår, herunder antigene komponenter i vaksiner,
 - iii) kvantitativ endring av virkestoff,
 - iv) erstatning av virkestoff med annet salt, esterkompleks eller derivat (med samme aktive del),
 - v) erstatning av virkestoff med annen isomer, med annen blanding av isomerer, erstatning av blanding av isomerer med isolert isomer (f.eks. erstatning av racemat med enantiomer),
 - vi) erstatning av en biologisk substans eller et bioteknologisk produkt med en substans som har en annen molekylstruktur; modifisering av vektor brukt til å framstille antigen eller annet utgangsmateriale, inkludert bruk av mastercellebank med annen opprinnelse,
 - vii) ny ligand eller koplingsmekanisme for radiofarmaka.
2. *Endringer av terapeutiske indikasjoner⁽¹⁾*
 - i) tillegg av en indikasjon i et annet terapeutisk område, enten behandling, diagnose eller profylakse,
 - ii) endring av indikasjonen til et annet terapeutisk område, enten behandling, diagnose eller profylakse.
3. *Endring av styrke, legemiddelform og administrasjonsmåte⁽²⁾*
 - i) endret biotilgjengelighet,
 - ii) endret farmakokinetikk, f.eks. frisettingshastighet,
 - iii) tillegg av ny styrke,
 - iv) endring av eksisterende eller tillegg av ny legemiddelform,
 - v) tillegg av ny administrasjonsmåte.
4. *Andre endringer, spesifikke for veterinærpreparater brukt til næringsmiddelproduserende dyr*
 - i) tillegg eller endring av dyreart,
 - ii) kortere tilbakeholdelsestid.

⁽¹⁾ Det terapeutiske området defineres som tredje nivå i den anatomisk-terapeutisk-kjemiske kode (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC/ATC Vet) code).

⁽²⁾ Ved parenteral administrasjon må det skilles mellom intra-arteriell, intravenøs, intramuskulær eller subkutan administrasjonsmåte og andre administrasjonsmåter. For administrasjon til fjørfe anses administrasjon i respirasjonsorganer og oral eller okulær (spray) administrasjon ved vaksinerings som likeverdige administrasjonsmåter.