

KOMMISJONSFORORDNING (EF) nr. 1084/2003

2006/EØS/30/03

av 3. juni 2003

om behandling av endringer i vilkårene for markedsføringstillatelser for legemidler for mennesker og veterinærpreparater utstedt av vedkommende myndighet i en medlemsstat(*)

KOMMISJONEN FOR DE EUROPEISKE FELLESKAP
HAR —

under henvisning til traktaten om opprettelse av Det europeiske fellesskap,

under henvisning til europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/83/EF av 6. november 2001 om innføring av et fellesskapsregelverk for legemidler for mennesker⁽¹⁾, særlig artikkel 35 nr. 1,

under henvisning til europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/82/EF av 6. november 2001 om innføring av et fellesskapsregelverk for veterinærpreparater⁽²⁾, særlig artikkel 39 nr. 1, og

ut fra følgende betraktninger:

- 1) I lys av praktiske erfaringer fra anvendelsen av kommisjonsforordning (EF) nr. 541/95 av 10. mars 1995 om behandling av endringer i vilkårene for et legemiddelets markedsføringstillatelse utstedt av vedkommende myndighet i en medlemsstat⁽³⁾, endret ved forordning (EF) nr. 1146/98⁽⁴⁾, bør framgangsmåten for endringer i vilkårene for markedsføringstillatelser forenkles.
- 2) Noen av framgangsmåtene fastsatt i forordning (EF) nr. 541/95 bør derfor tilpasses, men de allmenne prinsippene som framgangsmåtene bygger på, bør beholdes.
- 3) Etter vedtakelsen av direktiv 2001/82/EF og 2001/83/EF, som konsoliderte Fellesskapets regelverk på området for henholdsvis veterinærpreparater og legemidler for mennesker, bør henvisninger til bestemmelser i dette regelverket ajourføres.

- 4) Denne forordning bør fortsatt få anvendelse på behandling av søknader om endring i vilkårene for markedsføringstillatelser utstedt i henhold til rådsdirektiv 87/22/EØF⁽⁵⁾, opphevet ved direktiv 93/41/EØF⁽⁶⁾.

- 5) Det bør innføres en forenklet og rask framgangsmåte for melding for å gjøre det mulig å foreta visse mindre endringer som ikke påvirker legemiddelets godkjente kvalitet, sikkerhet eller virkning, uten forhåndsvurdering fra den rapporterende medlemsstat. For andre typer mindre endringer bør det likevel fortsatt kreves at den rapporterende medlemsstat vurderer den framlagte dokumentasjon.

- 6) I tilfeller der framgangsmåten for vurdering beholdes, bør den rapporterende medlemsstat vurdere saksmappen på vegne av alle berørte medlemsstater for å unngå dobbeltarbeid.

- 7) De ulike typer mindre endringer bør klassifiseres etter vilkårene som skal oppfylles, for å fastsette hvilken framgangsmåte som skal følges; det er særlig nødvendig å gi en presis definisjon av hvilke typer mindre endringer som ikke krever forhåndsvurdering.

- 8) Det er nødvendig å presisere definisjonen av en «utvidelse» av en markedsføringstillatelse, selv om det fortsatt bør være mulig å framlegge en egen, fullstendig søknad om markedsføringstillatelse for et legemiddel som allerede er godkjent, men med et annet navn og en annen oversikt over preparatets egenskaper.

(*) Denne fellesskapsrettsakten, kunngjort i EUT L 159 av 27.6.2003, s. 1, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 3/2004 av 6. februar 2004 om endring av EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), se EØS-tillegget til *Den europeiske unions tidende* nr. 20 av 22.4.2004, s. 5.

⁽¹⁾ EFT L 311 av 28.11.2001, s. 67.

⁽²⁾ EFT L 311 av 28.11.2001, s. 1.

⁽³⁾ EFT L 55 av 11.3.1995, s. 7.

⁽⁴⁾ EFT L 159 av 3.6.1998, s. 31.

⁽⁵⁾ EFT L 15 av 17.1.1987, s. 38.

⁽⁶⁾ EFT L 214 av 24.8.1993, s. 40.

- 9) De nasjonale myndigheter i de rapporterende medlemsstater bør kunne redusere vurderingsperioden i tilfeller der det haster, eller forlenge den i tilfeller med store og viktige endringer.
- 10) Tidsrammen for framgangsmåten som skal følges når vedkommende myndighet pålegger hastetiltak av sikkerhetshensyn, bør presiseres.
- 11) Det bør ytterligere presiseres hvordan endringer av oversikten over preparatets egenskaper, merkingen og pakningsvedlegget skal skje. Framgangsmåtene fastsatt i denne forordning bør likevel ikke anvendes på endringer av merkingen eller pakningsvedlegget som ikke er en følge av at oversikten over preparatets egenskaper er endret.
- 12) Av klarhetshensyn bør forordning (EF) nr. 541/95 erstattes.
- 13) 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:

Artikkel 1

Formål

I denne forordning fastsettes framgangsmåten for behandling av meldinger og søknader om endringer i vilkårene for en markedsføringstillatelse for legemidler som hører inn under virkeområdet til direktiv 87/22/EØF, for legemidler som har vært behandlet etter framgangsmåtene for gjensidig godkjenning fastsatt i artikkel 17 og 18 og artikkel 28 nr. 4 i direktiv 2001/83/EF eller artikkel 21 og 22 og artikkel 32 nr. 4 i direktiv 2001/82/EF, samt for legemidler som har vært behandlet etter framgangsmåtene fastsatt i artikkel 32, 33 og 34 i direktiv 2001/83/EF eller i artikkel 36, 37 og 38 i direktiv 2001/82/EF.

Artikkel 2

Virkeområde

Denne forordning får ikke anvendelse på:

- a) utvidelser av markedsføringstillatelser som oppfyller vilkårene fastsatt i vedlegg II til denne forordning,

- b) overføring av en markedsføringstillatelse til en ny innehaver,
- c) endringer av maksimumsgrensen for restmengder som definert i artikkel 1 nr. 1 bokstav b) i rådsforordning (EØF) nr. 2377/90⁽¹⁾.

Utvidelsene nevnt i første ledd bokstav a) skal behandles etter framgangsmåten i artikkel 17 i direktiv 2001/83/EF og i artikkel 21 i direktiv 2001/82/EF.

Artikkel 3

Definisjoner

I denne forordning menes med:

1. «endring i vilkårene for en markedsføringstillatelse»,
 - a) for legemidler for mennesker: en endring av innholdet i dokumentene nevnt i artikkel 8-12 i direktiv 2001/83/EF,
 - b) for veterinærpreparater: en endring av innholdet i dokumentene nevnt i artikkel 12-15 i direktiv 2001/82/EF,
2. «mindre endring» av type IA eller type IB, en endring oppført i vedlegg I som oppfyller vilkårene fastsatt der,
3. «større endring» av type II, en endring som ikke kan anses som en mindre endring eller som en utvidelse av markedsføringstillatelsen,
4. «rapporterende medlemsstat», den medlemsstat som for et gitt legemiddel har framlagt vurderingsrapporten som utgjorde grunnlaget for framgangsmåtene omhandlet i artikkel 1, eventuelt den medlemsstat som innehaveren av markedsføringstillatelsen har valgt med sikte på gjennomføringen av denne forordning,
5. «hastetiltak av sikkerhetshensyn», en midlertidig endring i preparatinformasjonen som særlig gjelder et eller flere av følgende punkter i oversikten over preparatets egenskaper: indikasjoner, dosering, kontraindikasjoner, advarsler, arter i målgruppen og tilbakeholdningstider, på grunn av nye opplysninger som har betydning for sikkerheten ved bruk av legemiddelet.

⁽¹⁾ EFT L 224 av 18.8.1990, s. 1.

*Artikkel 4***Framgangsmåte for melding om mindre endringer av type IA**

1. For mindre endringer av type IA skal innehaveren av markedsføringstillatelsen (heretter kalt «innehaveren») samtidig framlegge for vedkommende myndigheter i de medlemsstater der legemiddelet er godkjent, en melding ledsaget av:

- a) alle nødvendige dokumenter, herunder de som er endret som en konsekvens av endringen,
- b) en liste over berørte medlemsstater og en angivelse av den rapporterende medlemsstat for legemiddelet det gjelder,
- c) de relevante avgifter som fastsatt i gjeldende nasjonale regler i de berørte medlemsstater.

2. En melding skal bare gjelde for én endring av type IA. Der det skal gjøres flere endringer av type IA i vilkårene for én enkelt markedsføringstillatelse, skal en egen melding framlegges for hver endring av type IA. Hver av disse meldingene skal også inneholde en henvisning til de andre meldingene.

3. Som unntak fra nr. 2, og dersom en endring av type IA av markedsføringstillatelsen innebærer konsekvensendringer av type IA, kan én enkelt melding omfatte alle slike konsekvensendringer. Denne ene meldingen skal inneholde en beskrivelse av forholdet mellom disse konsekvensendringene av type IA.

4. Dersom en endring gjør det nødvendig å revidere oversikten over preparatets egenskaper, merking og pakningsvedlegg, skal dette anses som en del av endringen.

5. Dersom meldingen oppfyller kravene fastsatt i nr. 1-4, skal vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat innen 14 dager fra meldingen er mottatt bekrefte at meldingen er gyldig og underrette de øvrige berørte vedkommende myndigheter og innehaveren om dette.

Hver berørte vedkommende myndighet skal, der det er nødvendig, ajourføre markedsføringstillatelsen som er gitt i henhold til artikkel 6 i direktiv 2001/83/EF eller artikkel 5 i direktiv 2001/82/EF.

*Artikkel 5***Framgangsmåte for melding om mindre endringer av type IB**

1. For mindre endringer av type IB skal innehaveren samtidig framlegge for vedkommende myndigheter i de medlemsstater der legemiddelet er godkjent, en melding ledsaget av:

- a) alle nødvendige dokumenter, herunder de som er endret som en konsekvens av endringen,
- b) en liste over berørte medlemsstater og en angivelse av den rapporterende medlemsstat for legemiddelet det gjelder,
- c) de relevante avgifter som fastsatt i gjeldende nasjonale regler i de berørte medlemsstater.

2. En melding skal bare gjelde én endring av type IB. Der det skal gjøres flere endringer av type IB i vilkårene for én enkelt markedsføringstillatelse, skal en egen melding framlegges for hver endring av type IB. Hver av disse meldingene skal også inneholde en henvisning til de andre meldingene.

3. Som unntak fra nr. 2, og dersom en endring av type IB av markedsføringstillatelsen innebærer konsekvensendringer av type IA eller type IB, kan én enkelt melding av type IB omfatte alle slike konsekvensendringer. Denne ene meldingen skal inneholde en beskrivelse av forholdet mellom disse konsekvensendringene av type I.

4. Dersom en endring gjør det nødvendig å revidere oversikten over preparatets egenskaper, merking og pakningsvedlegg, skal dette anses som en del av endringen.

5. Dersom meldingen oppfyller kravene fastsatt i nr. 1-4, skal vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat bekrefte at den har mottatt en gyldig melding og innlede framgangsmåten fastsatt i nr. 6-11.

6. Dersom vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat innen 30 dager fra den bekrefter å ha mottatt en gyldig melding, ikke har sendt innehaveren sin uttalelse som fastsatt i nr. 8, skal den meldte endringen anses som godkjent av alle vedkommende myndigheter i de berørte medlemsstater.

Vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat skal underrette de øvrige vedkommende myndigheter i de berørte medlemsstater om dette.

7. Hver berørte vedkommende myndighet skal, der det er nødvendig, ajourføre markedsføringstillatelsen som er gitt i henhold til artikkel 6 i direktiv 2001/83/EF eller artikkel 5 i direktiv 2001/82/EF.

8. Dersom vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat er av den oppfatning at meldingen ikke kan godkjennes, skal den innen fristen nevnt i nr. 6 underrette innehaveren som framla meldingen og begrunne sin oppfatning.

9. Innen 30 dager etter at innehaveren har mottatt uttalelsen nevnt i nr. 8, kan han/hun endre meldingen for å ta hensyn til begrunnelsen i uttalelsen. I så fall får bestemmelsene i nr. 6 og 7 anvendelse på den endrede meldingen.

10. Dersom innehaveren ikke endrer meldingen, skal meldingen anses som ikke godkjent. Vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat skal umiddelbart underrette innehaveren og de øvrige berørte vedkommende myndigheter om dette.

11. Innen 10 dager etter at opplysningene nevnt i nr. 10 er framlagt, kan vedkommende myndigheter i de berørte medlemsstater eller innehaveren forelegge saken for Kontoret med sikte på anvendelse av artikkel 35 nr. 2 i direktiv 2001/83/EF eller artikkel 39 nr. 2 i direktiv 2001/82/EF.

Artikkel 6

Framgangsmåte for godkjenning av større endringer av type II

1. For større endringer av type II skal innehaveren samtidig framlegge for vedkommende myndigheter i de medlemsstater der legemiddelet er godkjent, en søknad ledsaget av:

- a) de relevante opplysninger og underlagsdokumenter som nevnt i artikkel 8-12 i direktiv 2001/83/EF eller artikkel 12-15 i direktiv 2001/82/EF,
- b) opplysningene som ligger til grunn for endringen det søkes om,
- c) alle dokumenter som er endret som følge av søknaden,
- d) en tilføyelse til eller ajourføring av eksisterende ekspertrapporter/oversikter/sammendrag for å ta hensyn til endringen det er søkt om,
- e) en liste over medlemsstatene som berøres av søknaden om en større endring av type II, og en angivelse av den rapporterende medlemsstat for legemiddelet det gjelder,
- f) de relevante avgifter som fastsatt i gjeldende nasjonale regler i de berørte medlemsstater.

2. En søknad skal bare gjelde for én endring av type II. Der det skal gjøres flere endringer av type II i vilkårene for én enkelt markedsføringstillatelse, skal en egen søknad framlegges for hver endring. Hver av disse søknadene skal også inneholde en henvisning til de andre søknadene.

3. Som unntak fra nr. 2, og dersom en endring av type II innebærer konsekvensendringer, kan én enkelt søknad omfatte alle slike konsekvensendringer. Denne ene søknaden skal inneholde en beskrivelse av forholdet mellom disse konsekvensendringene.

4. Dersom en endring krever konsekvensendring i oversikten over preparatets egenskaper, merking og pakningsvedlegg, skal dette anses som en del av endringen.

5. Dersom søknaden oppfyller kravene fastsatt i nr. 1-4, skal vedkommende myndigheter i de berørte medlemsstater umiddelbart underrette vedkommende myndighet i de rapporterende medlemsstater om at de har mottatt en gyldig søknad.

6. Vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat skal underrette de øvrige vedkommende myndigheter i de berørte medlemsstater og innehaveren om når framgangsmåten fastsatt i nr. 7-13 innledes.

7. Vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat skal innen 60 dager etter at framgangsmåten ble innledet utarbeide en vurderingsrapport og et utkast til vedtak som skal sendes til de andre berørte vedkommende myndigheter.

Dette tidsrommet kan reduseres ut fra hvor mye saken haster, særlig når det gjelder sikkerhetsspørsmål.

Dette tidsrommet kan forlenges til 90 dager dersom endringen gjelder endring eller tilføyelse av terapeutiske indikasjoner.

Dette tidsrommet skal forlenges til 90 dager dersom endringen gjelder endring eller tilføyelse av en art i målgruppen som ikke er bestemt til næringsmiddelproduksjon.

8. Innen fristene fastsatt i nr. 7 kan vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat anmode innehaveren om å framlegge tilleggsopplysninger innen en frist vedkommende myndighet fastsetter. Framgangsmåten skal innstilles til det tidspunkt tilleggsopplysningene foreligger. I dette tilfellet kan fristene fastsatt i nr. 7 forlenges med et tidsrom som vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat fastsetter.

Vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat skal underrette de andre berørte vedkommende myndigheter om dette.

9. Innen 30 dager etter at de har mottatt utkastet til vedtak og vurderingsrapporten skal de øvrige vedkommende myndigheter i de berørte medlemsstater godkjenne utkastet til vedtak og underrette vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat om dette.

Vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat skal avslutte framgangsmåten og underrette de øvrige berørte vedkommende myndigheter og innehaveren om dette.

10. Hver berørte vedkommende myndighet skal, der det er nødvendig, endre den berørte markedsføringstillatelsen som er gitt i henhold til artikkel 6 i direktiv 2001/83/EF eller artikkel 5 i direktiv 2001/82/EF i samsvar med utkastet til vedtak nevnt i nr. 9.

11. Vedtak om endringer knyttet til sikkerhetsspørsmål skal gjennomføres innen en frist som vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat og innehaveren avtaler i samråd med de øvrige vedkommende myndigheter i de berørte medlemsstater.

12. Dersom en eller flere vedkommende myndigheter ikke kan godkjenne utkastet til vedtak fra vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat innen fristen fastsatt i nr. 9, får framgangsmåten i artikkel 35 nr. 2 i direktiv 2001/83/EF eller artikkel 39 nr. 2 i direktiv 2001/82/EF anvendelse.

13. Dersom vedkommende myndigheter i de medlemsstater som berøres av søknaden anser at endringen ikke kan godtas, kan innehaveren innen 10 dager etter at framgangsmåten nevnt i nr. 8 er avsluttet, legge saken fram for Kontoret med sikte på anvendelse av artikkel 35 nr. 2 i direktiv 2001/83/EF eller artikkel 39 nr. 2 i direktiv 2001/82/EF.

Artikkel 7

Influensavaksiner for mennesker

1. For endringer i vilkårene for markedsføringstillatelser for influensavaksiner for mennesker, får framgangsmåten i nr. 2-5 anvendelse.

2. Innen 30 dager fra den dato framgangsmåten innledes skal vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat utarbeide en vurderingsrapport på grunnlag av kvalitetsdokumentene nevnt i modul 3 i vedlegg I til direktiv 2001/83/EF og et utkast til vedtak som skal sendes til de andre berørte vedkommende myndigheter.

3. Innen fristen fastsatt i nr. 2 kan vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat anmode innehaveren om å framlegge tilleggsopplysninger. Den skal underrette de øvrige vedkommende myndigheter i de berørte medlemsstater om dette.

4. Innen 12 dager etter at de har mottatt utkastet til vedtak og vurderingsrapporten skal de øvrige vedkommende myndigheter i de berørte medlemsstater godkjenne utkastet til vedtak og underrette vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat om dette.

5. Senest 12 dager etter utløpet av fristen fastsatt i nr. 4 skal innehaveren sende de kliniske opplysninger, og eventuelt opplysninger om legemiddelets holdbarhet, til vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat og i de øvrige berørte medlemsstater.

Vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat skal vurdere disse opplysningene og utarbeide et utkast til endelig vedtak innen 7 dager fra den har mottatt opplysningene. De øvrige berørte vedkommende myndigheter skal godkjenne utkastet til endelig vedtak og, innen 7 dager etter at de har mottatt utkastet til endelig vedtak, gjøre et vedtak i samsvar med dette utkastet.

6. Dersom en vedkommende myndighet i forbindelse med framgangsmåten fastsatt i nr. 2 til 5 reiser et spørsmål om folkehelsen som den mener er til hinder for gjensidig anerkjennelse av vedtaket som skal gjøres, får framgangsmåten nevnt i artikkel 35 nr. 2 i direktiv 2001/83/EF anvendelse.

Artikkel 8

Pandemiske situasjoner i forbindelse med sykdommer hos mennesker

Dersom det foreligger en pandemisk situasjon i forbindelse med influensavirus hos mennesker, behørig fastslått av Verdens helseorganisasjon eller av Fellesskapet innenfor rammen av europaparlaments- og rådsvedtak 2119/98/EF⁽¹⁾, kan vedkommende myndigheter unntaksvis og midlertidig anse endringen i vilkårene for markedsføringstillatelsen for influensavaksiner for mennesker som godkjent etter at en søknad er mottatt og før utløpet av framgangsmåten fastsatt i artikkel 7. Likevel kan det i forbindelse med denne framgangsmåten framlegges fullstendige opplysninger om klinisk sikkerhet og virkning.

Dersom det foreligger en pandemisk situasjon i forbindelse med andre sykdommer hos mennesker enn influensavirus, kan første ledd og artikkel 7 anvendes tilsvarende.

Artikkel 9

Hastetiltak av sikkerhetshensyn

1. Dersom innehaveren når det foreligger fare for menneskers eller dyrs helse treffer hastetiltak av sikkerhetshensyn, skal han/hun umiddelbart underrette vedkommende myndigheter om dette. Dersom vedkommende myndigheter ikke har kommet med innvendinger innen 24 timer etter at de mottok disse opplysningene, skal hastetiltakene av sikkerhetshensyn anses som godkjent.

Hastetiltakene av sikkerhetshensyn skal gjennomføres innen en tidsfrist som avtales med vedkommende myndigheter.

⁽¹⁾ EFT L 268 av 3.10.1998, s. 1.

Den tilsvarende søknaden om endring som gjenspeiler hastetiltakene av sikkerhetshensyn, skal oversendes vedkommende myndigheter omgående, og ikke i noe tilfelle mer enn 15 dager etter at hastetiltakene er iverksatt, med sikte på anvendelse av framgangsmåtene fastsatt i artikkel 6.

2. Dersom vedkommende myndigheter pålegger innehaveren hastetiltak av sikkerhetshensyn, skal innehaveren være forpliktet til å sende inn en søknad om endring der det tas hensyn til sikkerhetstiltakene vedkommende myndigheter pålegger.

Hastetiltakene av sikkerhetshensyn skal gjennomføres innen en tidsfrist som avtales med vedkommende myndigheter.

Den tilsvarende søknaden om endring som gjenspeiler hastetiltakene av sikkerhetshensyn, herunder hensiktsmessig dokumentasjon til støtte for endringen, skal oversendes de berørte vedkommende myndigheter omgående, og ikke i noe tilfelle mer enn 15 dager etter at hastetiltakene er iverksatt, med sikte på anvendelse av framgangsmåtene fastsatt i artikkel 6.

Dette nummer berører ikke artikkel 36 i direktiv 2001/83/EF og artikkel 40 i direktiv 2001/82/EF.

Artikkel 10

Oppheving

Forordning (EF) nr. 541/95 oppheves.

Henvisninger til den opphevede forordning skal forstås som henvisninger til denne forordning.

Artikkel 11

Denne forordning trer i kraft den 20. dag etter at den er kunngjort i *Den europeiske unions tidende*.

Den får anvendelse fra 1. oktober 2003.

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

Utferdiget i Brussel, 3. juni 2003.

For Kommisjonen
Erkki LIIKANEN
Medlem av Kommisjonen

VEDLEGG I

**LISTE OVER OG VILKÅR FOR MINDRE ENDRINGER (TYPE IA OG IB) AV EN
MARKEDSFØRINGSTILLATELSE SOM NEVNT I ARTIKKEL 3-5****Innledende bemerkninger**

Endringenes art er nummerert, og underkategorier er angitt med bokstaver og tall i mindre skrift. Vilklårene som må oppfylles for at en gitt endring skal følge en framgangsmåte for enten type IA eller type IB, er beskrevet for hver underkategori og oppført under hver endring.

For å omfatte eventuelle andre endringer er det nødvendig å samtidig inngi søknader for alle konsekvensendringer eller parallelle endringer som kan knyttes til endringen det søkes om, og å gi en klar beskrivelse av forholdet mellom disse endringene.

For meldinger som omfatter et egnethets sertifikat fra Den europeiske farmakopé, og der endringen gjelder dokumentasjonen som er inngitt for å få sertifikatet, skal dokumentene som kreves for denne endringen oversendes Det europeiske direktorat for legemiddelkvalitet (EDQM). Dersom sertifikatet revideres som følge av en vurdering av denne endringen, må eventuelle berørte markedsføringstillatelser ajourføres. I mange tilfeller kan dette gjøres ved en melding av type IA.

Et biologisk legemiddel er et legemiddel med et biologisk stoff som virksomt stoff. Et biologisk stoff er et stoff som er framstilt eller utvunnet av en biologisk kilde, og en kombinasjon av fysisk-kjemisk-biologisk prøving og framstillingsprosessen og kontrollen av den er nødvendig for å karakterisere stoffet og fastslå dets kvalitet.

Følgende anses derfor som biologiske legemidler: immunologiske legemidler og legemidler framstilt av blod og plasma fra mennesker som definert i artikkel 1 henholdsvis nr. 4 og nr. 10 i direktiv 2001/83/EF; immunologiske veterinærpreparater som definert i artikkel 1 nr. 7 i direktiv 2001/82/EF; legemidler som omfattes av del A i vedlegget til rådsforordning (EØF) nr. 2309/93⁽⁹⁾; legemidler til avansert terapi som definert i del IV i vedlegg I til direktiv 2001/83/EF.

En endring av framstillingsprosessen for en ikke-proteinholdig bestanddel, som skyldes at det senere er innført et bioteknologisk trinn, kan gjøres i samsvar med bestemmelse nr. 15 eller nr. 21, alt etter omstendighetene, for endringstype I. Denne bestemte endringen berører ikke de øvrige endringer i dette vedlegg som kan anvendes i denne spesifikke sammenheng. En proteinholdig bestanddel framstilt gjennom en bioteknologisk prosess oppført i del A i vedlegget til rådsforordning (EØF) nr. 2309/93 som tilsettes et legemiddel, omfattes av nevnte forordning. Fellesskapets regelverk som gjelder for særlige produktgrupper⁽¹⁰⁾ skal overholdes.

Det er ikke nødvendig å underrette vedkommende myndigheter om en ajourført monografi i Den europeiske farmakopé eller en medlemsstats nasjonale farmakopé i tilfeller der det sikres samsvar med den ajourførte monografien innen seks måneder etter at den offentliggjøres og det vises til «gjeldende utgave» i dokumentasjonen for et godkjent legemiddel.

I dette dokument har «prøvningsmetode» samme betydning som «analysemetode», og «grenseverdier» har samme betydning som «godkjenningskriterier».

Kommisjonen vil i samråd med medlemsstatene, Kontoret og berørte parter utarbeide og offentliggjøre en detaljert veiledning om dokumentasjonen som skal framlegges.

⁽¹⁾ EFT L 214 av 24.8.1993, s. 1.

⁽²⁾ Næringsmidler og næringsmiddelingsredienser som er i samsvar med europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 258/97 (EFT L 43 av 14.2.1997, s. 1), fargestoffer til bruk i næringsmidler som omfattes av rådsdirektiv 94/36/EF (EFT L 237 av 10.9.1994, s. 13), tilsetningsstoffer i næringsmidler som omfattes av rådsdirektiv 88/388/EØF (EFT L 184 av 15.7.1988, s. 61), ekstraksjonsmidler som definert i rådsdirektiv 88/344/EØF (EFT L 157 av 24.6.1988, s. 28), sist endret ved direktiv 92/115/EØF (EFT L 409 av 31.12.1992, s. 31), og næringsmidler eller næringsmiddelingsredienser som stammer fra et bioteknologisk trinn som er innført i framstillingen/produksjonen, kreves ikke meldt som en endring i vilklårene for markedsføringstillatelsen.

Endringens art/vilkår som skal oppfylles		Type	
1.	Endring av navnet på og/eller adressen til innehaveren av markedsføringstillatelsen	IA	
	Vilkår: Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal forbli det samme rettssubjekt.		
2.	Endring av legemiddelets navn	IB	
	Vilkår: Ingen forveksling med navn på andre eksisterende legemidler eller det internasjonale fellesnavnet (INN-navnet).		
3.	Endring av det virksomme stoffets navn	IA	
	Vilkår: Det virksomme stoffet skal forbli det samme.		
4.	Endring av navnet på og/eller adressen til en produsent av det virksomme stoffet der et egnethets sertifikat fra Den europeiske farmakopé ikke er tilgjengelig	IA	
	Vilkår: Produksjonsstedet skal forbli det samme.		
5.	Endring av navnet på og/eller adressen til en produsent av det ferdige preparatet	IA	
	Vilkår: Produksjonsstedet skal forbli det samme.		
6.	Endring av ATC-kode		
a)	Legemidler for mennesker	IA	
	Vilkår: Endring som følge av at Verdens helseorganisasjon har gitt eller endret ATC-kode.		
b)	Veterinærpreparater	IA	
	Vilkår: Endring som følge av gitt eller endret ATC Vet-kode.		
7.	Utskifting eller tilføyelse av et produksjonssted for deler av eller hele framstillingsprosessen for det ferdige preparatet		
a)	Ytre emballasje for alle typer legemiddelformer	Vilkår: 1, 2 (se nedenfor)	IA
b)	Sted for indre emballering		
1.	Faste legemiddelformer, f.eks. tabletter og kapsler	Vilkår: 1, 2, 3, 5	IA
2.	Halvfaste eller flytende legemiddelformer	Vilkår: 1, 2, 3, 5	IB
3.	Flytende legemiddelformer (suspensjoner, emulsjoner)	Vilkår: 1, 2, 3, 4, 5	IB
c)	Alle andre framstillingsprosesser unntatt frigiving av partier	Vilkår: 1, 2, 4, 5	IB

Endringens art/vilkår som skal oppfylles		Type
Vilkår: 1. Tilfredsstillende inspeksjon i løpet av de tre siste år foretatt av en kontrollmyndighet i en av medlemsstatene i EØS eller i en stat som har inngått en avtale med EU om gjensidig anerkjennelse av god framstillingspraksis (GMP). 2. Behørig godkjent sted (for framstilling av den berørte legemiddelform eller det berørte legemiddel). 3. Det dreier seg ikke om et sterilt produkt. 4. Det finnes en valideringsordning, eller det er foretatt en vellykket validering av framstillingen på det nye stedet i henhold til gjeldende protokoll med minst tre partier av produksjonsstørrelse. 5. Det dreier seg ikke om et biologisk legemiddel.		
8. Endring av ordninger for frigiving av parti og kvalitetskontroll av det ferdige preparatet		
a) Utskifting eller tilføyelse av et sted der kontroll/prøving av partier foretas	Vilkår: 2, 3, 4 (se nedenfor)	IA
b) Utskifting eller tilføyelse av en produsent med ansvar for frigiving av partier		
1. Unntatt kontroll/prøving av parti	Vilkår: 1, 2	IA
2. Med kontroll/prøving av parti	Vilkår: 1, 2, 3, 4	IA
Vilkår: 1. Produsenten med ansvar for frigiving av parti må befinne seg innenfor EØS. 2. Stedet er behørig godkjent. 3. Det dreier seg ikke om et biologisk legemiddel. 4. Overføringen av metoder fra det gamle til det nye stedet eller nye prøvingslaboratoriet er fullført.		
9. Stryking av et produksjonssted (herunder for et virksomt stoff, mellomprodukt eller ferdig preparat, emballeringssted, produsent med ansvar for frigiving av partier og sted der partiene kontrolleres)		IA
Vilkår: Ingen		
10. Mindre endring av framstillingsprosessen for det virksomme stoffet		IB
Vilkår: 1. Ingen endring av kvalitativ og kvantitativ urenhetsprofil eller av fysisk-kjemiske egenskaper. 2. Det virksomme stoffet er ikke et biologisk stoff. 3. Synteseveien forblir den samme, dvs. mellomproduktene forblir de samme. Når det gjelder plantelegemidler, forblir den geografiske kilden, framstillingen av plantestoffet og framstillingsprosessen den samme.		

Endringens art/vilkår som skal oppfylles		Type
11.	Endring av partistørrelse for virksomt stoff eller mellomprodukt	
a)	Inntil 10 ganger den opprinnelige partistørrelsen som ble godkjent da markedsføringstillatelsen ble gitt	Vilkår: 1, 2, 3, 4 (se nedenfor) IA
b)	Reduksjon av størrelsen	Vilkår: 1, 2, 3, 4, 5 IA
c)	Mer enn 10 ganger den opprinnelige partistørrelsen som ble godkjent da markedsføringstillatelsen ble gitt	Vilkår: 1, 2, 3, 4 IB
<p>Vilkår:</p> <ol style="list-style-type: none"> Eventuelle endringer i framstillingsmåten er bare slike som er nødvendige på grunn av den økte størrelsen, f.eks. bruk av utstyr av annen størrelse. Prøvningsresultater for minst to partier i henhold til spesifikasjonene skal være tilgjengelige for den foreslåtte partistørrelsen. Det virksomme stoffet er ikke et biologisk stoff. Endringen berører ikke prosessens reproduserbarhet. Endringen skal ikke være et resultat av uventede hendelser som oppstår under framstillingen, eller på grunn av problemer med holdbarheten. 		
12.	Endring i spesifikasjonen for et virksomt stoff eller et utgangsmateriale/mellomprodukt/en reagens brukt i framstillingsprosessen for det virksomme stoffet	
a)	Innskjerping av grenseverdier for spesifikasjoner	Vilkår: 1, 2, 3 (se nedenfor) IA
		Vilkår: 2, 3 IB
b)	Tilføyelse av en ny prøvningsparameter til spesifikasjonen for	
1.	Et virksomt stoff	Vilkår: 2, 4, 5 IB
2.	Et utgangsmateriale/mellomprodukt/en reagens brukt i framstillingsprosessen for det virksomme stoffet	Vilkår: 2, 4 IB
<p>Vilkår:</p> <ol style="list-style-type: none"> Endringen er ikke en følge av en forpliktelse, inngått i forbindelse med tidligere vurderinger, om å gjennomgå grenseverdiene for spesifikasjoner (f.eks. i forbindelse med søknaden om markedsføringstillatelse eller en endring av type II). Endringen skal ikke være en følge av uventede hendelser som oppstår under framstillingen. Eventuelle endringer skal være innenfor rammen av gjeldende godkjente grenseverdier. Eventuelle nye prøvningsmetoder gjelder ikke en ny ikke-standardisert teknikk eller en standardisert teknikk brukt på en ny måte. Det virksomme stoffet er ikke et biologisk stoff. 		
13.	Endring av prøvningsmetoden for et virksomt stoff eller et utgangsmateriale, et mellomprodukt eller en reagens brukt i framstillingsprosessen for det virksomme stoffet	
a)	Mindre endring av en godkjent prøvningsmetode	Vilkår: 1, 2, 3, 5 (se nedenfor) IA
b)	Andre endringer av en prøvningsmetode, herunder utskifting eller tilføyelse av en prøvningsmetode	Vilkår: 2, 3, 4, 5 IB

Endringens art/vilkår som skal oppfylles		Type
<p>Vilkår:</p> <ol style="list-style-type: none"> Analysemetoden skal forbli den samme (f.eks. endres kolonnelengden eller temperaturen, men ikke type kolonne eller metode); ingen nye urenheter påvises. Det er foretatt egnede (re-)valideringsundersøkelser i samsvar med relevante retningslinjer. Resultatene av valideringen av metoden viser at den nye prøvingsmetoden er minst like god som den tidligere metoden. Eventuelle nye prøvingsmetoder gjelder ikke en ny ikke-standardisert teknikk eller en standardisert teknikk brukt på en ny måte. Det virksomme stoffet, utgangsmaterialet, mellomproduktet eller reagensen er ikke et biologisk stoff. 		
14. Endring av produsenten av det virksomme stoffet eller utgangsmaterialet/reagensen/mellomproduktet i framstillingsprosessen for det virksomme stoffet der det ikke foreligger et egnethetsattest fra Den europeiske farmakopé		
a) Endring av den allerede godkjente produsentens produksjonssted (utskifting eller tilføyelse)	Vilkår: 1, 2, 4 (se nedenfor)	IB
b) Ny produsent (utskifting eller tilføyelse)	Vilkår: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Vilkår:</p> <ol style="list-style-type: none"> Spesifikasjonene (herunder kontroller under framstillingsprosessen, analysemetoder for alle materialer), framstillingsmåte (herunder partistørrelse) og detaljert syntesevei er identiske med de som allerede er godkjent. Der det brukes materialer av human eller animalsk opprinnelse i framstillingsprosessen, bruker produsenten ikke en ny leverandør som kreves vurdert med hensyn til virussikkerhet eller samsvar med gjeldende rettleiding for størst mulig reduksjon av risikoen for overføring gjennom legemidler og veterinærpreparater av agenser for spongiform encefalopati hos dyr («Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animalpongiform encephalopathy spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products»). Produsenten av det nåværende eller nye virksomme stoffet bruker ikke et hoveddokument om virksomt stoff. Endringen gjelder ikke et legemiddel som inneholder et biologisk virksomt stoff. 		
15. Innlevering av et nytt eller oppdatert egnethetsattest fra Den europeiske farmakopé for et virksomt stoff eller utgangsmateriale/en reagens/et mellomprodukt i framstillingsprosessen for det virksomme stoffet		
a) Fra en allerede godkjent produsent	Vilkår: 1, 2, 4 (se nedenfor)	IA
b) Fra en ny produsent (utskifting eller tilføyelse)		
1. Sterilt stoff	Vilkår: 1, 2, 3, 4	IB
2. Andre stoffer	Vilkår: 1, 2, 3, 4	IA
c) Stoff i veterinærpreparat beregnet på dyrearter som er mottakelige for TSE	Vilkår: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Vilkår:</p> <ol style="list-style-type: none"> Spesifikasjonene for frigiving av det ferdige preparatet og holdbarheten forblir de samme. Uendrede tilleggs-spesifikasjoner (til Den europeiske farmakopé) for urenheter og produktspesifikke krav (f.eks. partikkelstørrelseprofiler, polymorf form), der det er relevant. Det virksomme stoffet kontrolleres umiddelbart før bruk dersom det ikke er angitt en reanalyseperiode i egnethetsattestet fra Den europeiske farmakopé, eller dersom opplysninger til støtte for en reanalyseperiode ikke er framlagt. Framstillingsprosessen for det virksomme stoffet, utgangsmaterialet/reagensen/mellomproduktet omfatter ikke bruk av materialer av human eller animalsk opprinnelse som kreves vurdert med hensyn til virussikkerhet. 		

Endringens art/vilkår som skal oppfylles		Type
16.	Innlevering av et nytt eller ajourført TSE-egnethetssertifikat fra Den europeiske farmakopé for et virksomt stoff eller utgangsmateriale/en reagens/et mellomprodukt som brukes i framstillingsprosessen for det virksomme stoffet for en allerede godkjent produsent og allerede godkjent framstillingsprosess	
a)	Stoff i veterinærpreparat beregnet på dyrearter som er mottakelige for TSE Vilkår: Ingen	IB
b)	Andre stoffer Vilkår: Ingen	IA
17.	Endring av:	
a)	Reanalyseperioden for det virksomme stoffet Vilkår: 1, 2, 3 (se nedenfor)	IB
b)	Lagringsvilkårene for det virksomme stoffet Vilkår: 1, 2	IB
Vilkår:		
<ol style="list-style-type: none"> Holdbarhetsundersøkelser er foretatt etter den gjeldende og godkjente protokoll. Undersøkelsene skal vise at de avtalte relevante spesifikasjonene fortsatt oppfylles. Endringen skal ikke være et resultat av uventede hendelser som oppstår under framstillingen, eller på grunn av problemer med holdbarheten. Det virksomme stoffet er ikke et biologisk stoff. 		
18.	Utskifting av et hjelpestoff med et sammenlignbart hjelpestoff	IB
Vilkår:		
<ol style="list-style-type: none"> Samme funksjonelle egenskaper for hjelpestoffet. Oppløsningshastighetsprofilen til et nytt legemiddel fastslått på grunnlag av minst to partier av forsøksstørrelse svarer til den gamle profilen (ingen betydelige forskjeller med hensyn til sammenlignbarhet, se rettleidingen for biotilgjengelighet og bioekvivalens («Note for Guidance on bioavailability and bioequivalence»), vedlegg II; prinsippene i denne rettleidingen for legemidler for mennesker bør fortsatt tas hensyn til for veterinærpreparater, der det er relevant). For plantelegemidler der prøving av oppløsningshastighet ikke er mulig, tilsvarende henfallstiden for det nye legemiddelet henfallstiden for det gamle. Et eventuelt nytt hjelpestoff omfatter ikke bruk av materialer av human eller animalsk opprinnelse som kreves vurdert med hensyn til virussikkerhet. For hjelpestoffer i et veterinærpreparat beregnet på dyrearter som er mottakelige for TSE, har vedkommende myndigheter foretatt en risikovurdering. Endringen gjelder ikke et legemiddel som inneholder et biologisk virksomt stoff. Holdbarhetsundersøkelser av minst to partier av forsøksstørrelse eller industriell størrelse er igangsatt i samsvar med relevante retningslinjer, søkeren har minst tre måneders tilfredsstillende holdbarhetsdata, og det foreligger garantier for at undersøkelsene vil bli fullført. Dataene oversendes umiddelbart vedkommende myndigheter dersom de avviker, eller kan avvike, fra spesifikasjonene ved utløpet av den godkjente holdbarhetstiden (med forslag til tiltak). 		
19.	Endring av spesifikasjon for et hjelpestoff	
a)	Innskjerping av grenseverdier for spesifikasjoner Vilkår: 1, 2, 3 (se nedenfor)	IA
	Vilkår: 2, 3	IB
b)	Tilføyelse av en ny prøvingsparameter til spesifikasjonen Vilkår: 2, 4, 5	IB

Endringens art/vilkår som skal oppfylles		Type
<p>Vilkår:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Endringen er ikke en følge av en forpliktelse inngått i forbindelse med tidligere vurderinger (f.eks. i forbindelse med søknaden om markedsføringstillatelse eller en endring av type II). 2. Endringen skal ikke være en følge av uventede hendelser som oppstår under framstillingen. 3. Eventuelle endringer skal være innenfor rammen av gjeldende godkjente grenseverdier. 4. Eventuelle nye prøvingsmetoder gjelder ikke en ny ikke-standardisert teknikk eller en standardisert teknikk brukt på en ny måte. 5. Endringen gjelder ikke tilsetningsstoffer i vaksiner eller et biologisk hjelpestoff. 		
20. Endring av prøvingsmetode for et hjelpestoff		
a) Mindre endring av en godkjent prøvingsmetode	Vilkår: 1, 2, 3, 5 (se nedenfor)	IA
b) Mindre endring av en godkjent prøvingsmetode for et biologisk hjelpestoff	Vilkår: 1, 2, 3	IB
c) Andre endringer av en prøvingsmetode, herunder erstatning av en godkjent prøvingsmetode med en ny prøvingsmetode	Vilkår: 2, 3, 4, 5	IB
<p>Vilkår:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Analysemetoden skal forbli den samme (f.eks. endres kolonnenlengden eller temperaturen, men ikke type kolonne eller metode); ingen nye urenheter påvises. 2. Det er foretatt egnede (re-)valideringsundersøkelser i samsvar med relevante retningslinjer. 3. Resultatene av valideringen av metoden viser at den nye prøvingsmetoden er minst like god som den tidligere metoden. 4. Eventuelle nye prøvingsmetoder gjelder ikke en ny ikke-standardisert teknikk eller en standardisert teknikk brukt på en ny måte. 5. Stoffet er ikke et biologisk hjelpestoff. 		
21. Innlevering av et nytt eller ajourført egnethetsattestifikat fra Den europeiske farmakopé for et hjelpestoff		
a) Fra en allerede godkjent produsent	Vilkår: 1, 2, 3 (se nedenfor)	IA
b) Fra en ny produsent (utskifting eller tilføyelse)		
1. Sterilt stoff	Vilkår: 1, 2, 3	IB
2. Andre stoffer	Vilkår: 1, 2, 3	IA
c) Stoff i veterinærpreparat beregnet på dyrearter som er mottakelige for TSE	Vilkår: 1, 2, 3	IB
<p>Vilkår:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasjonene for frigiving av det ferdige preparatet og holdbarheten forblir de samme. 2. Uendrede tilleggsspesifikasjoner (til Den europeiske farmakopé) for produktspesifikke krav (f.eks. partikkelstørrelseprofiler, polymorf form), der det er relevant. 3. Framstillingsprosessen for hjelpestoffet omfatter ikke bruk av materialer av human eller animalsk opprinnelse som kreves vurdert med hensyn til virussikkerhet. 		

Endringens art/vilkår som skal oppfylles		Type
22.	Innlevering av et nytt eller ajourført TSE-egnettsertifikat fra Den europeiske farmakopé for et hjelpestoff	
a)	Fra en allerede godkjent produsent eller en ny produsent (utskifting eller tilføyelse)	Vilkår: Ingen IA
b)	Hjelpestoff i veterinærpreparat beregnet på dyrearter som er mottakelige for TSE	Vilkår: Ingen IB
23.	Endring av kilden til et hjelpestoff eller en reagens fra et materiale med TSE-risiko til et vegetabilsk eller syntetisk materiale	
a)	Hjelpestoff eller reagens brukt i framstilling av et biologisk virksomt stoff eller framstilling av et ferdig preparat som inneholder et biologisk virksomt stoff	Vilkår: (se nedenfor) IB
b)	Andre tilfeller	Vilkår: (se nedenfor) IA
Vilkår:		
Spesifikasjonene for frigiving av hjelpestoffet og det ferdige preparatet og holdbarheten forblir de samme.		
24.	Endring av syntese eller framstilling for et hjelpestoff som ikke inngår i farmakopeen (og som beskrives i dokumentasjonen)	IB
Vilkår:		
1. Spesifikasjoner påvirkes ikke negativt; ingen endring av kvalitativ og kvantitativ urenhetsprofil eller fysisk-kjemiske egenskaper.		
2. Hjelpestoffet er ikke et biologisk stoff.		
25.	Endring for å følge Den europeiske farmakopé eller en medlemsstats nasjonale farmakopé	
a)	Endring av spesifikaasjon(er) for et stoff som tidligere ikke har vært oppført i Den europeiske farmakopé for å oppnå samsvar med Den europeiske farmakopé eller en medlemsstats nasjonale farmakopé	
1.	Virksomt stoff	Vilkår: 1, 2 (se nedenfor) IB
2.	Hjelpestoff	Vilkår: 1, 2 IB
b)	Endring for å oppnå samsvar med en ajourføring av den relevante monografien i Den europeiske farmakopé eller en medlemsstats nasjonale farmakopé	
1.	Virksomt stoff	Vilkår: 1, 2 IA
2.	Hjelpestoff	Vilkår: 1, 2 IA
Vilkår:		
1. Endringen gjøres bare for å oppnå samsvar med farmakopeen.		
2. Uendrede tilleggsspesifikasjoner (til farmakopeen) for produktspesifikke egenskaper (f.eks. partikkelstørrelseprofiler, polymorf form), der det er relevant.		

Endringens art/vilkår som skal oppfylles		Type
26. Endring av spesifikasjoner for det ferdige preparatets indre emballasje		
a) Innskjerping av grenseverdier for spesifikasjoner	Vilkår: 1, 2, 3 (se nedenfor)	IA
	Vilkår: 2, 3	IB
b) Tilføyelse av en ny prøvingsparameter	Vilkår: 2, 4	IB
<p>Vilkår:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Endringen er ikke en følge av en forpliktelse, inngått i forbindelse med tidligere vurderinger, om å gjennomgå grenseverdiene for spesifikasjoner (f.eks. i forbindelse med søknaden om markedsføringstillatelse eller en endring av type II). 2. Endringen skal ikke være en følge av uventede hendelser som oppstår under framstillingen. 3. Eventuelle endringer skal være innenfor rammen av gjeldende godkjente grenseverdier. 4. Eventuelle nye prøvingsmetoder gjelder ikke en ny ikke-standardisert teknikk eller en standardisert teknikk brukt på en ny måte. 		
27. Endring av en prøvingsmetode for det ferdige preparatets indre emballasje		
a) Mindre endring av en godkjent prøvingsmetode	Vilkår: 1, 2, 3 (se nedenfor)	IA
b) Andre endringer av en prøvingsmetode, herunder utskifting eller tilføyelse av en prøvingsmetode	Vilkår: 2, 3, 4	IB
<p>Vilkår:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Analysemetoden skal forbli den samme (f.eks. endres kolonnenlengden eller temperaturen, men ikke type kolonne eller metode). 2. Det er foretatt egnede (re-)valideringsundersøkelser i samsvar med relevante retningslinjer. 3. Resultatene av valideringen av metoden viser at den nye prøvingsmetoden er minst like god som den tidligere metoden. 4. Eventuelle nye prøvingsmetoder gjelder ikke en ny ikke-standardisert teknikk eller en standardisert teknikk brukt på en ny måte. 		
28. Endring av en del av (den indre) emballasjen som ikke kommer i kontakt med det ferdige preparatet (f.eks. fargen på lokk som kan dyttes av, fargekoderinger på ampuller, endring av nålbeskyttelse (bruk av annen type plast))		IA
<p>Vilkår:</p> <p>Endringen gjelder ikke en vesentlig bestanddel i emballasjematerialet, som har innvirkning på det ferdige preparatets levering, anvendelse, sikkerhet eller holdbarhet.</p>		
29. Endring av den kvalitative og/eller kvantitative sammensetningen av den indre emballasjen		
a) Halvfaste eller flytende legemiddelformer	Vilkår: 1, 2, 3, 4 (se nedenfor)	IB
b) Alle andre legemiddelformer	Vilkår: 1, 2, 3, 4	IA
	Vilkår: 1, 3, 4	IB

Endringens art/vilkår som skal oppfylles		Type	
<p>Vilkår:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Det dreier seg ikke om et biologisk eller sterilt produkt. 2. Endringen gjelder bare samme emballasjetype og materiale (f.eks. erstattes en gjennomtrykkspakning med en annen). 3. Det foreslåtte emballasjematerialet skal være minst like godt som det godkjente materialet med hensyn til dets relevante egenskaper. 4. Relevante holdbarhetsundersøkelser av minst to partier av forsøksstørrelse eller industriell størrelse er igangsatt i samsvar med relevante retningslinjer, og søkeren har minst tre måneders holdbarhetsdata. Det foreligger garantier for at disse undersøkelsene vil bli fullført og at dataene umiddelbart oversendes vedkommende myndigheter dersom de avviker, eller kan avvike, fra spesifikasjonene ved utløpet av den godkjente holdbarhetstiden (med forslag til tiltak). 			
30.	Endring (utskifting, tilføyelse eller stryking) av leverandør av emballasjebestanddel eller -utstyr (som er nevnt i dokumentasjonen), med unntak for inhalasjonskamre til inhalatorer med doseringsinnretning		
a)	Stryking av en leverandør	Vilkår: 1 (se nedenfor)	IA
b)	Utskifting eller tilføyelse av en leverandør	Vilkår: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Vilkår:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ingen stryking av emballasjebestanddel eller -utstyr. 2. Den kvalitative og kvantitative sammensetningen av emballasjebestanddel/-utstyr forblir den samme. 3. Spesifikasjonene og metoden for kvalitetskontroll er minst like gode. 4. Steriliseringsmetoden og -vilkårene forblir de samme, der det er relevant. 			
31.	Endring av prøvinger som gjennomføres, eller grenseverdier som anvendes, under framstillingen av legemiddelet		
a)	Innskjerping av grenseverdier som anvendes i produksjonen	Vilkår: 1, 2, 3 (se nedenfor)	IA
		Vilkår: 2, 3	IB
b)	Tilføyelse av nye prøvinger og grenseverdier	Vilkår: 2, 4	IB
<p>Vilkår:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Endringen er ikke en følge av en forpliktelse inngått i forbindelse med tidligere vurderinger (f.eks. i forbindelse med søknaden om markedsføringstillatelse eller en endring av type II). 2. Endringen skal ikke være et resultat av uventede hendelser som oppstår under framstillingen, eller på grunn av problemer med holdbarheten. 3. Eventuelle endringer skal være innenfor rammen av gjeldende godkjente grenseverdier. 4. Eventuelle nye prøvingsmetoder gjelder ikke en ny ikke-standardisert teknikk eller en standardisert teknikk brukt på en ny måte. 			
32.	Endring av det ferdige preparatets partistørrelse		
a)	Inntil 10 ganger den opprinnelige partistørrelsen som ble godkjent da markedsføringstillatelsen ble gitt	Vilkår: 1, 2, 3, 4, 5 (se nedenfor)	IA
b)	Reduksjon til en størrelse som er inntil 10 ganger mindre	Vilkår: 1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
c)	Andre situasjoner	Vilkår: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB

Endringens art/vilkår som skal oppfylles		Type	
<p>Vilkår:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Endringen påvirker ikke legemiddelets reproduserbarhet og/eller ensartethet. 2. Endringen gjelder bare legemiddelformer av standardtype for oralt inntak med umiddelbar frigiving og ikke-sterile flytende legemiddelformer. 3. Eventuelle endringer i framstillingsmåten og/eller i kontrollen under produksjonen er bare slike som er nødvendige på grunn av endringen i partistørrelse, f.eks. bruk av utstyr av annen størrelse. 4. Det finnes en valideringsordning, eller det er foretatt en vellykket validering av framstillingen i henhold til gjeldende protokoll og med minst tre partier av den foreslåtte nye partistørrelsen i samsvar med relevante retningslinjer. 5. Endringen gjelder ikke et legemiddel som inneholder et biologisk virksomt stoff. 6. Endringen skal ikke være et resultat av uventede hendelser som oppstår under framstillingen, eller på grunn av problemer med holdbarheten. 7. Relevante holdbarhetsundersøkelser av minst ett parti av forsøksstørrelse eller industriell størrelse er igangsatt i samsvar med relevante retningslinjer, og søkeren har minst tre måneders holdbarhetsdata. Det foreligger garantier for at disse undersøkelsene vil bli fullført og at dataene umiddelbart oversendes vedkommende myndigheter dersom de avviker, eller kan avvike, fra spesifikasjonene ved utløpet av den godkjente holdbarhetstiden (med forslag til tiltak). 			
33.	Mindre endringer i framstillingen av det ferdige preparatet	IB	
<p>Vilkår:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Det allmenne produksjonsprinsippet forblir det samme. 2. Den nye prosessen skal føre til et legemiddel som er helt identisk med hensyn til kvalitet, sikkerhet og virkning. 3. Legemiddelet inneholder ikke et biologisk virksomt stoff. 4. En eventuell endring av steriliseringsprosessen gjelder bare en standardsyklus i farmakopeen. 5. Relevante holdbarhetsundersøkelser av minst ett parti av forsøksstørrelse eller industriell størrelse er igangsatt i samsvar med relevante retningslinjer, og søkeren har minst tre måneders holdbarhetsdata. Det foreligger garantier for at disse undersøkelsene vil bli fullført og at dataene umiddelbart oversendes vedkommende myndigheter dersom de avviker, eller kan avvike, fra spesifikasjonene ved utløpet av den godkjente holdbarhetstiden (med forslag til tiltak). 			
34.	Endring av fargestoffsystemet eller aromatiseringsystemet som brukes i det ferdige preparatet		
a)	Reduksjon eller stryking av en eller flere bestanddeler i		
1.	Fargestoffsystemet	Vilkår: 1, 2, 3, 4, 7 (se nedenfor)	IA
2.	Aromatiseringssystemet	Vilkår: 1, 2, 3, 4, 7	IA
b)	Økning, tillegg eller erstatning av en eller flere bestanddeler i		
1.	Fargestoffsystemet	Vilkår: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
2.	Aromatiseringssystemet	Vilkår: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
<p>Vilkår:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ingen endring av legemiddelformens funksjonelle egenskaper, f.eks. henfallstid, oppløsningshastighetsprofil. 2. Enhver mindre endring av sammensetningen for å opprettholde totalvekten bør gjøres med et hjelpestoff som allerede utgjør en betydelig del av det ferdige preparatet. 3. Spesifikasjonen for det ferdige preparatet er bare ajourført med hensyn til utseende/lukt/smak og, der det er relevant, ved å stryke eller føye til en identifiseringsprøving. 			

Endringens art/vilkår som skal oppfylles		Type	
4.	Holdbarhetsundersøkelser (lang- og kortsiktige) av minst to partier av forsøksstørrelse eller industriell størrelse er igangsatt i samsvar med relevante retningslinjer, søkeren har minst tre måneders tilfredsstillende holdbarhetsdata, og det foreligger garantier for at undersøkelsene vil bli fullført. Dataene oversendes umiddelbart vedkommende myndigheter dersom de avviker, eller kan avvike, fra spesifikasjonene ved utløpet av den godkjente holdbarhetstiden (med forslag til tiltak). I tillegg bør det, der det er relevant, foretas prøving av fotostabilitet.		
5.	Eventuelle nye bestanddeler må være i samsvar med de relevante direktiver (f.eks. rådsdirektiv 78/25/EØF (EFT L 229 av 15.8.1978, s. 63) med senere endringer for fargestoffer og direktiv 88/388/EØF for aromastoffer).		
6.	Eventuelle nye bestanddeler omfatter ikke bruk av materialer av human eller animalsk opprinnelse som kreves vurdert med hensyn til virussikkerhet eller samsvar med gjeldende rettledning for størst mulig reduksjon av risikoen for overføring gjennom legemidler og veterinærpreparater av agenser for spongiform encefalopati hos dyr («Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products»).		
7.	Biologiske veterinærpreparater for oral bruk der fargestoffet eller aromastoffet er viktig for opptaket hos dyrearten i målgruppen, er unntatt.		
35.	Endring av vekten av drasjélag eller endring av vekten av kapselskall		
a)	Legemiddelformer for oralt inntak med umiddelbar frigiving	Vilkår: 1, 3, 4 (se nedenfor)	IA
b)	Magesaftresistente legemiddelformer og legemidler med modifisert eller forlenget frigiving	Vilkår: 1, 2, 3, 4	IB
Vilkår:			
1.	Opplosningshastighetsprofilen til et nytt legemiddel fastslått på grunnlag av minst to partier av forsøksstørrelse svarer til den gamle profilen. For plantelegemidler der prøving av opplosningshastighet ikke er mulig, tilsvarer henfallstiden for det nye legemiddelet henfallstiden for det gamle.		
2.	Drasjélaget er ikke en avgjørende faktor for frigivingsmekanismen.		
3.	Spesifikasjonen for det ferdige preparatet er ajourført bare med hensyn til vekt og dimensjoner, der det er relevant.		
4.	Holdbarhetsundersøkelser av minst to partier av forsøksstørrelse eller industriell størrelse er igangsatt i samsvar med relevante retningslinjer, søkeren har minst tre måneders tilfredsstillende holdbarhetsdata, og det foreligger garantier for at undersøkelsene vil bli fullført. Dataene oversendes umiddelbart vedkommende myndigheter dersom de avviker, eller kan avvike, fra spesifikasjonene ved utløpet av den godkjente holdbarhetstiden (med forslag til tiltak).		
36.	Endring av form eller dimensjoner på beholder eller lukkemekanisme		
a)	Sterile legemiddelformer og biologiske legemidler	Vilkår: 1, 2, 3 (se nedenfor)	IB
b)	Andre legemiddelformer	Vilkår: 1, 2, 3	IA
Vilkår:			
1.	Ingen endring av beholderens kvalitative eller kvantitative sammensetning.		
2.	Endringen gjelder ikke en vesentlig bestanddel i emballasjematerialet, som har innvirkning på det ferdige preparatets levering, anvendelse, sikkerhet eller holdbarhet.		
3.	Ved en eventuell endring av luftrommet i beholderen eller en endring av forholdet mellom overflate/volum, er det igangsatt undersøkelser av minst to partier av forsøksstørrelse eller industriell størrelse (tre for biologiske legemidler), i samsvar med de relevante retningslinjer, og søkeren har minst tre måneders holdbarhetsdata (seks måneder for biologiske legemidler). Det foreligger garantier for at disse undersøkelsene vil bli fullført og at dataene umiddelbart oversendes vedkommende myndigheter dersom de avviker, eller kan avvike, fra spesifikasjonene ved utløpet av den godkjente holdbarhetstiden (med forslag til tiltak).		

Endringens art/vilkår som skal oppfylles		Type
37. Endring av spesifikasjoner for det ferdige preparatet		
a) Innskjæring av grenseverdier for spesifikasjoner	Vilkår: 1, 2, 3 (se nedenfor)	IA
	Vilkår: 2, 3	IB
b) Tilføyelse av en ny prøvingsparameter	Vilkår: 2, 4, 5	IB
<p>Vilkår:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Endringen er ikke en følge av en forpliktelse, inngått i forbindelse med tidligere vurderinger, om å gjennomgå grenseverdiene for spesifikasjoner (f.eks. i forbindelse med søknaden om markedsføringstillatelse eller en endring av type II). 2. Endringen skal ikke være en følge av uventede hendelser som oppstår under framstillingen. 3. Eventuelle endringer skal være innenfor rammen av gjeldende godkjente grenseverdier. 4. Eventuelle nye prøvingsmetoder gjelder ikke en ny ikke-standardisert teknikk eller en standardisert teknikk brukt på en ny måte. 5. Prøvingsmetoden anvendes ikke på et biologisk virksomt stoff eller et biologisk hjelpestoff i legemiddelet. 		
38. Endring av prøvingsmetode for det ferdige preparatet		
a) Mindre endring av en godkjent prøvingsmetode	Vilkår: 1, 2, 3, 4, 5 (se nedenfor)	IA
b) Mindre endring av en godkjent prøvingsmetode for et biologisk virksomt stoff eller et biologisk hjelpestoff	Vilkår: 1, 2, 3, 4	IB
c) Andre endringer av en prøvingsmetode, herunder utskifting eller tilføyelse av en prøvingsmetode	Vilkår: 2, 3, 4, 5	IB
<p>Vilkår:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Analysemetoden skal forbli den samme (f.eks. endres kolonnelengden eller temperaturen, men ikke type kolonne eller metode). 2. Det er foretatt egnede (re-)valideringsundersøkelser i samsvar med relevante retningslinjer. 3. Resultatene av valideringen av metoden viser at den nye prøvingsmetoden er minst like god som den tidligere metoden. 4. Eventuelle nye prøvingsmetoder gjelder ikke en ny ikke-standardisert teknikk eller en standardisert teknikk brukt på en ny måte. 5. Prøvingsmetoden anvendes ikke på et biologisk virksomt stoff eller et biologisk hjelpestoff i legemiddelet. 		
39. Endring eller tilføyelse av preging eller annen merking (unntatt delestrek) på tabletter eller trykk på kapsler, herunder nye eller endrede trykkfarger som brukes til å merke legemidler		IA
<p>Vilkår:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasjonene for frigiving av det ferdige preparatet og holdbarheten er ikke endret (unntatt utseende). 2. Eventuell ny trykkfarge må være i samsvar med relevant legemiddellovgivning. 		

Endringens art/vilkår som skal oppfylles		Type
40.	Endring av dimensjonen til tabletter, kapsler, stikkpiller eller vagitorier uten endring av kvalitativ eller kvantitativ sammensetning og gjennomsnittsvekt	
a)	Magesaftresistente legemiddelformer, legemidler med modifisert eller forlenget frigiving samt tabletter med delestrek	Vilkår: 1, 2 (se nedenfor) IB
b)	Alle andre tabletter, kapsler, stikkpiller og vagitorier	Vilkår: 1, 2 IA
Vilkår:		
1. Oppløsningshastighetsprofilen til legemiddelet med ny formel tilsvarende den gamle. For plantelegemidler der prøving av oppløsningshastighet ikke er mulig, tilsvarende henfallstiden for det nye legemiddelet henfallstiden for det gamle.		
2. Spesifikasjonene for frigiving av det ferdige preparatet og holdbarheten er ikke endret (unntatt dimensjonene).		
41.	Endring av pakningsstørrelse for det ferdige preparatet	
a)	Endring av antall enheter (f.eks. tabletter, ampuller osv.) i en pakke	
1.	Endring innenfor rammen av gjeldende godkjente pakningsstørrelser	Vilkår: 1, 2 (se nedenfor) IA
2.	Endring utenfor rammen av gjeldende godkjente pakningsstørrelser	Vilkår: 1, 2 IB
b)	Endring av fyllvekt/fyllvolum i ikke-parenterale flerdoselegemidler	Vilkår: 1, 2 IB
Vilkår:		
1. Den nye pakningsstørrelsen skal være i samsvar med doseringen og behandlingens varighet som godkjent i oversikten over preparatets egenskaper.		
2. Materialet i den indre emballasjen skal forbli det samme.		
42.	Endring av:	
a)	Det ferdige preparatets holdbarhet	
1.	I salgspakning	Vilkår: 1, 2, 3 (se nedenfor) IB
2.	Etter åpning	Vilkår: 1, 2 IB
3.	Etter fortynning eller rekonstituering	Vilkår: 1, 2 IB
b)	Lagringsvilkårene for det ferdige preparatet eller det fortynnede/rekonstituerte preparatet	Vilkår: 1, 2, 4 IB
Vilkår:		
1. Holdbarhetsundersøkelser er foretatt etter den gjeldende og godkjente protokoll. Undersøkelsene skal vise at de avtalte relevante spesifikasjonene fortsatt oppfylles.		
2. Endringen skal ikke være et resultat av uventede hendelser som oppstår under framstillingen, eller på grunn av problemer med holdbarheten.		
3. Holdbarhetstiden skal være høyst fem år.		
4. Preparatet er ikke et biologisk legemiddel.		

Endringens art/vilkår som skal oppfylles		Type
43.	Tilføyelse, utskifting eller stryking av et måleredskap eller tilførselsutstyr som ikke er en integrert del av den indre emballasjen, med unntak for inhalasjonskamre til inhalatorer med doseringsinnretning)	
a)	Legemidler for mennesker	
1.	Tilføyelse eller utskifting	Vilkår: 1, 2 (se nedenfor)
2.	Stryking	Vilkår: 3
b)	Veterinærpreparater	Vilkår: 1, 2
Vilkår:		
1.	Det foreslåtte måleredskapet må gi nøyaktig den dose som kreves for det berørte legemiddel i tråd med godkjent dosering, og resultatene av slike undersøkelser skal være tilgjengelige.	
2.	Det nye redskapet er forenlig med legemiddelet.	
3.	Legemiddelet kan fortsatt tilføres med nøyaktighet.	
44.	Endring av spesifikasjoner for et måleredskap eller tilførselsutstyr for veterinærpreparater	
a)	Innskjerping av grenseverdier for spesifikasjoner	Vilkår: 1, 2, 3 (se nedenfor)
		Vilkår: 2, 3
b)	Tilføyelse av en ny prøvingsparameter	Vilkår: 2, 4
Vilkår:		
1.	Endringen er ikke en følge av en forpliktelse, inngått i forbindelse med tidligere vurderinger, om å gjennomgå grenseverdiene for spesifikasjoner (f.eks. i forbindelse med søknaden om markedsføringstillatelse eller en endring av type II).	
2.	Endringen skal ikke være en følge av uventede hendelser som oppstår under framstillingen.	
3.	Eventuelle endringer skal være innenfor rammen av gjeldende godkjente grenseverdier.	
4.	Eventuelle nye prøvingsmetoder gjelder ikke en ny ikke-standardisert teknikk eller en standardisert teknikk brukt på en ny måte.	
45.	Endring av prøvingsmetode for et måleredskap eller tilførselsutstyr for veterinærpreparater	
a)	Mindre endring av en godkjent prøvingsmetode	Vilkår: 1, 2, 3 (se nedenfor)
b)	Andre endringer av en prøvingsmetode, herunder erstatning av en godkjent prøvingsmetode med en ny prøvingsmetode	Vilkår: 2, 3, 4
Vilkår:		
1.	Det er påvist at den nye eller ajourførte metoden er minst like god som den tidligere prøvingsmetoden.	
2.	Det er foretatt egnede (re-)valideringsundersøkelser i samsvar med relevante retningslinjer.	
3.	Resultatene av valideringen av metoden viser at den nye prøvingsmetoden er minst like god som den tidligere metoden.	
4.	Eventuelle nye prøvingsmetoder gjelder ikke en ny ikke-standardisert teknikk eller en standardisert teknikk brukt på en ny måte.	

Endringens art/vilkår som skal oppfylles	Type
46. Endring i oversikten over preparatets egenskaper for et i hovedsak tilsvarende legemiddel som følge av et kommisjonsvedtak om henvisning av en sak vedrørende et opprinnelig legemiddel i samsvar med artikkel 30 i direktiv 2001/83/EF eller artikkel 34 i direktiv 2001/82/EF	IB
Vilkår: <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="341 427 1222 501">1. De berørte avsnittene i den foreslåtte oversikten over preparatets egenskaper er identisk med teksten i vedlegget til kommisjonsvedtaket om henvisning av saken vedrørende det opprinnelige legemiddelet.<li data-bbox="341 524 1222 580">2. Søknaden inngis senest 90 dager etter at kommisjonsvedtaket er offentliggjort.	

VEDLEGG II

ENDRINGER AV EN MARKEDSFØRINGSTILLATELSE SOM KREVER EN SØKNAD OM UTVIDELSE SOM NEVNT I ARTIKKEL 2

Endringene nedenfor vil bli ansett som en søknad om «utvidelse» som nevnt i artikkel 2.

En utvidelse eller endring av den eksisterende markedsføringstillatelsen skal godkjennes av vedkommende myndigheter.

Navnet på legemiddelet skal forbli det samme for «utvidelsen» som det er i den gjeldende markedsføringstillatelsen for legemiddelet.

Kommisjonen vil i samråd med medlemsstatene, Kontoret og berørte parter utarbeide og offentliggjøre en detaljert veiledning om dokumentasjonen som skal framlegges.

Endringer som krever en søknad om utvidelse1. *Endringer av virksomt stoff/virksomme stoffer:*

- i) utskifting av det virksomme stoffet/de virksomme stoffene med annet salt, esterkompleks eller derivat (med samme aktive del), der virknings- og sikkerhetsegenskapene ikke er vesentlig forskjellige,
- ii) utskifting med en annen isomer eller blanding av isomerer, erstatning av blanding av isomerer med isolert isomer (f.eks. erstatning av racemat med en enkelt enantiomer), der virknings- og sikkerhetsegenskapene ikke er vesentlig forskjellige,
- iii) utskifting av et biologisk stoff eller et bioteknologisk produkt med et stoff som har en noe annerledes molekylstruktur; modifisering av vektor brukt til å framstille antigen/utgangsmateriale, herunder bruk av en ny morcellebank med annen opprinnelse, der virknings- og sikkerhetsegenskapene ikke er vesentlig forskjellige,
- iv) ny ligand eller koplingsmekanisme for et radioaktivt legemiddel,
- v) endring av ekstraksjonsmiddel eller forholdet mellom plantestoff og plantelegemiddel der virknings- og sikkerhetsegenskapene ikke er vesentlig forskjellige.

2. *Endring av styrke, legemiddelform og tilførselsvei:*

- i) endret biotilgjengelighet,
- ii) endret farmakokinetikk, f.eks. frigjøringshastighet,
- iii) endring av eksisterende eller tillegg av ny styrke/virkning,
- iv) endring av eksisterende eller tillegg av ny legemiddelform,
- v) endring av eksisterende eller tillegg av ny tilførselsvei⁽¹⁾.

3. *Andre endringer, spesifikke for veterinærpreparater brukt til dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon:*

Endring eller tilføyelse av arter i målgruppen.

⁽¹⁾ Ved parenteral tilførsel må det skilles mellom intra-arteriell, intravenøs, intramuskulær eller subkutan tilførselsvei og andre tilførselsveier. For tilførsel til fjørfe anses tilførsel i respirasjonsorganer og oral eller okulær (spray) tilførsel ved vaksinerings som likeverdige tilførselsveier.