

I

(Retsakter, hvis offentliggørelse er obligatorisk)

KOMMISSIONENS FORORDNING (EF) Nr. 1084/2003

af 3. juni 2003

om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler, som er udstedt af medlemsstaternes kompetente myndigheder

(EØS-relevant tekst)

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler⁽¹⁾, særlig artikel 35, stk. 1,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for veterinærlægemidler⁽²⁾, særlig artikel 39, stk. 1, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) I lyset af de praktiske erfaringer med anvendelsen af Kommissionens forordning (EF) nr. 541/95 af 10. marts 1995 om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser, som er udstedt af medlemsstaternes kompetente myndigheder⁽³⁾, ændret ved forordning (EF) nr. 1146/98⁽⁴⁾, bør proceduren for ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser forenkles.
- (2) Nogle af procedurerne i forordning (EF) nr. 541/95 bør derfor justeres, men de generelle principper, som disse procedurer er baseret på, bør bibeholdes.
- (3) Efter vedtagelsen af direktiv 2001/82/EF og direktiv 2001/83/EF, som er en kodificering af fællesskabslovgivningen om humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler, bør henvisningerne til bestemmelserne i denne lovgivning ajourføres.

(4) Denne forordning bør også finde anvendelse på behandling af ansøgninger om ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser, der er udstedt i henhold til Rådets direktiv 87/22/EØF⁽⁵⁾, som er ophævet ved direktiv 93/41/EØF⁽⁶⁾.

(5) Der bør indføres en forenklet og hurtig meddelelsesprocedure for visse mindre ændringer, som ikke berører lægemidlets godkendte kvalitet, sikkerhed eller virkning, uden at referencemedlemsstaten forudgående skal foretage en vurdering. For andre mindre ændringsvedkommende bør det stadig kræves, at referencemedlemsstaten vurderer den indgivne dokumentation.

(6) I de sager, hvor vurderingsproceduren bibeholdes, bør referencemedlemsstaten vurdere sagen på vegne af samtlige berørte medlemsstater, således at dobbeltarbejde undgås.

(7) De forskellige typer mindre ændringer bør klassificeres efter de betingelser, der skal opfyldes, således at man kan fastlægge den procedure, der skal følges; det er særlig nødvendigt præcist at definere den type mindre ændringer, som ikke kræver forudgående vurdering.

(8) Det er nødvendigt at præcisere definitionen af en »udvidelse« af markedsføringstilladelsen, men det bør stadig være muligt at indgive en separat, fuldstændig ansøgning om markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der allerede er godkendt, men med et andet navn og produktresumé.

(1) EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67.

(2) EFT L 311 af 28.11.2001, s. 1.

(3) EFT L 55 af 11.3.1995, s. 7.

(4) EFT L 159 af 3.6.1998, s. 31.

(5) EFT L 15 af 17.1.1987, s. 38.

(6) EFT L 214 af 24.8.1993, s. 40.

- (9) De nationale myndigheder i referencemedlemsstaterne bør have mulighed for at afkorte fristen for vurdering i hastende tilfælde og for at forlænge fristen, hvis der er tale om en større og mere omfattende ændring.
- (10) Der bør ske en præcisering af tidsfristen for den procedure, der skal anvendes, hvis den kompetente myndighed pålægger hastende sikkerhedsrestriktioner.
- (11) Der bør ske en yderligere præcisering vedrørende ændringer af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen; procedurerne i denne forordning bør dog ikke omfatte ændringer af etiketteringen eller indlægssedlen, som ikke er en følge af ændringer af produktresuméet.
- (12) For klarhedens skyld bør forordning (EF) nr. 541/95 erstattes med en ny forordning.
- (13) De i denne forordning fastsatte foranstaltninger er i overensstemmelse med udtalelse fra Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler og Det Stående Udvalg for Veterinærlægemidler —

UDSTEDT FØLGENDE FORORDNING:

Artikel 1

Genstand

I denne forordning fastsættes proceduren for behandling af meddelelser og ansøgninger om ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser for lægemidler, som er blevet behandlet i henhold til direktiv 87/22/EØF, for lægemidler, der er gensidigt anerkendt i henhold til procedurerne i artikel 17 og 18 og artikel 28, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF eller artikel 21 og 22 og artikel 32, stk. 4, i direktiv 2001/82/EF, samt for lægemidler, for hvilke der har været henvist til procedurerne i artikel 32, 33 og 34 i direktiv 2001/83/EF eller artikel 36, 37 og 38 i direktiv 2001/82/EF.

Artikel 2

Anvendelsesområde

Denne forordning finder ikke anvendelse på:

- a) udvidelser af markedsføringstilladelser, der opfylder betingelserne i bilag II til denne forordning

- b) overførsel af markedsføringstilladelser til en ny indehaver
- c) ændringer af maksimalgrænseværdien for restkoncentrationer som defineret i artikel 1, stk. 1, litra b), i Rådets forordning (EØF) nr. 2377/90 ⁽¹⁾.

De i litra a) omhandlede udvidelser behandles efter den procedure, der er fastsat i artikel 17 i direktiv 2001/83/EF og i artikel 21 i direktiv 2001/82/EF.

Artikel 3

Definitioner

I denne forordning forstås ved:

- 1) »ændring af betingelserne i en markedsføringstilladelse«:
- a) for humanmedicinske lægemidler: en ændring af indholdet i de i artikel 8 til 12 i direktiv 2001/83/EF omhandlede dokumenter
- b) for veterinærlægemidler: en ændring af indholdet i de i artikel 12 til 15 i direktiv 2001/82/EF omhandlede dokumenter
- 2) »mindre ændring« af type IA eller IB: en ændring, som er anført i bilag I, og som opfylder de der anførte betingelser
- 3) »større ændring« af type II: en ændring, som ikke kan anses for at være en mindre ændring eller en udvidelse af markedsføringstilladelsen
- 4) »referencemedlemsstat«: den medlemsstat, som for et givet lægemiddel har udarbejdet den vurderingsrapport, som har udgjort grundlaget for de i artikel 1 omhandlede procedurer, subsidiært den medlemsstat, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har valgt med henblik på anvendelsen af denne forordning
- 5) »hastende sikkerhedsrestriktion«: en foreløbig ændring af produktinformationen vedrørende specielt et eller flere af følgende punkter i produktresuméet: indikationer, posologi, kontraindikationer, advarsler, målarter og tilbagetrækningsperioder som følge af nye oplysninger, der har betydning for sikkerheden ved anvendelsen af lægemidlet.

⁽¹⁾ EFT L 224 af 18.8.1990, s. 1.

Artikel 4

Meddelelsesprocedure for mindre ændringer af type IA

1. Ved mindre ændringer af type IA indgiver indehaveren af markedsføringstilladelsen (i det følgende benævnt »indehaveren«) samtidigt til de kompetente myndigheder i de medlemsstater, hvor lægemidlet er blevet godkendt, en meddelelse vedlagt:

- a) alle nødvendige dokumenter, herunder de dokumenter, der er ændret som følge af ændringen
- b) en fortegnelse over de berørte medlemsstater og en angivelse af referencemedlemsstaten for det pågældende lægemiddel
- c) de relevante gebyrer, der er fastsat i de pågældende medlemsstaters nationale bestemmelser.

2. En meddelelse må kun vedrøre én ændring af type IA. Skal der foretages flere ændringer af type IA af betingelserne i en enkelt markedsføringstilladelse, indgives en separat meddelelse om hver ændring af type IA; hver af disse meddelelser skal indeholde en henvisning til de andre meddelelser.

3. Uanset stk. 2 kan en enkelt meddelelse, hvis en ændring af type IA af markedsføringstilladelsen indebærer følgeændringer af type IA, omfatte alle sådanne følgeændringer. I meddelelsen skal forholdet mellem disse følgeændringer af type IA beskrives.

4. Medfører en ændring følgeændringer af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, anses disse for at være en del af ændringen.

5. Opfylder meddelelsen de i stk. 1 til 4 anførte betingelser, anerkender referencemedlemsstatens kompetente myndighed meddelelsens gyldighed senest 14 dage efter modtagelsen af meddelelsen og underretter de øvrige berørte kompetente myndigheder og indehaveren herom.

Hver berørt kompetent myndighed ajourfører om nødvendigt den markedsføringstilladelse, som er udstedt i henhold til artikel 6 i direktiv 2001/83/EF eller artikel 5 i direktiv 2001/82/EF.

Artikel 5

Meddelelsesprocedure for mindre ændringer af type IB

1. Ved mindre ændringer af type IB indgiver indehaveren samtidigt til de kompetente myndigheder i de medlemsstater, hvor lægemidlet er blevet godkendt, en meddelelse vedlagt:

- a) alle nødvendige dokumenter, herunder de dokumenter, der er ændret som følge af ændringen
- b) en fortegnelse over de berørte medlemsstater og en angivelse af referencemedlemsstaten for det pågældende lægemiddel
- c) de relevante gebyrer, der er fastsat i de pågældende medlemsstaters nationale bestemmelser.

2. En meddelelse må kun vedrøre én ændring af type IB. Skal der foretages flere ændringer af type IB af betingelserne i en enkelt markedsføringstilladelse, indgives en separat meddelelse om hver ændring af type IB; hver af disse meddelelser skal indeholde en henvisning til de andre meddelelser.

3. Uanset stk. 2 kan en enkelt meddelelse af type IB, hvis en ændring af type IB af markedsføringstilladelsen indebærer følgeændringer af type IA eller IB, omfatte alle sådanne følgeændringer. I meddelelsen skal forholdet mellem disse følgeændringer af type I beskrives.

4. Medfører en ændring følgeændringer af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, anses disse for at være en del af ændringen.

5. Opfylder meddelelsen de i stk. 1 til 4 anførte betingelser, anerkender referencemedlemsstatens kompetente myndighed modtagelsen af en gyldig meddelelse og indleder den i stk. 6 til 11 omhandlede procedure.

6. Har referencemedlemsstatens kompetente myndighed ikke senest 30 dage efter at have anerkendt modtagelsen af en gyldig meddelelse meddelt indehaveren sin holdning som omhandlet i stk. 8, anses den ændring, der er meddelt, for at være godkendt af alle de kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater.

Referencemedlemsstatens kompetente myndighed underretter de øvrige kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater herom.

7. Hver berørt kompetent myndighed ajourfører om nødvendigt den markedsføringstilladelse, som er blevet udstedt i henhold til artikel 6 i direktiv 2001/83/EF eller artikel 5 i direktiv 2001/82/EF.

8. Indtager referencemedlemsstatens kompetente myndighed den holdning, at meddelelsen ikke kan godkendes, underretter den inden for den i stk. 6 omhandlede frist den indehaver, som har indgivet meddelelsen, herom med angivelse af, på hvilket grundlag den støtter sin holdning.

9. Inden for 30 dage efter modtagelsen af den i stk. 8 omhandlede holdning kan indehaveren ændre meddelelsen for at tage hensyn til den begrundelse, der er anført i holdningen. I så fald finder bestemmelserne i stk. 6 og 7 anvendelse på den ændrede meddelelse.

10. Ændrer indehaveren ikke meddelelsen, anses meddelelsen for at være afvist. Referencemedlemsstatens kompetente myndighed underretter straks indehaveren og de øvrige kompetente myndigheder herom.

11. De berørte medlemsstaters kompetente myndigheder eller indehaveren kan inden for ti dage efter den i stk. 10 omhandlede underretning indbringe sagen for Lægemiddelagenturet med henblik på anvendelse af artikel 35, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF eller artikel 39, stk. 2, i direktiv 2001/82/EF.

Artikel 6

Godkendelsesprocedure for større ændringer af type II

1. Ved større ændringer af type II indgiver indehaveren samtidigt til de kompetente myndigheder i de medlemsstater, hvor lægemidlet er blevet godkendt, en ansøgning vedlagt:

- a) alle relevante oplysninger og støttedokumenter som omhandlet i artikel 8 til 12 i direktiv 2001/83/EF eller artikel 12 til 15 i direktiv 2001/82/EF
- b) støttedata vedrørende den ændring, der ansøges om
- c) alle dokumenter, der er ændret som følge af ansøgningen
- d) et tillæg til eller en ajourføring af de eksisterende ekspert-rapporter/oversigter/resuméer, hvor der tages hensyn til den ændring, der ansøges om
- e) en fortegnelse over de medlemsstater, der er berørt af ansøgningen om den større ændring af type II, og en angivelse af referencemedlemsstaten for det pågældende lægemiddel
- f) de relevante gebyrer, der er fastsat i de pågældende medlemsstaters nationale bestemmelser.

2. En ansøgning må kun vedrøre én ændring af type II. Skal der foretages flere ændringer af type II af en enkelt markedsføringstilladelse, indgives der en separat ansøgning om hver ændring; hver af disse ansøgninger skal indeholde en henvisning til de andre ansøgninger.

3. Uanset stk. 2 kan en enkelt ansøgning, hvis en større ændring af type II indebærer følgeændringer, omfatte alle sådanne ændringer. Ansøgningen skal indeholde en beskrivelse af forholdet mellem disse følgeændringer.

4. Medfører en ændring følgeændringer af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, anses disse for at være en del af ændringen.

5. Opfylder ansøgningen de i stk. 1 til 4 anførte betingelser, underretter de berørte medlemsstaters kompetente myndigheder straks referencemedlemsstatens kompetente myndighed om, at de har modtaget en gyldig ansøgning.

6. Referencemedlemsstatens kompetente myndighed meddeler de øvrige kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater samt indehaveren datoen for påbegyndelsen af den procedure, der er omhandlet i stk. 7 til 13.

7. Senest 60 dage efter procedurans påbegyndelse udarbejder referencemedlemsstatens kompetente myndighed en vurderingsrapport og et udkast til afgørelse, som sendes til de øvrige berørte kompetente myndigheder.

Fristen kan afkortes, hvis der er tale om et hastende spørgsmål, specielt vedrørende sikkerhed.

Fristen kan forlænges til 90 dage, hvis der er tale om ændringer, der vedrører ændringer af eller tilføjelser til de terapeutiske indikationer.

Fristen forlænges til 90 dage, hvis der er tale om ændringer vedrørende en ændring af eller tilføjelse af en målart, der ikke er bestemt til fødevareproduktion.

8. Inden for den i stk. 7 omhandlede frist kan referencemedlemsstatens kompetente myndighed anmode indehaveren om at indgive supplerende oplysninger inden for en frist, der fastsættes af denne kompetente myndighed. Proceduren indstilles indtil det tidspunkt, hvor de supplerende oplysninger foreligger. I så fald kan den i stk. 7 omhandlede frist forlænges i en periode, der fastsættes af referencemedlemsstatens kompetente myndighed.

Referencemedlemsstatens kompetente myndighed underretter de øvrige berørte kompetente myndigheder.

9. Senest 30 dage efter modtagelsen af udkastet til afgørelse og vurderingsrapporten godkender de øvrige kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater udkastet til afgørelse og underretter referencemedlemsstatens kompetente myndighed herom.

Referencemedlemsstatens kompetente myndighed afslutter proceduren og meddeler de øvrige berørte kompetente myndigheder og indehaveren dette.

10. Hver kompetent myndighed ændrer om nødvendigt den markedsføringstilladelse, som er udstedt i henhold til artikel 6 i direktiv 2001/83/EF eller artikel 5 i direktiv 2001/82/EF, i overensstemmelse med det i stk. 9 omhandlede udkast til afgørelse.

11. Afgørelser vedrørende ændringer i tilknytning til sikkerhedsspørgsmål gennemføres inden for en frist, der fastsættes efter aftale mellem referencemedlemsstatens kompetente myndighed og indehaveren og i samråd med de øvrige kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater.

12. Kan en eller flere af de kompetente myndigheder ikke inden for den i stk. 9 omhandlede frist gensidigt anerkende referencemedlemsstatens kompetente myndigheds udkast til afgørelse, finder den i artikel 35, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF eller artikel 39, stk. 2, i direktiv 2001/82/EF omhandlede procedure anvendelse.

13. Indtager de kompetente myndigheder i de medlemsstater, der er berørt af ansøgningen, den holdning, at ændringen ikke kan godkendes, kan indehaveren inden for ti dage efter afslutningen af den i stk. 8 omhandlede procedure indbringe sagen for Lægemiddelagenturet med henblik på anvendelse af artikel 35, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF eller artikel 39, stk. 2, i direktiv 2001/82/EF.

Artikel 7

Humaninfluenzavacciner

1. Ved ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser for humaninfluenzavacciner anvendes proceduren i stk. 2 til 5.

2. Referencemedlemsstatens kompetente myndighed udarbejder senest 30 dage efter procedurens påbegyndelse en vurderingsrapport på grundlag af de kvalitetsdokumenter, der er omhandlet i modul 3 i bilag I til direktiv 2001/83/EF, og et udkast til afgørelse, som meddeles de øvrige berørte kompetente myndigheder.

3. Inden for den i stk. 2 omhandlede frist kan referencemedlemsstatens kompetente myndighed anmode indehaveren om supplerende oplysninger. Den underretter de øvrige kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater herom.

4. Senest 12 dage efter modtagelsen af udkastet til afgørelse og vurderingsrapporten godkender de øvrige kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater udkastet til afgørelse og underretter referencemedlemsstatens kompetente myndighed herom.

5. Indehaveren sender de kliniske data og, hvis det er relevant, dataene vedrørende lægemidlets stabilitet til referencemedlemsstatens kompetente myndighed og til de øvrige kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater senest 12 dage efter udløbet af den i stk. 4 fastsatte frist.

Referencemedlemsstatens kompetente myndighed vurderer disse data og udarbejder et endeligt udkast til afgørelse senest syv dage efter modtagelsen af dataene. De øvrige berørte kompetente myndigheder godkender dette endelige udkast til afgørelse og vedtager en afgørelse i overensstemmelse med det endelige udkast til afgørelse senest syv dage efter modtagelsen af det endelige udkast til afgørelse.

6. Rejser en kompetent myndighed under den i stk. 2 til 5 omhandlede procedure et spørgsmål om folkesundhed, som den anser som en hindring for gensidig anerkendelse af den afgørelse, der skal træffes, finder proceduren i artikel 35, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF anvendelse.

Artikel 8

Pandemisk situation vedrørende menneskelige sygdomme

Foreligger der en pandemisk situation vedrørende humaninfluenzavirus, der er anerkendt af Verdenssundhedsorganisationen eller af Fællesskabet inden for rammerne af Europa-Parlamentets og Rådets beslutning nr. 2119/98/EF⁽¹⁾, kan de kompetente myndigheder undtagelsesvis og midlertidigt anse en ændring af betingelserne i en markedsføringstilladelse for humaninfluenzavacciner for godkendt, allerede efter at der er indgivet en ansøgning, men inden den i artikel 7 omhandlede procedure er afsluttet. Under proceduren kan der dog indgives fuldstændige data om den kliniske sikkerhed og virkning.

Foreligger der en pandemisk situation vedrørende menneskelige sygdomme bortset fra humaninfluenzavirus, kan stk. 1 og artikel 7 finde tilsvarende anvendelse.

Artikel 9

Hastende sikkerhedsrestriktioner

1. Træffer indehaveren i tilfælde af fare for folkesundheden eller dyrs sundhed hastende sikkerhedsrestriktioner, underretter han straks de kompetente myndigheder herom. Har de kompetente myndigheder ikke gjort indsigelse senest 24 timer efter modtagelsen af underretningen, anses de hastende sikkerhedsrestriktioner for at være godkendt.

Den hastende sikkerhedsrestriktion indføres inden for en tidsfrist, der fastsættes i samråd med de kompetente myndigheder.

⁽¹⁾ EFT L 268 af 3.10.1998, s. 1.

Der indgives straks og under alle omstændigheder senest 15 dage efter iværksættelsen af den hastende sikkerhedsrestriktion en ansøgning om ændring, der afspejler den hastende sikkerhedsrestriktion, til de myndigheder, der er ansvarlige for anvendelsen af de i artikel 6 omhandlede procedurer.

2. Pålægger de kompetente myndigheder indehaveren hastende sikkerhedsrestriktioner, indgiver indehaveren en ansøgning om ændring, i hvilken der tages hensyn til de sikkerhedsrestriktioner, der er blevet pålagt af de kompetente myndigheder.

Den hastende sikkerhedsrestriktion indføres inden for en tidsfrist, der fastsættes i samråd med de kompetente myndigheder.

Der indgives straks og under alle omstændigheder senest 15 dage efter iværksættelsen af den hastende sikkerhedsrestriktion en ansøgning om ændring, der afspejler den hastende sikkerhedsrestriktion, til de myndigheder, der er ansvarlige for

anvendelsen af de i artikel 6 omhandlede procedurer, sammen med passende dokumentation til støtte for ændringen.

Dette stykke berører ikke artikel 36 i direktiv 2001/83/EF og artikel 40 i direktiv 2001/82/EF.

Artikel 10

Ophævelse

Forordning (EF) nr. 541/95 ophæves.

Henvisninger til den ophævede forordning gælder som henvisninger til nærværende forordning.

Artikel 11

Denne forordning træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Den anvendes fra den 1. oktober 2003.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

Udfærdiget i Bruxelles, den 3. juni 2003.

På Kommissionens vegne

Erkki LIIKANEN

Medlem af Kommissionen

BILAG I

FORTEGNELSE OVER OG BETINGELSER FOR MINDRE ÆNDRINGER (AF TYPE IA OG IB) AF EN MARKEDSFØRINGSTILLADELSE SOM OMHANDLET I ARTIKEL 3 TIL 5**Indledende bemærkninger**

Ændringernes art er angivet med tal, og underkategorierne er angivet med bogstaver og tal i mindre skrift. Betingelserne for, at en given ændring følger en procedure af type IA eller IB, er beskrevet for hver underkategori og anført under hver ændring.

For at dække eventuelle andre ændringer er det nødvendigt samtidigt at indgive ansøgninger for eventuelle følgeændringer eller parallelle ændringer, som hænger sammen med den ændring, der ansøges om, og tydeligt at beskrive forholdet mellem disse ændringer.

Ved meddelelser, der indbefatter et certifikat for overensstemmelse med den europæiske farmakopé, og hvis ændringen vedrører det sagsmateriale, der er indgivet med henblik på certifikatet, sendes dokumentationen vedrørende ændringen til European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Hvis certifikatet revideres efter vurderingen af denne ændring, skal eventuelle berørte markedsføringstilladelser ajourføres. I mange tilfælde kan dette gøres ved en meddelelse af type IA.

Et biologisk lægemiddel er et lægemiddel, hvis virksomme stof er et biologisk stof. Et biologisk stof er et stof, som fremstilles eller udvindes af en biologisk kilde, og for hvilket en kombination af fysisk-kemisk-biologisk afprøvning og produktionsprocessen og kontrollen heraf er påkrævet ved karakteriseringen og bestemmelsen af dets kvalitet.

Følgende anses således som biologiske lægemidler: immunologiske lægemidler og lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker som defineret i henholdsvis artikel 1, nr. 4 og 10, i direktiv 2001/83/EF; immunologiske veterinærlægemidler som defineret i artikel 1, nr. 7, i direktiv 2001/82/EF; lægemidler, der falder ind under anvendelsesområdet for del A i bilaget til Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93⁽¹⁾; lægemidler til avanceret terapi som defineret i del IV i bilag I til direktiv 2001/83/EF.

En ændring af fremstillingsprocessen for en ikke-proteinholdig komponent, som skyldes, at der senere er indført et bioteknologisk trin, kan foretages efter bestemmelserne for ændringer af type I, nr. 15 eller 21, alt efter det enkelte tilfælde. En sådan særlig ændring er ikke til hinder for andre ændringer, der er anført i bilaget, og som kan anvendes i denne særlige forbindelse. Indførelse i et lægemiddel af en proteinholdig komponent, der er fremkommet ved en bioteknologisk proces, der er anført i del A i bilaget til Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93, falder ind under den nævnte forordning. Fællesskabslovgivningen for særlige grupper lægemidler⁽²⁾ skal overholdes.

Det er ikke nødvendigt at meddele de kompetente myndigheder en ajourført monografi i den europæiske farmakopé eller en medlemsstats nationale farmakopé, hvis der sikres overensstemmelse med den ajourførte monografi inden for seks måneder fra dens offentliggørelse, og der henvises til »den gældende udgave« i sagsmaterialet vedrørende et godkendt lægemiddel.

I dette dokument forstås ved afprøvningsprocedure det samme som analyseprocedure, og grænseværdier har samme betydning som acceptkriterier.

Kommissionen vil i samråd med medlemsstaterne, Lægemiddelagenturet og de berørte parter udarbejde og offentliggøre detaljerede retningslinjer om den dokumentation, der skal indgives.

⁽¹⁾ EFT L 214 af 24.8.1993, s. 1.

⁽²⁾ Levnedsmidler og levnedsmiddelingredienser, jf. Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 258/97 (EFT L 43 af 14.2.1997, s. 1), farvestoffer til brug i levnedsmidler, jf. Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 94/36/EF (EFT L 237 af 10.9.1994, s. 13), aromaer til brug i levnedsmidler, jf. Rådets direktiv 88/388/EØF (EFT L 184 af 15.7.1988, s. 61), ekstraktionsmidler, jf. Rådets direktiv 88/344/EØF (EFT L 157 af 24.6.1988, s. 28), senest ændret ved direktiv 92/115/EØF (EFT L 409 af 31.12.1992, s. 31), samt fødevarer og fødevaringredienser, der er fremkommet ved et bioteknologisk trin, der er indført i produktionen, kræves ikke meddelt som ændring af betingelserne i markedsføringstilladelsen.

Ændringens art/betingelser		Type	
1.	Ændring af navn og/eller adresse på indehaveren af markedsføringstilladelsen	IA	
	Betingelser: Indehaveren skal forblive den samme retlige enhed.		
2.	Ændring af lægemidlets navn	IB	
	Betingelser: Ikke mulighed for forveksling med navne på eksisterende lægemidler eller med INN-navnet.		
3.	Ændring af navnet på det virksomme stof	IA	
	Betingelser: Det virksomme stof skal forblive det samme.		
4.	Ændring af navn og/eller adresse på fremstilleren af det virksomme stof, hvis der ikke foreligger noget certifikat for overensstemmelse med den europæiske farmakopé	IA	
	Betingelser: Fremstillingsstedet skal forblive det samme.		
5.	Ændring af navn og/eller adresse på fremstilleren af det færdige lægemiddel	IA	
	Betingelser: Fremstillingsstedet skal forblive det samme.		
6.	Ændring af ATC-koden		
a)	Humanmedicinske lægemidler	IA	
	Betingelser: Ændring som følge af, at WHO har tildelt en ATC-kode eller ændret den.		
b)	Veterinærlægemidler	IA	
	Betingelser: Ændring som følge af tildeling eller ændring af en ATC-veterinærlægemiddelkode.		
7.	Udskiftning eller tilføjelse af et fremstillingssted for en del af eller hele fremstillingsprocessen for det færdige lægemiddel		
a)	Sekundær emballage for alle typer dispenseringsformer	Betingelser: 1, 2 (jf. nedenfor)	IA
b)	Primært emballeringssted		
	1. Faste dispenseringsformer, f.eks. tabletter og kapsler	Betingelser: 1, 2, 3, 5	IA
	2. Halvfaste eller flydende dispenseringsformer	Betingelser: 1, 2, 3, 5	IB
	3. Flydende dispenseringsformer (suspensioner, emulsioner)	Betingelser: 1, 2, 3, 4, 5	IB
c)	Alle øvrige fremstillingsfaser undtagen batchfrigivelse	Betingelser: 1, 2, 4, 5	IB

Ændringens art/betingelser		Type
Betingelser: 1. Tilfredsstillende kontrol inden for de seneste tre år gennemført af en kontrolinstans i et EØS-land eller i et land, der har en aftale om gensidig anerkendelse vedrørende god fremstillingspraksis med EU. 2. Fremstillingsstedet godkendt (til at fremstille den pågældende dispenseringsform eller det pågældende lægemiddel). 3. Det pågældende lægemiddel er ikke et sterilt produkt. 4. Der findes en valideringsordning, eller der er blevet gennemført en validering af fremstillingen på det nye fremstillingssted i henhold til den gældende protokol med mindst tre batcher af produktionsstørrelse. 5. Det pågældende lægemiddel er ikke et biologisk lægemiddel.		
8. Ændring af batchfrigivelsesordning for og kvalitetskontrol af det færdige lægemiddel		
a) Ændring eller tilføjelse af et sted, hvor der foretages batchkontrol/afprøvning	Betingelser: 2, 3, 4 (jf. nedenfor)	IA
b) Ændring eller tilføjelse af en fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse		
1. Uden batchkontrol/afprøvning	Betingelser: 1, 2	IA
2. Med batchkontrol/afprøvning	Betingelser: 1, 2, 3, 4	IA
Betingelser: 1. Den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelsen, skal have hjemsted inden for EØS. 2. Stedet er godkendt. 3. Lægemidlet er ikke et biologisk lægemiddel. 4. Metoderne er med held blevet overført fra det gamle til det nye sted eller til det nye afprøvningslaboratorium.		
9. Fjernelse af et fremstillingssted (herunder for et virksomt stof, et mellemprodukt eller et færdigt lægemiddel, emballeringssted, fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelsen, sted, hvor der foretages batchkontrol)		IA
Betingelser: Ingen.		
10. Mindre ændring af fremstillingsprocessen for det virksomme stof		IB
Betingelser: 1. Ingen ændring af den kvalitative og kvantitative urenhedsprofil eller af de fysisk-kemiske egenskaber. 2. Det virksomme stof er ikke et biologisk stof. 3. Syntesevejen forbliver den samme, dvs. mellemprodukterne forbliver de samme. Hvis der er tale om plantelægemidler, forbliver den geografiske kilde, produktionen af plantestoffet og fremstillingsprocessen den samme.		

Ændringens art/betingelser		Type
11. Ændring af batchstørrelsen af det virksomme stof eller mellemproduktet		
a) Indtil ti gange sammenlignet med den oprindelige batchstørrelse, der blev godkendt ved udstedelsen af markedsføringstilladelsen	Betingelser: 1, 2, 3, 4 (jf. nedenfor)	IA
b) Nedsættelse af størrelsen	Betingelser: 1, 2, 3, 4, 5	IA
c) Over ti gange sammenlignet med den oprindelige batchstørrelse, der blev godkendt ved udstedelsen af markedsføringstilladelsen	Betingelser: 1, 2, 3, 4	IB
Betingelser: 1. Eventuelle ændringer af fremstillingsmetoderne er kun nødvendiggjort af den øgede størrelse, f.eks. anvendelse af udstyr af en anden størrelse. 2. Der bør for den foreslåede batchstørrelse foreligge afprøvningsresultater for mindst to batcher i henhold til specifikationerne. 3. Det virksomme stof er ikke et biologisk stof. 4. Ændringen vedrører ikke processens reproducerbarhed. 5. Ændringen bør ikke være en følge af uventede hændelser under fremstillingen eller stabilitetsproblemer.		
12. Ændring af specifikationen for et virksomt stof eller et udgangsmateriale/et mellemprodukt/en reagens, der anvendes under fremstillingen af det virksomme stof		
a) Skærpelse af specifikationsgrænseværdier	Betingelser: 1, 2, 3 (jf. nedenfor)	IA
	Betingelser: 2, 3	IB
b) Tilføjelse af et nyt afprøvningsparameter til specifikationen for:		
1. Et virksomt stof	Betingelser: 2, 4, 5	IB
2. Et udgangsmateriale/et mellemprodukt/en reagens, der anvendes ved fremstillingen af det virksomme stof	Betingelser: 2, 4	IB
Betingelser: 1. Ændringen er ikke en følge af en i forbindelse med tidligere vurderinger indgået forpligtelse til at revurdere specifikationsgrænseværdierne (f.eks. i forbindelse med ansøgningen om markedsføringstilladelse eller en ændring af type II). 2. Ændringen bør ikke være en følge af uventede hændelser under fremstillingen. 3. Alle ændringer bør være inden for rammerne af de gældende godkendte grænseværdier. 4. Eventuelle nye afprøvningsmetoder vedrører ikke en ny ikke-standardiseret teknik eller en standardiseret teknik, der anvendes på en ny måde. 5. Det virksomme stof er ikke et biologisk stof.		
13. Ændring af afprøvningsproceduren for et virksomt stof eller et udgangsmateriale, et mellemprodukt eller en reagens, der anvendes ved fremstillingen af det virksomme stof		
a) Mindre ændring af en godkendt afprøvningsprocedure	Betingelser: 1, 2, 3, 5 (jf. nedenfor)	IA
b) Andre ændringer af en afprøvningsprocedure, herunder udskiftning eller tilføjelse af en afprøvningsprocedure	Betingelser: 2, 3, 4, 5	IB

Ændringens art/betingelser		Type
Betingelser: 1. Analysemetoden bør forblive den samme (f.eks. en ændring af kolonnelængden eller temperaturen, men ikke en anden type kolonne eller metode); der opdages ikke nye urenheder. 2. Der er gennemført passende (re)valideringsundersøgelser i overensstemmelse med de relevante retningslinjer. 3. Metodeevalueringen viser, at den nye afprøvningsprocedure er mindst på højde med den tidligere procedure. 4. Eventuelle nye afprøvningsmetoder vedrører ikke en ny ikke-standardiseret teknik eller en standardiseret teknik, der anvendes på en ny måde. 5. Det virksomme stof, udgangsmaterialet, mellemproduktet eller reagensen er ikke et biologisk stof.		
14. Ændring af fremstilleren af det virksomme stof eller udgangsmaterialet/reagensen/mellemproduktet i fremstillingsprocessen for det virksomme stof, hvis der ikke foreligger noget certifikat for overensstemmelse med den europæiske farmakopé		
a) Ændring af den allerede godkendte fremstillers fremstillingssted (udskiftning eller tilføjelse)	Betingelser: 1, 2, 4 (jf. nedenfor)	IB
b) Ny fremstiller (udskiftning eller tilføjelse)	Betingelser: 1, 2, 3, 4	IB
Betingelser: 1. Specifikationerne (herunder procesintern kontrol, analysemetoder for samtlige materialer), behandlingsmetode (herunder batchstørrelse) og detaljeret syntesevej er identiske med dem, der allerede er godkendt. 2. Hvis der anvendes materiale af human eller animalsk oprindelse i processen, anvender fremstilleren ikke nogen ny leverandør, for hvilken der kræves en vurdering af den virale sikkerhed eller af overholdelsen af den gældende udgave af »Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via human- og veterinærlægemidler«. 3. Den nuværende eller nye fremstiller af det virksomme stof anvender ikke en drug master file. 4. Ændringen vedrører ikke et lægemiddel, der indeholder et biologisk virksomt stof.		
15. Indgivelse af et nyt eller ajourført certifikat for overensstemmelse med den europæiske farmakopé vedrørende et virksomt stof eller et udgangsmateriale/en reagens/et mellemprodukt, der anvendes ved fremstillingen af det virksomme stof		
a) Fra en allerede godkendt fremstiller	Betingelser: 1, 2, 4 (jf. nedenfor)	IA
b) Fra en ny fremstiller (udskiftning eller tilføjelse)		
1. Sterilt stof	Betingelser: 1, 2, 3, 4	IB
2. Andre stoffer	Betingelser: 1, 2, 3, 4	IA
c) Stof i veterinærlægemiddel til anvendelse på dyrearter, der er modtagelige for TSE	Betingelser: 1, 2, 3, 4	IB
Betingelser: 1. Specifikationerne for frigivelse af det færdige lægemiddel og holdbarheden forbliver de samme. 2. Uændrede yderligere specifikationer (over for den europæiske farmakopé) med hensyn til urenheder og produktspecifikke krav (f.eks. partikelstørrelsesprofiler, polymorfe former), hvis relevant. 3. Det virksomme stof afprøves umiddelbart før anvendelsen, hvis der ikke indgår en retest-periode i certifikatet for overensstemmelse med den europæiske farmakopé, eller hvis der ikke foreligger data til støtte for en retest-periode. 4. Under fremstillingen af det virksomme stof anvendes der ikke som udgangsmateriale/reagens/mellemprodukt materialer af human eller animalsk oprindelse, for hvilke der kræves en vurdering af den virale sikkerhed.		

Ændringens art/betingelser		Type
16. Indgivelse af et nyt eller ajourført TSE-certifikat for overensstemmelse med den europæiske farmakopé vedrørende et virksomt stof eller et udgangsmateriale/en reagens/et mellemprodukt, der anvendes ved fremstillingen af det virksomme stof, og vedrørende en allerede godkendt fremstiller og en allerede godkendt fremstillingsproces		
a) Stof i veterinærlægemiddel til anvendelse på dyrearter, der er modtagelige for TSE	Betingelser: Ingen	IB
b) Andre stoffer	Betingelser: Ingen	IA
17. Ændring af:		
a) Retest-perioden for det virksomme stof	Betingelser: 1, 2, 3 (jf. nedenfor)	IB
b) Opbevaringsbetingelserne for det virksomme stof	Betingelser: 1, 2	IB
<p>Betingelser:</p> <ol style="list-style-type: none"> Der er blevet gennemført stabilitetsundersøgelser i henhold til den allerede godkendte protokol. Undersøgelserne skal vise, at de godkendte relevante specifikationer stadig overholdes. Ændringen bør ikke være en følge af uventede hændelser under fremstillingen eller problemer med stabiliteten. Det virksomme stof er ikke et biologisk stof. 		
18. Erstatning af et hjælpestof med et tilsvarende hjælpestof		IB
<p>Betingelser:</p> <ol style="list-style-type: none"> Hjælpestoffet har samme funktionelle egenskaber. Udløsningsprofilen for det nye lægemiddel som fastslået på grundlag af mindst to batcher af pilotstørrelse svarer til den tidligere (ingen væsentlige forskelle med hensyn til sammenlignelighed, jf. »Note for guidance on Bioavailability and Bioequivalence, Annex II«; principperne i denne vejledning vedrørende humanmedicinske lægemidler bør også tages i betragtning i forbindelse med veterinærlægemidler, hvis det er relevant). For plantelægemidler, hvor det eventuelt ikke er muligt at foretage udløsningsundersøgelser, svarer henfaldstiden for det nye lægemiddel til den tidligere. Det nye hjælpestof indebærer ikke anvendelse af materialer af human eller animalsk oprindelse, for hvilke der kræves vurdering af den virale sikkerhed. Hvis der er tale om hjælpestoffer i et veterinærlægemiddel til anvendelse på dyrearter, der er modtagelige for TSE, har den kompetente myndighed gennemført en risikovurdering. Det vedrører ikke et lægemiddel, der indeholder et biologisk virksomt stof. Der er blevet igangsat stabilitetsundersøgelser i henhold til de relevante retningslinjer med mindst to batcher af pilotstørrelse eller industriel størrelse, og ansøgeren har mindst tre måneders stabilitetsdata, ligesom der foreligger garanti for, at undersøgelserne vil blive afsluttet. Dataene vil straks blive videregivet til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af den godkendte holdbarhedsperiode (med forslag til reaktion). 		
19. Ændring af et hjælpestofs specifikationer		
a) Skærpelse af specifikationsgrænseværdier	Betingelser: 1, 2, 3 (jf. nedenfor)	IA
	Betingelser: 2, 3	IB
b) Tilføjelse af et nyt forsøgsparameter til specifikationen	Betingelser: 2, 4, 5	IB

Ændringens art/betingelser		Type
<p>Betingelser:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ændringen er ikke en følge af en i forbindelse med tidligere vurderinger indgået forpligtelse (f.eks. i forbindelse med ansøgningen om markedsføringstilladelse eller en ændring af type II). 2. Ændringen bør ikke være en følge af uventede hændelser under fremstillingen. 3. En eventuel ændring bør være inden for rammerne af de gældende godkendte grænseværdier. 4. Eventuelle nye afprøvningsmetoder vedrører ikke en ny ikke-standardiseret teknik eller en standardiseret teknik, der anvendes på en ny måde. 5. Ændringen vedrører ikke et adjuvans til vacciner eller et biologisk hjælpestof. 		
20. Ændring af afprøvningsproceduren for et hjælpestof		
a) Mindre ændring af en godkendt afprøvningsprocedure	Betingelser: 1, 2, 3, 5 (jf. nedenfor)	IA
b) Mindre ændring af en godkendt afprøvningsprocedure for et biologisk hjælpestof	Betingelser: 1, 2, 3	IB
c) Andre ændringer af en afprøvningsprocedure, herunder erstatning af en godkendt afprøvningsprocedure med en ny afprøvningsprocedure	Betingelser: 2, 3, 4, 5	IB
<p>Betingelser:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Analysemetoden bør forblive den samme (f.eks. en ændring af kolonnelængden eller temperaturen, men ikke en anden type kolonne eller metode); der opdages ikke nye urenheder. 2. Der er gennemført passende (re)valideringsundersøgelser i overensstemmelse med de relevante retningslinjer. 3. Metodeevalueringen viser, at den nye afprøvningsprocedure er mindst på højde med den tidligere procedure. 4. Eventuelle nye afprøvningsmetoder vedrører ikke en ny ikke-standardiseret teknik eller en standardiseret teknik, der anvendes på en ny måde. 5. Stoffet er ikke et biologisk hjælpestof. 		
21. Indgivelse af et nyt eller ajourført certifikat for overensstemmelse med den europæiske farmakopé for et hjælpestof		
a) Fra en allerede godkendt fremstiller	Betingelser: 1, 2, 3 (jf. nedenfor)	IA
b) Fra en ny fremstiller (erstatning eller tilføjelse)		
1. Sterilt stof	Betingelser: 1, 2, 3	IB
2. Andre stoffer	Betingelser: 1, 2, 3	IA
c) Stof i veterinærlægemiddel til anvendelse på dyrearter, der er modtagelige for TSE	Betingelser: 1, 2, 3	IB
<p>Betingelser:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Specifikationerne for frigivelse af det færdige lægemiddel og holdbarheden forbliver de samme. 2. Uændrede yderligere specifikationer (over for den europæiske farmakopé) med hensyn til produktspecifikke krav (f.eks. partikelstørrelsesprofiler, polymorf form) hvis relevant. 3. Under fremstillingen af hjælpestoffet anvendes der ikke materialer af human eller animalsk oprindelse, for hvilke der kræves en vurdering af den virale sikkerhed. 		

Ændringens art/betingelser		Type
22.	Indgivelse af et nyt eller ajourført TSE-certifikat for overensstemmelse med den europæiske farmakopé for et hjælpestof	
a)	Fra en allerede godkendt fremstiller eller en ny fremstiller (erstatning eller tilføjelse)	Betingelser: ingen IA
b)	Hjælpestof i veterinærlægemiddel til anvendelse på dyrearter, der er modtagelige for TSE	Betingelser: ingen IB
23.	Ændring af kilde for et hjælpestof eller en reagens fra et TSE-risikomateriale til et vegetabilsk eller syntetisk materiale	
a)	Hjælpestof eller reagens, der anvendes ved fremstillingen af biologisk virksomt stof eller ved fremstillingen af et færdigt lægemiddel med indhold af et biologisk virksomt stof	Betingelser: (jf. nedenfor) IB
b)	Andre tilfælde	Betingelser: (jf. nedenfor) IA
Betingelser: Specifikationerne for frigivelse af hjælpestoffet og det færdige lægemiddel og holdbarheden forbliver de samme.		
24.	Ændring af syntese eller fremstilling af et hjælpestof, der ikke er beskrevet i farmakopéen (som indgår i sagsmaterialet)	IB
Betingelser: 1. Specifikationerne påvirkes ikke negativt; ingen ændring i den kvalitative og kvantitative urenhedsprofil eller i de fysisk-kemiske egenskaber. 2. Hjælpestoffet er ikke et biologisk stof.		
25.	Ændring for at overholde den europæiske farmakopé eller en medlemsstats nationale farmakopé	
a)	Ændring af specifikationerne for et stof, der tidligere ikke var beskrevet i den europæiske farmakopé, for at bringe det i overensstemmelse med den europæiske farmakopé eller med en medlemsstats nationale farmakopé	
1.	Virksomt stof	Betingelser: 1, 2 (jf. nedenfor) IB
2.	Hjælpestof	Betingelser: 1, 2 IB
b)	Ændring for at overholde en ajourføring af den relevante monografi i den europæiske farmakopé eller en medlemsstats nationale farmakopé	
1.	Virksomt stof	Betingelser: 1, 2 IA
2.	Hjælpestof	Betingelser: 1, 2 IA
Betingelser: 1. Ændringen foretages udelukkende for at overholde farmakopéen. 2. Uændrede specifikationer (ud over farmakopéen) vedrørende produktspecifikke egenskaber (f.eks. partikelstørrelsesprofiler, polymorf form), hvis relevant.		

Ændringens art/betingelser		Type
26. Ændring af specifikationerne for det færdige lægemiddels indre emballage		
a) Skærpelse af specifikationsgrænseværdierne	Betingelser: 1, 2, 3 (jf. nedenfor)	IA
	Betingelser: 2, 3	IB
b) Tilføjelse af et nyt afprøvningsparameter	Betingelser: 2, 4	IB
<p>Betingelser:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ændringen er ikke en følge af en i forbindelse med tidligere vurderinger indgået forpligtelse til at ændre specifikationsgrænseværdierne (f.eks. i forbindelse med ansøgningen om markedsføringstilladelse eller en ændring af type II). 2. Ændringen bør ikke være en følge af uventede hændelser under fremstillingen. 3. Alle ændringer bør være inden for rammerne af de gældende godkendte grænseværdier. 4. Eventuelle nye afprøvningsmetoder vedrører ikke en ny ikke-standardiseret teknik eller en standardiseret teknik, der anvendes på en ny måde. 		
27. Ændring af afprøvningsproceduren for det færdige lægemiddels indre emballage		
a) Mindre ændring af en allerede godkendt afprøvningsprocedure	Betingelser: 1, 2, 3 (jf. nedenfor)	IA
b) Andre ændringer af en afprøvningsprocedure, herunder erstatning eller tilføjelse af en afprøvningsprocedure	Betingelser: 2, 3, 4	IB
<p>Betingelser:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Analysemetoden bør forblive den samme (f.eks. en ændring af kolonnelængden eller temperaturen, men ikke en anden type kolonne eller metode). 2. Der er gennemført passende (re)valideringsundersøgelser i overensstemmelse med de relevante retningslinjer. 3. Metodeevalueringen viser, at den nye afprøvningsprocedure er mindst på højde med den tidligere procedure. 4. Eventuelle nye afprøvningsmetoder vedrører ikke en ny ikke-standardiseret teknik eller en standardiseret teknik, der anvendes på en ny måde. 		
28. Ændring af en del af den (indre) emballage, der ikke står i forbindelse med det færdige lægemiddel (f.eks. farven på flip-off-forsegling, farvekoderinge på ampuller, ændring af kanylehætte (anvendelse af ny type plastik))		IA
<p>Betingelser:</p> <p>Ændringen vedrører ikke en grundlæggende del af emballagematerialet, som påvirker det færdige lægemiddels udlevering, anvendelse, sikkerhed eller stabilitet.</p>		
29. Ændring i den kvalitative og/eller kvantitative sammensætning af den indvendige emballage		
a) Halvfaste og flydende dispenseringsformer	Betingelser: 1, 2, 3, 4 (jf. nedenfor)	IB
b) Alle andre dispenseringsformer	Betingelser: 1, 2, 3, 4	IA
	Betingelser: 1, 3, 4	IB

Ændringens art/betingelser		Type
<p>Betingelser:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Det pågældende lægemiddel er ikke et biologisk eller sterilt produkt. 2. Ændringen vedrører kun samme emballagetype og -materiale (f.eks. blister til blister). 3. Det foreslåede emballagemateriale skal som minimum være på højde med det allerede godkendte materiale med hensyn til de relevante egenskaber. 4. Der er blevet igangsat stabilitetsundersøgelser i henhold til de relevante retningslinjer med mindst to batcher af pilotstørrelse eller industriel størrelse, og ansøgeren har mindst tre måneders stabilitetsdata. Der foreligger garanti for, at undersøgelserne vil blive afsluttet, og at dataene straks vil blive videregivet til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af den godkendte holdbarhedsperiode (med forslag til reaktion). 		
30. Ændring (udskiftning, tilføjelse eller fjernelse) af leverandør af emballagekomponenter eller udstyr (hvis anført i sagsmaterialet); åndingsbeholdere (spacere) til inhalationsaerosoler er undtaget		
a) Fjernelse af en leverandør	Betingelser: 1 (jf. nedenfor)	IA
b) Udskiftning eller tilføjelse af en leverandør	Betingelser: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Betingelser:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ingen fjernelse af emballagekomponent eller udstyr. 2. Den kvalitative og kvantitative sammensætning af emballagekomponenterne/udstyret forbliver den samme. 3. Specifikationerne og kvalitetskontrolmetoden er som minimum tilsvarende. 4. Eventuelle sterilisationsmetoder og -betingelser forbliver de samme. 		
31. Ændring af procesinterne afprøvninger eller grænseværdier, der finder anvendelse under fremstilling af lægemidlet		
a) Skærpelse af procesinterne grænseværdier	Betingelser: 1, 2, 3 (jf. nedenfor)	IA
	Betingelser: 2, 3	IB
b) Tilføjelse af nye afprøvninger og grænseværdier	Betingelser: 2, 4	IB
<p>Betingelser:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ændringen er ikke en følge af en i forbindelse med tidligere vurderinger indgået forpligtelse (f.eks. i forbindelse med ansøgningen om markedsføringstilladelse eller en ændring af type II). 2. Ændringen bør ikke være en følge af uventede hændelser under fremstillingen eller stabilitetsproblemer. 3. Alle ændringer bør være inden for rammerne af de gældende godkendte grænseværdier. 4. Eventuelle nye afprøvningsmetoder vedrører ikke en ny ikke-standardiseret teknik eller en standardiseret teknik, der anvendes på en ny måde. 		
32. Ændring af det færdige lægemiddels batchstørrelse		
a) Indtil ti gange sammenlignet med den oprindelige batchstørrelse, der blev godkendt ved udstedelsen af markedsføringstilladelsen	Betingelser: 1, 2, 3, 4, 5 (jf. nedenfor)	IA
b) Ændring til en størrelse, der er indtil ti gange mindre	Betingelser: 1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
c) Andre situationer	Betingelser: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB

Ændringens art/betingelser		Type	
Betingelser: 1. Ændringen påvirker ikke lægemidlets reproducerbarhed og/eller ensartethed. 2. Ændringen vedrører kun orale dispenseringsformer af standardtypen til umiddelbar frigivelse og ikke-sterile flydende former. 3. Eventuelle ændringer af fremstillingsmetoden og/eller af procesintern kontrol skyldes kun ændringen af batchstørrelsen (f.eks. anvendelse af udstyr af en anden størrelse). 4. Der findes en valideringsordning, eller der er blevet gennemført en validering af fremstillingen i henhold til den gældende protokol med mindst tre batcher af den foreslåede nye batchstørrelse i overensstemmelse med de relevante retningslinjer. 5. Den vedrører ikke et lægemiddel indeholdende et biologisk virksomt stof. 6. Ændringen bør ikke være en følge af uventede hændelser under fremstillingen eller stabilitetsproblemer. 7. Der er blevet igangsat stabilitetsundersøgelser i henhold til de relevante retningslinjer med mindst en batch af pilotstørrelse eller industriel størrelse, og ansøgeren har mindst tre måneders stabilitetsdata. Der foreligger garanti for, at undersøgelserne vil blive afsluttet, og at dataene straks vil blive videregivet til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af den godkendte holdbarhedsperiode (med forslag til reaktion).			
33.	Mindre ændring af fremstillingen af det færdige lægemiddel	IB	
Betingelser: 1. Det generelle fremstillingsprincip forbliver det samme. 2. Den nye proces skal give et identisk produkt med hensyn til alle aspekter af kvalitet, sikkerhed og virkning. 3. Lægemidlet indeholder ikke et biologisk virksomt stof. 4. Hvis der foretages en ændring af sterilisationsprocessen, vedrører ændringen kun en standardcyklus i farmakopéen. 5. Der er blevet igangsat stabilitetsundersøgelser i henhold til de relevante retningslinjer med mindst en batch af pilotstørrelse eller industriel størrelse, og ansøgeren har mindst tre måneders stabilitetsdata. Der foreligger garanti for, at undersøgelserne vil blive afsluttet, og at dataene straks vil blive videregivet til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af den godkendte holdbarhedsperiode (med forslag til reaktion).			
34.	Ændring af det farve- eller smagsstofs-system, som anvendes i det færdige lægemiddel		
a)	Begrænsning eller fjernelse af én eller flere komponenter af		
	1. Farvesystemet	Betingelser: 1, 2, 3, 4, 7 (jf. nedenfor)	IA
	2. Smagsstofs-systemet	Betingelser: 1, 2, 3, 4, 7	IA
b)	Forøgelse, tilføjelse eller erstatning af én eller flere komponenter af		
	1. Farvesystemet	Betingelser: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
	2. Smagsstofs-systemet	Betingelser: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
Betingelser: 1. Ingen ændring af dispenseringsformens funktionelle egenskaber, f.eks. henfaldstid, udløsningsprofil. 2. Eventuelle mindre justeringer af formuleringen for at bevare den samlede vægt bør ske med et hjælpestof, som allerede udgør størstedelen af formuleringen for det færdige lægemiddel. 3. Specifikationen for det færdige lægemiddel er kun ajourført med hensyn til udseende/lugt/smag og, hvis relevant, fjernelse eller tilføjelse af en identifikationstest.			

Ændringens art/betingelser		Type
<p>4. Der er blevet igangsat stabilitetsundersøgelser i henhold til de relevante retningslinjer med mindst to batcher (længerevarende og fremskyndede) af pilotstørrelse eller industriel størrelse, og ansøgeren har mindst tre måneders tilfredsstillende stabilitetsdata, ligesom der foreligger garanti for, at undersøgelserne vil blive afsluttet. Dataene vil straks blive videregivet til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af den godkendte holdbarhedsperiode (med forslag til reaktion). Hvis det er relevant, skal der desuden gennemføres afprøvning af fotostabiliteten.</p> <p>5. Eventuelle nye komponenter skal være i overensstemmelse med de relevante direktiver (f.eks. Rådets direktiv 78/25/EØF (EFTL 229 af 15.8.1978, s. 63) med senere ændringer for farvestoffers vedkommende og direktiv 88/388/EØF for smagsstoffers vedkommende).</p> <p>6. Eventuelle nye komponenter indebærer ikke anvendelse af materialer af human eller animalsk oprindelse, for hvilke der kræves en vurdering af den virale sikkerhed eller overholdelse af den gældende »Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via human- og veterinærlægemidler«.</p> <p>7. Biologiske veterinærlægemidler til oral anvendelse, for hvilke farve- eller smagsstoffet er vigtigt for måldyreatens accept af lægemidlet, er undtaget.</p>		
35. Ændring af vægten af tabletters overtræk eller ændring af vægten af kapslers ydre skal		
a) Orale dispenseringsformer til umiddelbar frigivelse	Betingelser: 1, 3, 4 (jf. nedenfor)	IA
b) Enterodispenseringsformer, dispenseringsformer med modificeret udløsning og depotdispenseringsformer	Betingelser: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Betingelser:</p> <p>1. Udløsningsprofilen for det nye lægemiddel som fastslået på grundlag af mindst to batcher af pilotstørrelse svarer til den tidligere. For plantelægemidler, hvor det eventuelt ikke er muligt at foretage udløsningsundersøgelser, svarer henfaldstiden for det nye lægemiddel til den tidligere.</p> <p>2. Overtrækket er ikke en afgørende faktor for frigivelsesmekanismen.</p> <p>3. Specifikationen for det færdige lægemiddel er kun blevet ajourført med hensyn til vægt og dimensioner, hvis relevant.</p> <p>4. Der er blevet igangsat stabilitetsundersøgelser i henhold til de relevante retningslinjer med mindst to batcher af pilotstørrelse eller industriel størrelse, og ansøgeren har mindst tre måneders tilfredsstillende stabilitetsdata, ligesom der foreligger garanti for, at undersøgelserne vil blive afsluttet. Dataene vil straks blive videregivet til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af den godkendte holdbarhedsperiode (med forslag til reaktion).</p>		
36. Ændring af beholderens eller lukningsanordningens form eller dimensioner		
a) Sterile dispenseringsformer og biologiske lægemidler	Betingelser: 1, 2, 3 (jf. nedenfor)	IB
b) Andre dispenseringsformer	Betingelser: 1, 2, 3	IA
<p>Betingelser:</p> <p>1. Ingen ændring af beholderens kvalitative eller kvantitative sammensætning.</p> <p>2. Ændringen vedrører ikke en grundlæggende del af emballagen, som påvirker udleveringen, anvendelsen, sikkerheden eller stabiliteten af det færdige lægemiddel.</p> <p>3. Hvis der er tale om en ændring af frirummet i beholderen eller forholdet mellem overflade/mængde, er der blevet igangsat stabilitetsundersøgelser i henhold til de relevante retningslinjer med mindst to batcher af pilotstørrelse (tre for biologiske lægemidler) eller industriel størrelse, og ansøgeren har mindst tre måneders (seks måneder for biologiske lægemidler) stabilitetsdata. Der foreligger garanti for, at undersøgelserne vil blive afsluttet, og at dataene straks vil blive videregivet til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af den godkendte holdbarhedsperiode (med forslag til reaktion).</p>		

Ændrings art/betingelser		Type
37. Ændring af det færdige lægemiddels specifikation		
a) Skærpelse af specifikationsgrænseværdier	Betingelser: 1, 2, 3 (jf. nedenfor)	IA
	Betingelser: 2, 3	IB
b) Tilføjelse af et nyt afprøvningsparameter	Betingelser: 2, 4, 5	IB
<p>Betingelser:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ændringen er ikke en følge af en i forbindelse med tidligere vurderinger indgået forpligtelse til at revurdere specifikationsgrænseværdierne (f.eks. i forbindelse med ansøgningen om markedsføringstilladelse eller en ændring af type II). 2. Ændringen bør ikke være en følge af uventede hændelser under fremstillingen. 3. Alle ændringer bør være inden for rammerne af de gældende godkendte grænseværdier. 4. Eventuelle nye afprøvningsmetoder vedrører ikke en ny ikke-standardiseret teknik eller en standardiseret teknik, der anvendes på en ny måde. 5. Afprøvningsproceduren vedrører ikke et biologisk virksomt stof eller et biologisk hjælpestof i lægemidlet. 		
38. Ændring af afprøvningsproceduren for det færdige lægemiddel		
a) Mindre ændring af en allerede godkendt afprøvningsprocedure	Betingelser: 1, 2, 3, 4, 5 (jf. nedenfor)	IA
b) Mindre ændring af en allerede godkendt afprøvningsprocedure for et biologisk virksomt stof eller et biologisk hjælpestof	Betingelser: 1, 2, 3, 4	IB
c) Andre ændringer af en afprøvningsprocedure, herunder udskiftning eller tilføjelse af en afprøvningsprocedure	Betingelser: 2, 3, 4, 5	IB
<p>Betingelser:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Analysemetoden bør forblive den samme (f.eks. en ændring af kolonnelængden eller temperaturen, men ikke en anden type kolonne eller metode). 2. Der er gennemført passende (re)valideringsundersøgelser i overensstemmelse med de relevante retningslinjer. 3. Metodeevalueringen viser, at den nye afprøvningsprocedure er mindst på højde med den tidligere procedure. 4. Eventuelle nye afprøvningsmetoder vedrører ikke en ny ikke-standardiseret teknik eller en standardiseret teknik, der anvendes på en ny måde. 5. Afprøvningsmetoden vedrører ikke et biologisk virksomt stof eller et biologisk hjælpestof i lægemidlet. 		
39. Ændring eller tilføjelse af prægning eller andre mærker (undtagen delekærν) på tabletter eller prægning på kapsler, herunder erstatning eller tilføjelse af farvesværter, der anvendes til mærkning af lægemidlet		IA
<p>Betingelser:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Frigivelsen af det færdige lægemiddel og holdbarhedsspecifikationerne er ikke ændret (gælder ikke udseendet). 2. Nye sværter skal opfylde den relevante lægemiddellovgivning. 		

Ændringens art/betingelser		Type
40. Ændring af tableter, kapsler, suppositorier eller vagitoriers størrelse uden ændring af den kvalitative eller den kvantitative sammensætning eller gennemsnitsmassen		
a) Enterodispenseringsformer, dispenseringsformer med modificeret udløsning, depotdispenseringsformer og tableter med delekærv	Betingelser: 1, 2 (jf. nedenfor)	IB
b) Alle øvrige tableter, kapsler, suppositorier og vagitorier	Betingelser: 1, 2	IA
Betingelser:		
1. Udløsningsprofilen for det ændrede lægemiddel svarer til den tidligere. For plantelægemidler, hvor det eventuelt ikke er muligt at foretage udløsningsundersøgelser, svarer henfaldstiden for det nye lægemiddel til den tidligere.		
2. Specifikationerne for frigivelse af det færdige lægemiddel og holdbarheden forbliver de samme (gælder ikke størrelsen).		
41. Ændring af pakningsstørrelsen for det færdige lægemiddel		
a) Ændring af antal enheder (f.eks. tableter, ampuller osv.) i en pakke		
1. Ændring inden for rammerne af de allerede godkendte pakningsstørrelser	Betingelser: 1, 2 (jf. nedenfor)	IA
2. Ændring uden for rammerne af de allerede godkendte pakningsstørrelser	Betingelser: 1, 2	IB
b) Ændring af påfyldningsvægten/påfyldningsvolumen for ikke-parenterale multidosislægemidler	Betingelser: 1, 2	IB
Betingelser:		
1. Den nye pakningsstørrelse bør være i overensstemmelse med posologien og behandlingens varighed som godkendt i produktresuméet.		
2. Den indvendige emballage forbliver den samme.		
42. Ændring af:		
a) Det færdige lægemiddels holdbarhed		
1. I salgspakning	Betingelser: 1, 2, 3 (jf. nedenfor)	IB
2. Efter anbrud	Betingelser: 1, 2	IB
3. Efter fortynding eller rekonstituering	Betingelser: 1, 2	IB
b) Opbevaringsbetingelserne for det færdige lægemiddel eller det opløste/rekonstituerede lægemiddel	Betingelser: 1, 2, 4	IB
Betingelser:		
1. Der er blevet gennemført stabilitetsundersøgelser i henhold til den gældende protokol. Undersøgelserne skal vise, at de godkendte relevante specifikationer stadig overholdes.		
2. Ændringen bør ikke være en følge af uventede hændelser under fremstillingen eller stabilitetsproblemer.		
3. Holdbarheden overstiger ikke fem år.		
4. Lægemidlet er ikke et biologisk lægemiddel.		

Ændringens art/betingelser		Type
43. Tilføjelse, udskiftning eller fjernelse af en måle- eller indgiftsanordning, der ikke er en integreret del af den indvendige emballage (åndingsbeholdere (spacere) til inhalationsaerosoler er undtaget)		
a) Humanmedicinske lægemidler		
1. Tilføjelse eller udskiftning	Betingelser: 1, 2 (jf. nedenfor)	IA
2. Fjernelse	Betingelser: 3	IB
b) Veterinærlægemidler	Betingelser: 1, 2	IB
Betingelser:		
<ol style="list-style-type: none"> Den foreslåede måleanordning skal præcist give den krævede dosis for det pågældende produkt i overensstemmelse med den godkendte posologi, og der bør foreligge resultater af sådanne undersøgelser. Den nye anordning er kompatibel med lægemidlet. Lægemidlet kan stadig gives præcist. 		
44. Ændring af specifikationer for en måle- eller indgiftsanordning for veterinærlægemidler		
a) Skærpelse af specifikationsgrænseværdier	Betingelser: 1, 2, 3 (jf. nedenfor)	IA
	Betingelser: 2, 3	IB
b) Tilføjelse af et nyt afprøvningsparameter	Betingelser: 2, 4	IB
Betingelser:		
<ol style="list-style-type: none"> Ændringen er ikke en følge af en i forbindelse med tidligere vurderinger indgået forpligtelse til at revurdere specifikationsgrænseværdierne (f.eks. i forbindelse med markedsføringstilladelse eller en ændring af type II). Ændringen bør ikke være en følge af uventede hændelser under fremstillingen. Alle ændringer bør være inden for rammerne af de gældende godkendte grænseværdier. Eventuelle nye afprøvningsmetoder vedrører ikke en ny ikke-standardiseret teknik eller en standardiseret teknik, der anvendes på en ny måde. 		
45. Ændring af afprøvningsprocedure for en måle- eller indgiftsanordning for veterinærlægemidler		
a) Mindre ændring af en allerede godkendt afprøvningsprocedure	Betingelser: 1, 2, 3 (jf. nedenfor)	IA
b) Øvrige ændringer af en afprøvningsprocedure, herunder erstatning af en allerede godkendt afprøvningsprocedure med en ny afprøvningsprocedure	Betingelser: 2, 3, 4	IB
Betingelser:		
<ol style="list-style-type: none"> Den nye eller ajourførte procedure påvises at være mindst på højde med den tidligere afprøvningsprocedure. Der er gennemført passende (re)valideringsundersøgelser i overensstemmelse med de relevante retningslinjer. Metodeevalueringen viser, at den nye afprøvningsprocedure er mindst på højde med den tidligere procedure. Eventuelle nye afprøvningsmetoder vedrører ikke en ny ikke-standardiseret teknik eller en standardiseret teknik, der anvendes på en ny måde. 		

Ændringens art/betingelser	Type
46. Ændring af produktresuméet for et i det væsentlige tilsvarende lægemiddel som følge af en kommissionsbeslutning om indbringelse af et spørgsmål vedrørende det oprindelige lægemiddel i overensstemmelse med artikel 30 i direktiv 2001/83/EF eller artikel 34 i direktiv 2001/82/EF	IB
Betingelser: 1. Det foreslåede produktresumé er for de berørte afsnits vedkommende identisk med bilaget til Kommissionens beslutning om indbringelse af spørgsmålet vedrørende det oprindelige lægemiddel. 2. Ansøgningen indgives senest 90 dage efter offentliggørelse af Kommissionens beslutning.	

BILAG II

**ÆNDRINGER AF EN MARKEDSFØRINGSTILLADELSE, SOM KRÆVER EN UDVIDELESANSØGNING
I HENHOLD TIL ARTIKEL 2**

De ændringer, der er anført nedenfor, vil blive betragtet som en udvidelsesansøgning i henhold til artikel 2.

En udvidelse til eller en ændring af den eksisterende markedsføringstilladelse skal godkendes af de kompetente myndigheder.

Navnet på lægemidlet skal være det samme for udvidelsen som i den eksisterende markedsføringstilladelse for lægemidlet.

Kommissionen udarbejder og offentliggør i samråd med medlemsstaterne, Lægemiddelagenturet og de berørte parter detaljerede retningslinjer for den dokumentation, der skal indgives.

Ændringer, der kræver en udvidelsesansøgning

1. *Ændringer af det virksomme stof/de virksomme stoffer:*
 - i) udskiftning af det virksomme stof/de virksomme stoffer med et andet salt/ester/kompleks/derivat (med samme terapeutiske fraktion), hvor virknings- og sikkerhedsegenskaberne ikke er væsentligt anderledes
 - ii) udskiftning med en anden isomer, en anden blanding af isomerer, af en blanding med en isoleret isomer (f.eks. et racemat med en enkelt enantiomer), hvor virknings- og sikkerhedsegenskaberne ikke er væsentligt anderledes
 - iii) udskiftning af et biologisk stof eller bioteknologisk produkt med et med en lidt anden molekylestruktur. Ændring af den vektor, der anvendes til at producere antigenet/kildematerialet, herunder en ny mastercellebank fra en anden kilde, hvor virknings- og sikkerhedsegenskaberne ikke er væsentligt anderledes
 - iv) en ny ligand eller koblingsmekanisme i et radioaktivt lægemiddel
 - v) ændring af ekstraktionsmidlet eller forholdet mellem plantestof og det færdige plantelægemiddel, hvor virknings- og sikkerhedsegenskaberne ikke er væsentligt anderledes.

2. *Ændringer af styrken, dispenseringsformen og indgiftsmåden:*
 - i) ændring af biotilgængelighed
 - ii) ændring af farmakokinetik, f.eks. ændring i frigivelseshastigheden
 - iii) ændring eller tilføjelse af en ny styrke
 - iv) ændring eller tilføjelse af en ny dispenseringsform
 - v) ændring eller tilføjelse af en ny indgiftsmåde ⁽¹⁾.

3. *Andre ændringer, der er specifikke for veterinærlægemidler til behandling af dyr bestemt til fødevareproduktion:*

ændring eller tilføjelse af målart.

⁽¹⁾ Ved parenteral indgift må der sondres mellem intraarteriel, intravenøs, intramuskulær, subkutan og anden indgift. I forbindelse med fjerkræ anses respiratorisk, oral og okulær (forstøvning) indgift som ækvivalente indgiftsmåder.