

KOMMISJONSFORORDNING (EF) nr. 1234/2008**2015/EØS/3/20**

av 24. november 2008

om behandling av endringer i vilkårene for markedsføringstillatelser for legemidler for mennesker og veterinærpreparater(*)

KOMMISJONEN FOR DE EUROPEISKE FELLESKAP
HAR —

under henvisning til traktaten om opprettelse av Det europeiske fellesskap,

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

under henvisning til europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/83/EF av 6. november 2001 om innføring av et fellesskapsregelverk for legemidler for mennesker⁽²⁾, særlig artikkel 35 nr. 1,

under henvisning til europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 726/2004 av 31. mars 2004 om fastsettelse av framgangsmåter i fellesskapet for godkjenning og overvåking av legemidler for mennesker og veterinærpreparater og om opprettelse av et europeisk legemiddelkontor⁽³⁾, særlig artikkel 16 nr. 4 og artikkel 41 nr. 6, og

ut fra følgende betraktninger:

1) Fellesskapets rettslige ramme for endringer i vilkårene for markedsføringstillatelser er fastsatt i kommisjonsforordning (EF) nr. 1084/2003 av 3. juni 2003 om behandling av endringer i vilkårene for markedsføringstillatelser for legemidler for mennesker og veterinærpreparater utstedt av vedkommende myndigheter i en medlemsstat⁽⁴⁾ og kommisjonsforordning (EF) nr. 1085/2003 av 3. juni 2003 om behandling av endringer i vilkårene for markedsføringstillatelser for legemidler for mennesker og veterinærpreparater i henhold til rådsforordning (EØF) nr. 2309/93⁽⁵⁾. I lys av praktisk erfaring fra anvendelsen av disse to forordningene, bør

de gjennomgås for å fastsette en enklere, klarere og mer fleksibel rettslig ramme, samtidig som det samme nivå for vern av menneskers og dyrs helse opprettholdes.

2) Framgangsmåtene fastsatt i forordning (EF) nr. 1084/2003 og (EF) nr. 1085/2003 bør derfor tilpasses, men de allmenne prinsippene som framgangsmåtene bygger på, bør beholdes. Av forholdsmessighetshensyn bør forordningen fortsatt ikke omfatte homøopatiske legemidler og tradisjonelle plantelegemidler som ikke er tildelt en markedsføringstillatelse, men som er gjenstand for en forenklet framgangsmåte for registrering.

3) Endringer i legemidler kan inndeles i ulike kategorier ut fra faren for menneskers eller dyrs helse og innvirkningen på det berørte legemiddelets kvalitet, sikkerhet og virkning. Det bør derfor fastsettes definisjoner for hver av disse kategoriene. For å oppnå større forutsigbarhet bør det fastsettes retningslinjer for de ulike kategoriene av endringer, som regelmessig ajourføres i lys av den vitenskapelige og tekniske utvikling, idet det tas særlig hensyn til utviklingen innen internasjonal harmonisering. Det europeiske legemiddelkontor (heretter kalt Kontoret) og medlemsstatene bør også gis myndighet til å komme med anbefalinger om klassifiseringen av uforutsette endringer.

4) Det bør gjøres klart at visse endringer som har størst potensiell innvirkning på legemidlers kvalitet, sikkerhet eller virkning, krever en fullstendig vitenskapelig vurdering på samme måte som ved vurderingen av søknader om nye markedsføringstillatelser.

5) For ytterligere å redusere det samlede antall framgangsmåter for endringer og for å gjøre det mulig for vedkommende myndigheter å rette oppmerksomheten mot de endringene som får en reell innvirkning på kvaliteten, sikkerheten eller virkningen, bør det innføres et system med årlig rapportering for visse mindre endringer. Slike endringer bør ikke kreve forhåndsgodkjenning, og de bør meldes innen 12 måneder etter gjennomføringen. Systemet for årlig rapportering bør imidlertid ikke omfatte andre typer mindre endringer, som må rapporteres umiddelbart for at det berørte legemiddelet skal kunne kontrolleres løpende.

(*) Denne fellesskapsrettsakten, kunngjort i EUT L 334 av 12.12.2008, s. 7, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 128/2009 av 4. desember 2009 om endring av EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), se EØS-tillegget til *Den europeiske unions tidende* nr. 12 av 11.3.2010, s. 15.

(¹) EFT L 311 av 28.11.2001, s. 1.

(²) EFT L 311 av 28.11.2001, s. 67.

(³) EUT L 136 av 30.4.2004, s. 1.

(⁴) EUT L 159 av 27.6.2003, s. 1.

(⁵) EUT L 159 av 27.6.2003, s. 24.

- 6) Det bør framlegges en egen søknad for hver endring. I visse tilfeller bør det likevel tillates at flere endringer slås sammen for å lette gjennomgåelsen av endringene og redusere det administrative arbeidet. Det bør være tillatt å slå sammen endringer i vilkårene for flere markedsføringstillatelser fra samme innehaver av markedsføringstillatelse, bare i den utstrekning alle berørte markedsføringstillatelser påvirkes av nøyaktig samme gruppe endringer.
- 7) For å unngå dobbeltarbeid ved vurderingen av endringer i vilkårene for flere markedsføringstillatelser bør det opprettes en framgangsmåte med arbeidsdeling, der en myndighet som er valgt blant medlemsstatenes vedkommende myndigheter og Kontoret, bør undersøke endringen på vegne av de andre berørte myndigheter.
- 8) Det bør fastsettes bestemmelser som gjenspeiler bestemmelsene i direktiv 2001/82/EF og direktiv 2001/83/EF med hensyn til rollen til samordningsgruppene opprettet i henhold til artikkel 31 i direktiv 2001/82/EF og artikkel 27 i direktiv 2001/83/EF, for å øke samarbeidet mellom medlemsstatene og gjøre det mulig å finne en løsning ved uenighet om vurderingen av visse endringer.
- 9) I denne forordning bør det klargjøres når innehaveren av en markedsføringstillatelse kan gjennomføre en gitt endring, ettersom en slik klargjøring er av vesentlig betydning for markedsdeltakere.
- 10) Det bør innføres en overgangsperiode for å gi alle berørte parter, særlig medlemsstatenes myndigheter og industrien, tid til å tilpasse seg til den nye rettslige rammen.
- 11) Tiltakene fastsatt i denne forordning er i samsvar med uttalelse fra Den faste komité for legemidler for mennesker og Den faste komité for veterinærpreparater
- a) tillatelser utstedt i samsvar med rådsdirektiv 87/22/EØF⁽¹⁾, artikkel 32 og 33 i direktiv 2001/82/EF, artikkel 28 og 29 i direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004,
- b) tillatelser utstedt etter en henvisning i henhold til artikkel 36, 37 og 38 i direktiv 2001/82/EF eller artikkel 32, 33 og 34 i direktiv 2001/83/EF som har ført til full harmonisering.
2. Denne forordning får ikke anvendelse på overføring av markedsføringstillatelser fra én innehaver av markedsføringstillatelse (heretter kalt innehaver) til en annen.
3. Kapittel II får anvendelse bare på endringer i vilkårene for markedsføringstillatelser utstedt i samsvar med direktiv 87/22/EØF, kapittel 4 i direktiv 2001/82/EF eller kapittel 4 i direktiv 2001/83/EF.
4. Kapittel III får anvendelse bare på endringer i vilkårene for markedsføringstillatelser utstedt i samsvar med forordning (EF) nr. 726/2004 (heretter kalt sentraliserte markedsføringstillatelser).

Artikkel 2

Definisjoner

I denne forordning menes med:

1. «endring i vilkårene for en markedsføringstillatelse» eller «endring» en endring i innholdet i opplysningene og dokumentene nevnt i:
 - a) artikkel 12 nr. 3, artikkel 13, 13a, 13b, 13c, 13d og 14 i direktiv 2001/82/EF og vedlegg I til dette, og artikkel 31 nr. 2 i forordning (EF) nr. 726/2004 når det gjelder veterinærpreparater,
 - b) artikkel 8 nr. 3, artikkel 9, 10, 10a, 10b, 10c og 11 i direktiv 2001/83/EF og vedlegg I til dette, artikkel 6 nr. 2 i forordning (EF) nr. 726/2004, artikkel 7 nr. 1 bokstav a) og artikkel 34 nr. 1 i europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 1901/2006⁽²⁾ samt artikkel 7 og artikkel 14 nr. 1 i europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 1394/2007⁽³⁾ når det gjelder legemidler for mennesker,

VEDTATT DENNE FORORDNING:

KAPITTEL I

ALMINNELIGE BESTEMMELSER

Artikkel 1

Formål og virkeområde

1. I denne forordning fastsettes bestemmelser om behandlingen av endringer i vilkårene for følgende markedsføringstillatelser for legemidler for mennesker og veterinærpreparater:

⁽¹⁾ EFT L 15 av 17.1.1987, s. 38.

⁽²⁾ EUT L 378 av 27.12.2006, s. 1.

⁽³⁾ EUT L 324 av 10.12.2007, s. 121.

2. «mindre endring av type IA» en endring som har liten eller ingen innvirkning på det berørte legemiddelets kvalitet, sikkerhet eller virkning,
3. «større endring av type II» en endring som ikke er en utvidelse, og som kan ha betydelig innvirkning på det berørte legemiddelets kvalitet, sikkerhet eller virkning,
4. «utvidelse av en markedsføringstillatelse» eller «utvidelse» en endring som er oppført i vedlegg I og oppfyller vilkårene som er fastsatt der,
5. «mindre endring av type IB» en endring som verken er en mindre endring av type IA, en større endring av type II eller en utvidelse,
6. «berørt medlemsstat» en medlemsstat der vedkommende myndighet har utstedt en markedsføringstillatelse for det berørte legemiddelet,
7. «vedkommende myndighet»

a) vedkommende myndighet i hver berørte medlemsstat,

b) Kontoret, når det gjelder sentraliserte markedsføringstillatelser,

8. «hastetiltak av sikkerhetshensyn» en midlertidig endring i preparatinformasjonen på grunn av nye opplysninger som har betydning for sikkerheten ved bruk av legemiddelet, og som særlig gjelder ett eller flere av følgende punkter i oversikten over preparatets egenskaper: terapeutiske indikasjoner, dosering, kontraindikasjoner, advarsler, målarter og tilbakeholdningstider.

Artikkel 3

Klassifisering av endringer

1. For enhver endring som ikke er en utvidelse, får klassifiseringen fastsatt i vedlegg II anvendelse.
2. En endring som ikke er en utvidelse og som det ikke har vært mulig å klassifisere ved anvendelse av reglene fastsatt i denne forordning, idet det tas hensyn til retningslinjene nevnt

i artikkel 4 nr. 1 bokstav a) og, der det er relevant, eventuelle anbefalinger gitt i henhold til artikkel 5, skal som regel anses som en mindre endring av type IB.

3. Som unntak fra nr. 2 skal en endring som ikke er en utvidelse og som det ikke har vært mulig å klassifisere etter anvendelse av reglene fastsatt i denne forordning, anses som en større endring av type II i følgende tilfeller:

a) på anmodning fra innehaveren når endringen framlegges,

b) når vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat som nevnt i artikkel 32 i direktiv 2001/82/EF og artikkel 28 i direktiv 2001/83/EF (heretter kalt den rapporterende medlemsstat), i samråd med de andre berørte medlemsstater eller Kontoret dersom det gjelder en sentralisert markedsføringstillatelse, etter å ha vurdert gyldigheten av en melding i samsvar med artikkel 9 nr. 1 eller artikkel 15 nr. 1 og idet det tas hensyn til anbefalingene gitt i henhold til artikkel 5, konkluderer med at endringen kan få en betydelig innvirkning på det berørte legemiddelets kvalitet, sikkerhet eller virkning.

Artikkel 4

Retningslinjer

1. Kommisjonen skal etter samråd med medlemsstatene, Kontoret og berørte parter utarbeide:

a) utførlige retningslinjer om de ulike kategoriene av endringer,

b) retningslinjer for anvendelsen av framgangsmåtene i kapittel II, III og IV i denne forordning samt for dokumentasjonen som skal framlegges i henhold til disse framgangsmåtene.

2. Retningslinjene nevnt i nr. 1 bokstav a) skal utarbeides innen datoen nevnt i artikkel 28 annet ledd, og skal regelmessig ajourføres, idet det tas hensyn til anbefalingene som er gitt i samsvar med artikkel 5 samt den vitenskapelige og tekniske utvikling.

*Artikkel 5***Anbefaling om uforutsette endringer**

1 Før innsending eller behandling av en endring som ikke klassifiseres i denne forordning, kan en innehaver eller vedkommende myndighet i en medlemsstat anmode samordningsgruppen nevnt i artikkel 31 i direktiv 2001/82/EF eller i artikkel 27 i direktiv 2001/83/EF (heretter kalt samordningsgruppen), eller Kontoret når en endring gjelder vilkårene for en sentralisert markedsføringstillatelse, om å gi en anbefaling om klassifiseringen av endringen.

Anbefalingen nevnt i første ledd skal være i samsvar med retningslinjene nevnt i artikkel 4 nr. 1 bokstav a). Den skal gis innen 45 dager fra anmodningen mottas og sendes til innehaveren, Kontoret og vedkommende myndigheter i alle medlemsstater.

2. Kontoret og de to samordningsgruppene nevnt i nr. 1 skal samarbeide for å sikre samsvar i anbefalingene som gis i samsvar med nevnte nummer, og offentliggjøre disse anbefalingene etter at alle fortrolige opplysninger er slettet.

*Artikkel 6***Endringer som fører til revidering av preparatinformasjon**

Når en endring fører til revidering av oversikten over preparatets egenskaper, merking eller pakningsvedlegg, skal denne revideringen anses som en del av endringen.

*Artikkel 7***Sammenslåing av endringer**

1. Ved melding eller søknad om flere endringer skal en egen melding eller søknad som fastsatt i kapittel II, III og IV framlegges for hver endring.

2. Som unntak fra nr. 1 får følgende anvendelse:

a) når de samme mindre endringene av type IA i vilkårene for én eller flere markedsføringstillatelser med samme innehaver meldes samtidig til samme vedkommende myndighet, kan én enkelt melding som nevnt i artikkel 8 og 14 omfatte alle slike endringer,

b) når flere endringer i vilkårene for samme markedsføringstillatelse framlegges samtidig, kan én enkelt innsending omfatte alle slike endringer, forutsatt at de berørte endringene omfattes av vilkårene i vedlegg III eller, dersom de ikke omfattes av disse vilkårene, forutsatt at vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat i samråd med de andre berørte medlemsstater, eller Kontoret dersom det gjelder en sentralisert markedsføringstillatelse, godtar at disse endringene omfattes av samme framgangsmåte.

Innsendingen nevnt i første ledd bokstav b) skal skje på følgende måte:

- én enkelt melding som nevnt i artikkel 9 og 15 når minst én av endringene er en mindre endring av type IB og alle endringene er mindre endringer,
- én enkelt søknad som nevnt i artikkel 10 og 16 når minst én av endringene er en større endring av type II og ingen av endringene er en utvidelse,
- én enkelt søknad som nevnt i artikkel 19 når minst én av endringene er en utvidelse.

KAPITTEL II

**ENDRINGER I MARKEDSFØRINGSTILLATELSER
UTSTEDT I SAMSVAR MED DIREKTIV 87/22/EØF,
KAPITTEL 4 I DIREKTIV 2001/82/EF ELLER
KAPITTEL 4 I DIREKTIV 2001/83/EF***Artikkel 8***Framgangsmåte for melding om mindre endringer av type IA**

1. Når det gjøres en mindre endring av type IA, skal innehaveren framlegge samtidig for alle berørte myndigheter en melding som inneholder opplysningene oppført i vedlegg IV. Denne meldingen skal framlegges innen 12 måneder etter at endringen er gjennomført.

Meldingen skal imidlertid framlegges umiddelbart etter at endringen er gjennomført, dersom det gjelder mindre endringer som krever umiddelbar melding av hensyn til den løpende kontrollen av det berørte legemiddelet.

2. Tiltakene fastsatt i artikkel 11 skal treffes innen 30 dager etter at meldingen er mottatt.

*Artikkel 9***Framgangsmåte for melding om mindre endringer av type IB**

1. Innehaveren skal framlegge samtidig for alle berørte myndigheter en melding som inneholder opplysningene oppført i vedlegg IV.

Dersom meldingen oppfyller kravet fastsatt i første ledd, skal vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat etter samråd med de andre berørte medlemsstatene, bekrefte at den har mottatt en gyldig melding.

2. Dersom vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat ikke har sendt innehaveren en negativ uttalelse innen 30 dager etter at mottakelsen av en gyldig melding er bekreftet, skal meldingen anses som godkjent av alle berørte myndigheter.

Dersom meldingen godkjennes av vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat, skal tiltakene fastsatt i artikkel 11 treffes.

3. Dersom vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat anser at meldingen ikke kan godkjennes, skal den underrette innehaveren og de andre berørte myndigheter, og forklare grunnlaget for den negative uttalelsen.

Innen 30 dager etter at den negative uttalelsen er mottatt, kan innehaveren framlegge for alle berørte myndigheter en endret melding som tar behørig hensyn til grunnlaget som framgår av uttalelsen.

Dersom innehaveren ikke endrer meldingen i samsvar med annet ledd, skal meldingen anses som avvist av alle berørte myndigheter, og tiltakene fastsatt i artikkel 11 skal treffes.

4. Når en endret melding er framlagt, skal vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat vurdere den innen 30 dager etter at den er mottatt, og tiltakene fastsatt i artikkel 11 skal treffes.

*Artikkel 10***Framgangsmåte for forhåndsgodkjenning av større endringer av type II**

1. Innehaveren skal framlegge samtidig for alle berørte myndigheter en søknad som inneholder opplysningene oppført i vedlegg IV.

Dersom søknaden oppfyller kravene fastsatt i første ledd, skal vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat bekrefte at den har mottatt en gyldig søknad, og underrette innehaveren og de andre berørte myndigheter om at framgangsmåten innledes fra datoen for denne bekreftelsen.

2. Innen 60 dager etter at mottakelsen av en gyldig søknad er bekreftet, skal vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat utarbeide en vurderingsrapport og en beslutning om søknaden, som skal oversendes til de andre berørte myndigheter.

Vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat kan forkorte fristen nevnt i første ledd, idet det tas hensyn til hvor mye saken haster, eller utvide den til 90 dager for endringer oppført i del 1 i vedlegg V.

Fristen nevnt i første ledd skal være 90 dager for endringer oppført i vedlegg V del 2.

3. Innen fristen nevnt i nr. 2 kan vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat anmode innehaveren om å framlegge tilleggsopplysninger innen en frist som denne vedkommende myndighet fastsetter. I et slikt tilfelle

- a) skal vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat underrette de andre berørte vedkommende myndigheter om anmodningen om tilleggsopplysninger,
- b) skal framgangsmåten innstilles til det tidspunkt tilleggsopplysningene foreligger,
- c) kan vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat utvide fristen nevnt i nr. 2.

4. Med forbehold for artikkel 13 og innen 30 dager etter at beslutningen og vurderingsrapporten nevnt i nr. 2 er mottatt, skal de berørte myndigheter godkjenne beslutningen og underrette vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat om dette.

Dersom en berørt myndighet ikke har framsatt innsigelser i samsvar med artikkel 13 innen fristen fastsatt i første ledd, skal beslutningen anses som godkjent av denne berørte myndigheten.

5. Dersom beslutningen nevnt i nr. 2 er blitt godkjent av alle berørte myndigheter i samsvar med nr. 4, skal tiltakene fastsatt i artikkel 11 treffes.

Artikkel 11

Tiltak for å avslutte framgangsmåtene i artikkel 8–10

1. Når det vises til denne artikkel, skal vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat treffe følgende tiltak:

- a) den skal underrette innehaveren og de andre berørte myndigheter om endringen er godkjent eller avvist,
- b) dersom endringen avvises, skal den underrette innehaveren og de andre berørte myndigheter om grunnlaget for avvisningen,
- c) den skal underrette innehaveren og de andre berørte myndigheter om hvorvidt endringen krever en endring i beslutningen om utstedelse av markedsføringstillatelse.

2. Når det vises til denne artikkel, skal hver berørte myndighet ved behov og innen fristen fastsatt i artikkel 23 nr. 1, endre beslutningen om utstedelse av markedsføringstillatelse, i samsvar med den godkjente endringen.

Artikkel 12

Influensavaksiner for mennesker

1. Som unntak fra artikkel 10 får framgangsmåten fastsatt i nr. 2–6 anvendelse ved behandling av endringer som gjelder endring i det virksomme stoffet i forbindelse med den årlige ajourføringen av en influensavaksine for mennesker.

2. Innehaveren skal framlegge samtidig for alle berørte myndigheter en søknad som inneholder opplysningene oppført i vedlegg IV.

Dersom søknaden oppfyller kravene fastsatt i første ledd, skal vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat bekrefte at den har mottatt en gyldig søknad, og underrette innehaveren og de andre berørte myndigheter om at framgangsmåten innledes fra datoen for denne bekreftelsen.

3. Innen 30 dager etter at mottakelsen av en gyldig søknad er bekreftet, skal vedkommende myndighet i den rapporterende

medlemsstat utarbeide en vurderingsrapport og en beslutning om søknaden, som skal oversendes til de andre berørte myndigheter.

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

5. Innen 12 dager etter at beslutningen og vurderingsrapporten nevnt i nr. 3 er mottatt, skal de berørte myndigheter godkjenne beslutningen og underrette vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat om dette.

6. Når vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat anmoder om det, skal innehaveren oversende de kliniske opplysningene og opplysninger om legemiddelets stabilitet til alle berørte myndigheter innen 12 dager fra utløpet av fristen fastsatt i nr. 5.

Vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat skal vurdere opplysningene nevnt i første ledd, og utarbeide et utkast til en endelig beslutning innen sju dager fra den har mottatt opplysningene. De andre berørte myndigheter skal, innen sju dager fra de har mottatt den endelige beslutningen, godkjenne den og treffe en beslutning i samsvar med den.

Artikkel 13

Samordningsgruppe og voldgift

1. Dersom det er umulig å godkjenne en beslutning i samsvar med artikkel 10 nr. 4 eller en uttalelse i samsvar med artikkel 20 nr. 8 bokstav b) på grunn av en potensiell alvorlig fare for menneskers helse når det gjelder legemidler for mennesker, eller på grunn av en potensiell alvorlig fare for menneskers eller dyrs helse eller miljøet når det gjelder veterinærpreparater, skal en berørt myndighet anmode om at den omtvistede saken umiddelbart framlegges for samordningsgruppen.

Den uenige part skal gi alle berørte medlemsstater og søkeren en grundig redegjørelse for grunnlaget for sitt standpunkt.

2. Artikkel 33 nr. 3, 4 og 5 i direktiv 2001/82/EF eller artikkel 29 nr. 3, 4 og 5 i direktiv 2001/83/EF får anvendelse på den omtvistede saken nevnt i nr. 1.

KAPITTEL III

**ENDRINGER I SENTRALISERTE MARKEDS-
FØRINGSTILLATELSER***Artikkel 14***Framgangsmåte for melding om mindre endringer av type IA**

1. Når det gjøres en mindre endring av type IA, skal innehaveren framlegge for Kontoret en melding som inneholder opplysningene oppført i vedlegg IV. Denne meldingen skal framlegges innen 12 måneder etter at endringen er gjennomført.

Meldingen skal imidlertid framlegges umiddelbart etter at endringen er gjennomført, dersom det gjelder mindre endringer som krever umiddelbar melding av hensyn til den løpende kontrollen av det berørte legemiddelet.

2. Tiltakene fastsatt i artikkel 17 skal treffes innen 30 dager etter at meldingen er mottatt.

*Artikkel 15***Framgangsmåte for melding om mindre endringer av type IB**

1. Innehaveren skal framlegge for Kontoret en melding som inneholder opplysningene oppført i vedlegg IV.

Dersom meldingen oppfylder kravet fastsatt i første ledd, skal Kontoret bekrefte at det har mottatt en gyldig melding.

2. Dersom Kontoret innen 30 dager etter at mottakelsen av en gyldig melding er bekreftet, ikke har sendt innehaveren en negativ uttalelse, skal uttalelsen anses som positiv.

Dersom Kontorets uttalelse om meldingen er positiv, skal tiltakene fastsatt i artikkel 17 treffes.

3. Dersom Kontoret anser at meldingen ikke kan godkjennes, skal det underrette innehaveren og redegjøre for grunnlaget for den negative uttalelsen.

Innen 30 dager etter at den negative uttalelsen er mottatt, kan innehaveren framlegge for Kontoret en endret melding som tar behørig hensyn til grunnlaget som framgår av uttalelsen.

Dersom innehaveren ikke endrer meldingen i samsvar med annet ledd, skal meldingen anses som avvist, og tiltakene fastsatt i artikkel 17 skal treffes.

4. Dersom en endret melding er oversendt, skal Kontoret vurdere den innen 30 dager etter at den er mottatt, og tiltakene fastsatt i artikkel 17 skal treffes.

*Artikkel 16***Framgangsmåte for forhåndsgodkjenning av større endringer av type II**

1. Innehaveren skal framlegge for Kontoret en søknad som inneholder opplysningene oppført i vedlegg IV.

Dersom meldingen oppfylder kravet fastsatt i første ledd, skal Kontoret bekrefte at det har mottatt en gyldig søknad.

2. Kontoret skal gi en uttalelse om den gyldige søknaden nevnt i nr. 1, innen 60 dager etter at den er mottatt.

Kontoret kan forkorte fristen nevnt i første ledd dersom saken haster, eller utvide den til 90 dager for endringer oppført i vedlegg V del 1.

Fristen nevnt i første ledd skal være 90 dager for endringer oppført i vedlegg V del 2.

3. Innen fristen nevnt i nr. 2 kan Kontoret anmode innehaveren om å framlegge tilleggsopplysninger innen en frist fastsatt av Kontoret. Framgangsmåten skal innstilles til det tidspunkt tilleggsopplysningene foreligger. I dette tilfellet kan Kontoret utvide fristen fastsatt i nr. 2.

4. Artikkel 9 nr. 1 og 2 og artikkel 34 nr. 1 og 2 i forordning (EF) nr. 726/2004 får anvendelse på uttalelsen om den gyldige søknaden.

Innen 15 dager fra vedtakelsen av den endelige uttalelsen om den gyldige søknaden, skal tiltakene nevnt i artikkel 17 treffes.

*Artikkel 17***Tiltak for å avslutte framgangsmåtene i artikkel 14–16**

1. Når det vises til denne artikkel, skal Kontoret treffe følgende tiltak:

- a) det skal underrette innehaveren og Kommissjonen om hvorvidt uttalelsen om endringen er positiv eller negativ,
- b) dersom uttalelsen om endringen er negativ, skal det underrette innehaveren og Kommissjonen om grunnlaget for uttalelsen,
- c) det skal underrette innehaveren og Kommissjonen om hvorvidt endringen krever en endring i beslutningen om utstedelse av markedsføringstillatelse.

2. Når det vises til denne artikkel, skal Kommissjonen ved behov, på grunnlag av et forslag fra Kontoret og innen fristen fastsatt i artikkel 23 nr. 1, endre beslutningen om utstedelse av markedsføringstillatelse, og ajourføre fellesskapsregisteret over legemidler omhandlet i artikkel 13 nr. 1 og artikkel 38 nr. 1 i forordning (EF) nr. 726/2004 tilsvarende.

*Artikkel 18***Influensavaksiner for mennesker**

1. Som unntak fra artikkel 16 får framgangsmåten fastsatt i nr. 2–7 anvendelse ved behandlingen av endringer som gjelder endringer i det virksomme stoffet, i forbindelse med den årlige ajourføringen av en influensavaksine for mennesker.

2. Innehaveren skal framlegge for Kontoret en søknad som inneholder opplysningene oppført i vedlegg IV.

Dersom søknaden oppfyller kravene fastsatt i første ledd, skal Kontoret bekrefte at det har mottatt en gyldig søknad, og underrette innehaveren om at framgangsmåten innledes fra datoen for denne bekreftelsen.

3. Innen 45 dager etter at mottakelsen av en gyldig søknad er bekreftet, skal Kontoret avgi sin uttalelse om søknaden.

4. Innen fristen fastsatt i nr. 3 kan Kontoret anmode innehaveren om å framlegge tilleggsopplysninger.

5. Kontoret skal umiddelbart sende sin uttalelse til Kommissjonen.

Kommissjonen skal ved behov og på grunnlag av denne uttalelsen, treffe en beslutning om endringen i vilkårene for markedsføringstillatelsen og underrette innehaveren om denne.

6. På anmodning skal innehaveren innen 12 dager fra utløpet av fristen fastsatt i nr. 3, framlegge for Kontoret de kliniske opplysningene og opplysninger om legemiddelets stabilitet.

Kontoret skal vurdere opplysningene nevnt i første ledd og avgi sin endelige uttalelse innen ti dager etter at det mottok opplysningene. Kontoret skal oversende sin endelige uttalelse til Kommissjonen og innehaveren innen tre dager fra den dato den endelige uttalelsen ble avgitt.

7. Ved behov og på grunnlag av Kontorets endelige uttalelse skal Kommissjonen endre beslutningen om utstedelse av markedsføringstillatelse, og ajourføre fellesskapsregisteret over legemidler omhandlet i artikkel 13 nr. 1 i forordning (EF) nr. 726/2004 tilsvarende.

KAPITTEL IV

*AVSNITT 1***Særlige framgangsmåter***Artikkel 19***Utvidelser av markedsføringstillatelser**

1. En søknad om en utvidelse av en markedsføringstillatelse skal vurderes etter samme framgangsmåte som ved den opprinnelige markedsføringstillatelsen.

2. En utvidelse skal enten tildeles som en markedsføringstillatelse etter samme framgangsmåte som ved tildelingen av den opprinnelige markedsføringstillatelsen, eller tas med i denne.

*Artikkel 20***Framgangsmåte med arbeidsdeling**

1. Dersom en mindre endring av type IB, en større endring av type II eller en gruppe endringer i vilkårene nevnt i artikkel 7 nr. 2 bokstav b) som ikke omfatter en utvidelse, gjelder flere markedsføringstillatelser med samme innehaver, kan innehaveren av disse tillatelsene som unntak fra artikkel 7 nr. 1 og artikkel 9, 10, 15 og 16 anvende framgangsmåten fastsatt i nr. 3–9 i denne artikkel.

2. I nr. 3–9 menes med «den rapporterende myndighet» ett av følgende:

- a) Kontoret når minst én av markedsføringstillatelsene nevnt i nr. 1 er en sentralisert markedsføringstillatelse,
- b) i andre tilfeller, vedkommende myndighet i en berørt medlemsstat valgt av samordningsgruppen, idet det tas hensyn til en anbefaling fra innehaveren.

3. Innehaveren skal oversende alle berørte myndigheter en søknad som inneholder opplysningene oppført i vedlegg IV, med angivelse av den anbefalte rapporterende myndighet.

Dersom søknaden oppfyller kravene fastsatt i første ledd, skal samordningsgruppen velge en rapporterende myndighet, som skal bekrefte at den har mottatt en gyldig søknad.

Dersom den valgte rapporterende myndighet er vedkommende myndighet i en medlemsstat som ikke har utstedt en markedsføringstillatelse for alle legemidlene som berøres av søknaden, kan samordningsgruppen anmode en annen vedkommende myndighet om å bistå den rapporterende myndighet ved vurderingen av søknaden.

4. Den rapporterende myndighet skal avgi en uttalelse om den gyldige søknaden nevnt i nr. 3 innen én av følgende frister:

- a) 60 dager etter at det er bekreftet at en gyldig søknad er mottatt, når det gjelder mindre endringer av type IB eller større endringer av type II,
- b) 90 dager etter at det er bekreftet at en gyldig søknad er mottatt, når det gjelder endringer oppført i vedlegg V del 2.

5. Den rapporterende myndighet kan forkorte fristen nevnt i nr. 4 bokstav a) dersom saken haster, eller utvide den til 90 dager for endringer oppført i vedlegg V del 1.

6. Innen fristen nevnt i nr. 4 kan den rapporterende myndighet anmode innehaveren om å framlegge tilleggsopplysninger innen en frist fastsatt av den rapporterende myndighet. I et slikt tilfelle

- a) skal den rapporterende myndighet underrette de andre berørte myndigheter om anmodningen om tilleggsopplysninger,
- b) skal framgangsmåten innstilles til det tidspunkt tilleggsopplysningene foreligger,
- c) kan den rapporterende myndighet utvide fristen nevnt i nr. 4 bokstav a).

7. Dersom den rapporterende myndighet er Kontoret, får artikkel 9 nr.1, 2 og 3 og artikkel 34 nr. 1, 2 og 3 i forordning (EF) nr. 726/2004 anvendelse på uttalelsen om en gyldig søknad nevnt i nr. 4.

Dersom uttalelsen om en gyldig søknad er positiv,

- a) skal Kommisjonen innen 30 dager etter at den har mottatt den endelige uttalelsen, og på grunnlag av et forslag fra Kontoret, ved behov endre de berørte sentraliserte markedsføringstillatelsene og ajourføre fellesskapsregisteret over legemidler omhandlet i artikkel 13 nr. 1 og artikkel 38 nr. 1 i forordning (EF) nr. 726/2004 tilsvarende,
- b) skal de berørte medlemsstater innen 30 dager etter at de har mottatt den endelige uttalelsen fra Kontoret, godkjenne den endelige uttalelsen, underrette Kontoret om denne og ved behov endre de berørte markedsføringstillatelsene tilsvarende, med mindre det er innledet en henvisning av en sak i samsvar med artikkel 35 i direktiv 2001/82/EF eller artikkel 31 i direktiv 2001/83/EF innen 30 dager etter at den endelige uttalelsen er mottatt.

8. Dersom den rapporterende myndighet er vedkommende myndighet i en medlemsstat,

- a) skal den sende sin uttalelse om den gyldige søknaden til innehaveren og til alle berørte myndigheter,

b) skal de berørte myndigheter, uten at det berører artikkel 13 og innen 30 dager etter at uttalelsen er mottatt, godkjenne uttalelsen, underrette den rapporterende myndighet og endre de berørte markedsføringstillatelsene tilsvarende.

9. På anmodning fra den rapporterende myndighet skal de berørte medlemsstater framlegge opplysninger om de markedsføringstillatelsene som påvirkes av endringen, med sikte på å bekrefte søknadens gyldighet og avgi uttalelse om den gyldige søknaden.

Artikkel 21

Pandemiske situasjoner i forbindelse med influensa hos mennesker

1. Som unntak fra artikkel 12, 18 og 19 gjelder at når en pandemisk situasjon i forbindelse med influensa hos mennesker er behørig fastslått av Verdens helseorganisasjon eller av Fellesskapet innenfor rammen av europaparlaments- og rådsvedtak 2119/98/EF⁽¹⁾, kan de berørte myndigheter eller Kommissjonen når det gjelder sentraliserte markedsføringstillatelser, unntaksvis og midlertidig godkjenne en endring i vilkårene for en markedsføringstillatelse for en influensavaksine for mennesker, selv om visse prekliniske eller kliniske opplysninger mangler.

2. Når en endring godkjennes i henhold til nr. 1, skal innehaveren framlegge de manglende prekliniske og kliniske opplysningene innen en frist fastsatt av vedkommende myndighet.

Artikkel 22

Hastetiltak av sikkerhetshensyn

1. Dersom innehaveren treffer hastetiltak av sikkerhetshensyn på eget initiativ fordi det i forbindelse med legemidler for mennesker foreligger en fare for menneskers helse, eller fordi det i forbindelse med veterinærpreparater foreligger en fare for menneskers eller dyrs helse eller miljøet, skal innehaveren umiddelbart underrette alle berørte myndigheter og, dersom det gjelder en sentralisert markedsføringstillatelse, Kommissjonen.

Dersom ingen vedkommende myndighet eller, dersom det gjelder en sentralisert markedsføringstillatelse, Kommissjonen har framsatt innsigelser innen 24 timer etter at disse opplysningene er mottatt, skal hastetiltakene av sikkerhetshensyn anses som godkjent.

2. Dersom det i forbindelse med legemidler for mennesker foreligger en fare for menneskers helse, eller det i forbindelse med veterinærpreparater foreligger en fare for menneskers eller dyrs helse eller miljøet, kan de berørte myndigheter eller Kommissjonen dersom det gjelder en sentralisert markedsføringstillatelse, pålegge innehaveren hastetiltak av sikkerhetshensyn.

3. Når et hastetiltak av sikkerhetshensyn treffes av innehaveren eller pålegges av en berørt myndighet eller Kommissjonen, skal innehaveren oversende en tilsvarende søknad om endring innen 15 dager etter at begrensningen er innført.

AVSNITT 2

ENDRINGER I BESLUTNINGEN OM UTSTEDELSE AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE OG GJENNOMFØRING AV DISSE

Artikkel 23

Endringer i beslutningen om utstedelse av markedsføringstillatelse

1. Endringer i beslutningen om utstedelse av markedsføringstillatelse som følger av framgangsmåten fastsatt i kapittel II og III, skal gjøres

a) innen 30 dager etter mottakelsen av opplysningene nevnt i artikkel 11 nr. 1 bokstav c) og artikkel 17 nr. 1 bokstav c) dersom den berørte endringen fører til en seks måneders utvidelse av fristen nevnt i artikkel 13 nr. 1 og 2 i rådsforordning (EØF) nr. 1768/92⁽²⁾, i samsvar med artikkel 36 i forordning (EF) nr. 1901/2006,

b) innen to måneder etter mottakelsen av opplysningene nevnt i artikkel 11 nr. 1 bokstav c) og artikkel 17 nr. 1 bokstav c) dersom det gjelder større endringer av type II og mindre endringer av type IA som ikke krever umiddelbar melding av hensyn til den løpende kontrollen av det berørte legemiddelet,

c) innen seks måneder etter mottakelsen av opplysningene nevnt i artikkel 11 nr. 1 bokstav c) og artikkel 17 nr. 1 bokstav c) i andre tilfeller.

2. Dersom beslutningen om utstedelse av en markedsføringstillatelse endres som følge av en av framgangsmåtene fastsatt i kapittel II, III og IV, skal den berørte myndighet, eller Kommissjonen dersom det gjelder en sentralisert markedsføringstillatelse, umiddelbart underrette innehaveren om den endrede beslutningen.

⁽¹⁾ EFT L 268 av 3.10.1998, s. 1.

⁽²⁾ EFT L 182 av 2.7.1992, s. 1.

*Artikkel 24***Gjennomføring av endringer**

1. En mindre endring av type IA kan gjennomføres når som helst før framgangsmåtene fastsatt i artikkel 8 og 14 er avsluttet.

Dersom en melding om en eller flere mindre endringer av type IA avvises, skal innehaveren slutte å anvende de(n) berørte endringen(e) umiddelbart etter mottakelsen av opplysningene nevnt i artikkel 11 nr. 1 bokstav a) og artikkel 17 nr. 1 bokstav a).

2. Mindre endringer av type IB kan gjennomføres bare i følgende tilfeller:

- a) etter at vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat har meddelt innehaveren at den har godkjent meldingen i henhold til artikkel 9, eller etter at meldingen er ansett som godkjent i henhold til artikkel 9 nr. 2,
- b) etter at Kontoret har meddelt innehaveren at uttalelsen nevnt i artikkel 15 er positiv, eller etter at uttalelsen er ansett som positiv i henhold til artikkel 15 nr. 2,
- c) etter at den rapporterende myndighet nevnt i artikkel 20 har meddelt innehaveren at uttalelsen er positiv.

3. Større endringer av type II kan gjennomføres bare i følgende tilfeller:

- a) 30 dager etter at vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat har meddelt innehaveren at den har godkjent endringen i henhold til artikkel 10, forutsatt at dokumentene som er nødvendige for endringen i markedsføringstillatelsen, er blitt oversendt til de berørte medlemsstater,
- b) etter at Kommisjonen har endret beslutningen om utstedelse av markedsføringstillatelse i samsvar med den godkjente endringen, og har underrettet innehaveren om dette,
- c) 30 dager etter at den rapporterende myndighet nevnt i artikkel 20 har meddelt innehaveren at den endelige uttalelsen er positiv, med mindre det er innledet en voldgiftsbehandling i samsvar med artikkel 13 eller en henvisning av en sak i samsvar med artikkel 35 i direktiv 2001/82/EF eller artikkel 31 i direktiv 2001/83/EF.

4. En utvidelse kan først gjennomføres etter at vedkommende myndighet eller, dersom det gjelder utvidelser av en sentralisert markedsføringstillatelse, Kommisjonen har endret beslutningen om utstedelse av markedsføringstillatelse i samsvar med den godkjente utvidelsen, og underrettet innehaveren om dette.

5. Hastetiltak av sikkerhetshensyn og endringer som er knyttet til sikkerhet, skal gjennomføres innen en frist avtalt mellom innehaveren og den berørte myndighet og Kommisjonen dersom det gjelder en sentralisert markedsføringstillatelse.

Som unntak fra første ledd skal hastetiltak av sikkerhetshensyn og endringer som gjelder sikkerhet i forbindelse med markedsføringstillatelser utstedt i samsvar med kapittel 4 i direktiv 2001/82/EF eller kapittel 4 i direktiv 2001/83/EF, gjennomføres innen en frist avtalt mellom innehaveren og vedkommende myndighet i den rapporterende medlemsstat, i samråd med de andre berørte myndigheter.

KAPITTEL V**SLUTTBESTEMMELSER***Artikkel 25***Løpende kontroll**

Når det kreves av en vedkommende myndighet, skal innehaveren umiddelbart framlegge opplysninger knyttet til gjennomføringen av en gitt endring.

*Artikkel 26***Gjennomgåelse**

Innen to år fra datoen nevnt i artikkel 28 annet ledd skal Kommisjonens kontorer vurdere anvendelsen av denne forordning med hensyn til klassifiseringen av endringer, med sikte på å foreslå eventuelle nødvendige endringer for å tilpasse vedlegg I, II og V til den vitenskapelige og tekniske utvikling.

*Artikkel 27***Oppheving og overgangsbestemmelse**

1. Forordning (EF) nr. 1084/2003 og (EF) nr. 1085/2003 oppheves.

Henvisninger til de opphevede forordningene skal forstås som henvisninger til denne forordning.

2. Som unntak fra nr. 1 får forordning (EF) nr. 1084/2003 og 1085/2003 fortsatt anvendelse på gyldige meldinger eller søknader om endringer som er under behandling på datoen nevnt i artikkel 28 annet ledd.

*Artikkel 28***Ikrafttredelse**

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

Den får anvendelse fra 1. januar 2010.

Som unntak fra annet ledd kan anbefalingene om uforutsette endringer omhandlet i artikkel 5 anmodes om, framlegges og offentliggjøres fra ikrafttredelsesdatoen nevnt i første ledd.

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

Utferdiget i Brussel, 24. november 2008.

For Kommisjonen

Günter VERHEUGEN

Visepresident

VEDLEGG I

Utvidelser av markedsføringstillatelser

1. Endringer av virksomt stoff / virksomme stoffer:
 - a) utskifting av et kjemisk virksomt stoffet med et annet salt, esterkompleks eller derivat med samme aktive del, der virknings- og sikkerhetsegenskapene ikke er vesentlig forskjellige,
 - b) 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,
 - c) utskifting av et biologisk virksomt stoff med et stoff med en litt annen molekylstruktur, der virknings- og sikkerhetsegenskapene ikke er vesentlig forskjellige, med unntak for:
 - endringer av det virksomme stoffet i en sesongvaksine, en vaksine til prepandemisk bruk eller en pandemivaksine mot influensa hos mennesker,
 - utskifting eller tilføyelse av en serotype, en stamme, et antigen eller en kombinasjon av serotyper, stammer eller antigener for en vaksine til veterinær bruk mot aviær influensa, munn- og klovsyke eller blåtunge,
 - utskifting av en stamme for en vaksine til veterinær bruk mot hesteinfluensa,
 - d) modifisering av vektoren brukt til å framstille antigenet eller utgangsmaterialet, herunder bruk av en ny morcellebank med annen opprinnelse, der virknings- og sikkerhetsegenskapene ikke er vesentlig forskjellige,
 - e) en ny ligand eller koplingsmekanisme for et radioaktivt legemiddel, der virknings- og sikkerhetsegenskapene ikke er vesentlig forskjellige,
 - f) endring av ekstraksjonsmiddel eller forholdet mellom plantestoff og plantelegemiddel, der virknings- og sikkerhetsegenskapene ikke er vesentlig forskjellige.
2. Endring av styrke, legemiddelform og tilførselsvei:
 - a) endret biotilgjengelighet,
 - b) endret farmakokinetikk, f.eks. frigjøringshastighet,
 - c) endring av eksisterende eller tilføyelse av ny styrke/virkning,
 - d) endring av eksisterende eller tilføyelse av ny legemiddelform,
 - e) endring av eksisterende eller tilføyelse av ny tilførselsvei⁽¹⁾.
3. Andre endringer som er særskilte for veterinærpreparater brukt til dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon: endring eller tilføyelse av målarter.

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

*VEDLEGG II***Klassifisering av endringer**

1. Følgende endringer skal klassifiseres som mindre endringer av type IA:
 - a) endringer av ren administrativ art som er knyttet til identiteten og kontaktopplysningene til:
 - innehaveren,
 - produsenten eller leverandøren av utgangsmateriale, reagens, mellomprodukt, virksomt stoff som brukes i framstillingsprosessen eller det ferdige preparatet,
 - b) endringer som gjelder stryking av et produksjonssted, herunder for et virksomt stoff, mellomprodukt eller ferdig preparat, emballeringssted, produsent med ansvar for frigiving av partier, sted der partiene kontrolleres,
 - c) mindre endringer av en godkjent fysikalsk-kjemisk prøvingsmetode, der det påvises at den ajourførte metoden minst tilsvarer den tidligere prøvingsmetoden, og det er foretatt egnede valideringsundersøkelser som viser at den ajourførte prøvingsmetoden minst tilsvarer den tidligere,
 - d) endringer i spesifikasjonene for det virksomme stoffet eller for et hjelpestoff for å oppnå samsvar med en ajourføring av den relevante monografien i Den europeiske farmakopé eller en medlemsstats nasjonale farmakopé, når endringen gjøres utelukkende for å oppnå samsvar med farmakopeen og spesifikasjonene for produktspesifikke egenskaper forblir uendret,
 - e) endringer i emballasjematerialet som ikke kommer i kontakt med det ferdige preparatet og som ikke påvirker legemiddelets levering, anvendelse, sikkerhet eller holdbarhet,
 - f) endringer som gjelder innskjerping av grenseverdier for spesifikasjoner når endringen ikke er en følge av en forpliktelse inngått i forbindelse med tidligere vurderinger til å gjennomgå grenseverdier for spesifikasjoner, eller en følge av uventede hendelser som oppstår under framstillingen.
2. Følgende endringer skal klassifiseres som større endringer av type II:
 - a) endringer som gjelder tilføyelse av en ny terapeutisk indikasjon eller endring av en eksisterende,
 - b) vesentlige endringer i oversikten over preparatets egenskaper som særlig skyldes nye undersøkelsesresultater som gjelder kvalitet, prekliniske eller kliniske aspekter eller legemiddelovervåking,
 - c) endringer som faller utenfor de godkjente spesifikasjonene, grenseverdiene eller kriterier for godkjenning,
 - d) vesentlige endringer i framstillingsprosessen, sammensetningen, spesifikasjonene eller urenhetsprofilen for det virksomme stoffet eller ferdige legemiddelet, og som kan ha en betydelig innvirkning på legemiddelets kvalitet, sikkerhet eller virkning,
 - e) endringer i framstillingsprosessen eller -stedene for det virksomme stoffet for et biologisk legemiddel,
 - f) endringer som gjelder innføringen av et nytt kvalitetssikret område eller utvidelse av et som er godkjent, når dette er utviklet i samsvar med de relevante europeiske og internasjonale vitenskapelige retningslinjer,
 - g) en endring eller tilføyelse av målart som ikke er bestemt til næringsmiddelproduksjon,

- h) endringer som gjelder utskifting eller tilføyelse av en serotype, en stamme, et antigen eller en kombinasjon av serotyper, stammer eller antigener for en veterinærvaksine mot aviær influensa, munn- og klovsyke eller blåtunge,
 - i) endringer som gjelder utskifting av en stamme for en vaksine til veterinær bruk mot hesteinfluensa,
 - j) endringer av det virksomme stoffet i en sesongvaksine, en vaksine til prepandemisk bruk eller en pandemivaksine mot influensa hos mennesker,
 - k) endringer som gjelder endringer av tilbakeholdningstiden for et veterinærpreparat.
-

*VEDLEGG III***Vilkår for sammenslåing av endringer nevnt i artikkel 7 nr. 2 bokstav b)**

1. En av endringene i gruppen er en utvidelse av markedsføringstillatelsen.
2. En av endringene i gruppen er en større endring av type II; Alle andre endringer i gruppen er endringer som følger av denne større endringen av type II.
3. En av endringene i gruppen er en mindre endring av type IB; Alle andre endringer i gruppen er mindre endringer som følger av denne mindre endringen av type IB.
4. Alle endringene i gruppen gjelder utelukkende endringer av administrativ art i oversikten over preparatets egenskaper, merkingen og pakningsvedlegget.
5. Alle endringer i gruppen er endringer i et hoveddokument om virksomt stoff, hoveddokument om vaksineantigen eller hoveddokument om plasma.
6. Alle endringer i gruppen gjelder et prosjekt som tar sikte på å forbedre framstillingsprosessen for og kvaliteten på det berørte legemiddelet eller dets virksomme stoff(er).
7. Alle endringer i gruppen er endringer som påvirker kvaliteten på en pandemisk influensavaksine for mennesker.
8. Alle variasjoner i gruppen er endringer av systemene for overvåking av legemidler nevnt i artikkel 8 nr. 3 bokstav ia) og n) i direktiv 2001/83/EF eller artikkel 12 nr. 3 bokstav k) og o) i direktiv 2001/82/EF.
9. Alle endringer i gruppen er en følge av et hastetiltak av sikkerhetshensyn og er oversendt i samsvar med artikkel 22.
10. Alle endringer i gruppen gjelder innføringen av en merking av en klasse.
11. Alle endringer i gruppen er en følge av vurderingen av en periodisk, oppdatert sikkerhetsrapport.
12. Alle endringer i gruppen er en følge av en undersøkelse etter at tillatelse er gitt, under innehaverens tilsyn.
13. Alle endringer i gruppen er en følge av en særlig forpliktelse i henhold til artikkel 14 nr. 7 i forordning (EF) nr. 726/2004.
14. Alle endringer i gruppen er en følge av en særlig framgangsmåte eller et vilkår i henhold til artikkel 14 nr. 8 eller artikkel 39 nr. 7 i forordning (EF) nr. 726/2004, artikkel 22 i direktiv 2001/83/EF eller artikkel 26 nr. 3 i direktiv 2001/82/EF.

*VEDLEGG IV***Opplysninger som skal framlegges**

1. En liste over alle markedsføringstillatelsene som påvirkes av meldingen eller søknaden.
2. En beskrivelse av alle endringene som er framlagt, herunder:
 - a) når det gjelder mindre endringer av type IA, dato for gjennomføring av hver beskrevet endring,
 - b) når det gjelder mindre endringer av type IA som ikke krever umiddelbar melding, en beskrivelse av alle mindre endringer av type IA som er gjort i løpet av de seneste 12 måneder i vilkårene for den eller de berørte markedsføringstillatelsen(e) og som ikke allerede er meldt.
3. Alle nødvendige dokumenter som er oppført i retningslinjene nevnt i artikkel 4 nr. 1 bokstav b).
4. Når en endring fører til eller er en følge av andre endringer i vilkårene for den samme markedsføringstillatelsen, en beskrivelse av forholdet mellom disse endringene.
5. Når det gjelder endringer i sentraliserte markedsføringstillatelser, det relevante gebyret omhandlet i rådsforordning (EF) nr. 297/95⁽¹⁾.
6. Når det gjelder endringer i markedsføringstillatelser utstedt av vedkommende myndigheter i medlemsstatene:
 - a) en liste over disse medlemsstatene, med angivelse av den rapporterende medlemsstat der det er relevant,
 - b) de relevante gebyrene som fastsatt i gjeldende nasjonale regler i de berørte medlemsstater.

⁽¹⁾ EFT L 35 av 15.2.1995, s. 1.

VEDLEGG V

DEL 1

Endringer som gjelder en endring eller tilføyelse av terapeutiske indikasjoner.

DEL 2

1. Endringer som gjelder en endring eller tilføyelse av en måltart som ikke er bestemt til næringsmiddelproduksjon.
 2. Endringer som gjelder utskifting eller tilføyelse av en serotype, en stamme, et antigen eller en kombinasjon av serotyper, stammer eller antigener for en vaksine til veterinær bruk mot aviær influensa, munn- og klovsyke eller blåtunge.
 3. Endringer som gjelder utskifting av en stamme for en vaksine til veterinær bruk mot hesteinfluensa.
-