

REGLUGERÐ

um gildistöku reglugerða Evrópusambandsins um lyfjamál (V).

1. gr.

Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1084/2003 frá 3. júní 2003 um athugun á breytingum á skilmálum markaðsleyfa sem lögbært yfirvald aðildarríkis gefur út fyrir lyfjum sem ætluð eru mönnum og dýrallyfjum og reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1085/2003 frá 3. júní 2003 um athugun á breytingum á skilmálum markaðsleyfa sem ætluð eru mönnum og dýrallyfjum sem falla undir reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2309/93, sem bætast við sem liðir 15r og 15s í XIII. kafla í II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við samninginn um Evrópska efnahagssvæðið, eins og honum var breytt með ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 3/2004 frá 6. febrúar 2004, skulu öðlast gildi hér á landi með þeim breytingum og viðbótum sem leiðir af II. viðauka samningsins, bókun 1 við samninginn og öðrum ákvæðum hans.

2. gr.

Reglugerðirnar og ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 3/2004, sbr. 1. gr., sem birt hefur verið í EES-viðbæti við Stjórnartíðindi EB, nr. 20, 22. apríl 2004, bls. 5, eru birtar sem fylgiskjal með reglugerð þessari.

3. gr.

Reglugerð þessi, sem sett er með stoð í 49. gr. lyfjalaga nr. 93/1994, með síðari breytingum, öðlast þegar gildi.

Heilbrigðis- og tryggingamálaráðuneytinu, 12. apríl 2006.

Siv Friðleifsdóttir.

Davíð Á. Gunnarsson.

Fylgiskjal.**REGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR (EB) nr. 1084/2003**

frá 3. júní 2003

um athugun á breytingum á skilmálum markaðsleyfa sem lögbært yfirvald aðildarríkis gefur út fyrir lyfjum sem ætluð eru mönnum og dýralyfjum

(Texti sem varðar EES)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUBANDALAGANNA
HEFUR,

með hliðsjón af stofnsáttmála Evrópubandalagsins,

með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins
2001/83/EB frá 6. nóvember 2001 um Bandalagsreglur um
lyf sem ætluð eru mönnum ⁽¹⁾, einkum 1. mgr. 35. gr.,með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins
2001/82/EB frá 6. nóvember 2001 um Bandalagsreglur um
dýralyf ⁽²⁾, einkum 1. mgr. 39. gr.,*og að teknu tilliti til eftirfarandi:*

- 4) Þessi reglugerð gildir einnig áfram um athugun á umsóknum um breytingar á skilmálum markaðsleyfa sem veitt voru með stoð í tilskipun ráðsins 87/22/EBE ⁽³⁾ sem var felld úr gildi með tilskipun 93/41/EBE ⁽⁴⁾.
- 5) Rétt er að kveða á um einfalda og hraða málsmeðferð við tilkynningu til að unnt verði að gera minni háttar breytingar án þess að tilvísunaraðildarríkið hafi metið þær fyrir fram enda hafi breytingarnar ekki áhrif á samþykkt gæði, öryggi eða verkun lyfsins. Þegar um er að ræða minni háttar breytingar af öðrum toga skal þess þó enn krafist að tilvísunaraðildarríkið meti skjölin sem lögð eru fram.
- 6) Í þeim tilvikum, þar sem mats er enn krafist, skal tilvísunaraðildarríkið meta skrána fyrir hönd allra hlutaðeigandi aðildarríkja til að koma í veg fyrir tvíverknað.
- 7) Flokka skal ólíkar tegundir minni háttar breytinga eftir skilyrðunum, sem uppfylla þarf, til að unnt sé að ákvarða hvaða málsmeðferð skuli fylgt hverju sinni. Einkum er nauðsynlegt að skilgreina nákvæmlega þær minni háttar breytingar þar sem ekki er þörf á fyrirframmati.
- 8) Nauðsynlegt er að skilgreina nánar hvað felst í „rýmku“ markaðsleyfis þótt enn skuli vera unnt að leggja fram sérstaka, fulla umsókn um markaðsleyfi fyrir lyfi, sem hefur þegar verið leyft, en undir öðru nafni og með annarri samantekt á eiginleikum þess.
- 1) Í ljósi reynslunnar af beitingu reglugerðar framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 541/95 frá 10. mars 1995 um umfjöllun um breytingar á skilmálum markaðsleyfis sem lögbært yfirvald aðildarríkis hefur veitt ⁽³⁾, eins og henni var breytt með reglugerð (EB) nr. 1146/98 ⁽⁴⁾ er rétt að einfalda málsmeðferð við breytingu á skilmálum markaðsleyfa.
- 2) Því ber í sumum tilvikum að aðlaga málsmeðferðina, sem mælt var fyrir um í reglugerð (EB) nr. 541/95, án þess þó að vikja frá þeim almennu meginreglum sem málsmeðferðin byggist á.
- 3) Í framhaldi af samþykkt tilskipana 2001/82/EB og 2001/83/EB, þar sem löggjöf Bandalagsins um dýralyf annars vegar og lyf, sem ætluð eru mönnum, hins vegar var bundin í kerfi, ber að uppfæra tilvísanir til ákvæða þeirrar löggjafar.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 311, 28.11.2001, bls. 67.⁽²⁾ Stjtið. EB L 311, 28.11.2001, bls. 1.⁽³⁾ Stjtið. EB L 55, 11.3.1995, bls. 7.⁽⁴⁾ Stjtið. EB L 159, 3.6.1998, bls. 31.⁽³⁾ Stjtið. EB L 15, 17.1.1987, bls. 38.⁽⁴⁾ Stjtið. EB L 214, 24.8.1993, bls. 40.

- 9) Rétt er að heimila yfirvöldum í tilvísunaraðildarríkinu að stytta matstímann ef brýnt þykir eða lengja hann þegar um er að ræða meiri háttar breytingu sem kallar á aðrar mikilvægar breytingar.
- 10) Gera skal skýra grein fyrir frestinum til að ljúka málsmeðferðinni sem beita skal þegar lögbært yfirvald setur aðkallandi takmarkanir af öryggisástæðum.
- 11) Gera skal skýrari grein fyrir því hvernig endurskoðun á samantektum á eiginleikum lyfs, merkingum og fylgiseðlum skuli fara fram. Í þessari reglugerð er þó ekki mælt fyrir um málsmeðferð fyrir breytingar á merkingum eða fylgiseðlum nema breytingarnar stafi af breytingu á samantektinni á eiginleikum lyfsins.
- 12) Til glöggvunar er rétt að ný reglugerð komi í stað reglugerðar (EB) nr. 541/95.
- 13) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari reglugerð, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um lyf, sem ætluð eru mönnum, og fastanefndarinnar um dýralyf.

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

1. gr.

Viðfangsefni

Í þessari reglugerð er mælt fyrir um málsmeðferð við athugun á tilkynningum og umsóknum um breytingar á skilmálum markaðsleyfis fyrir lyfjum, sem fallið hafa undir gildissvið tilskipunar 87/22/EBE, lyfjum, sem fallið hafa undir málsmeðferð um gagnkvæma viðurkenningu skv. 17. og 18. gr. og 4. mgr. 28. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða 21. og 22. gr. og 4. mgr. 32. gr. tilskipunar 2001/82/EB, og lyfjum þar sem skírskotað hefur verið til málsmeðferðar skv. 32., 33. og 34. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða 36., 37. og 38. gr. tilskipunar 2001/82/EB.

2. gr.

Gildissvið

Þessi reglugerð gildir ekki um:

- a) rýmkun markaðsleyfa sem uppfylla skilyrðin í II. viðauka við þessa reglugerð,

- b) framsal markaðsleyfis til nýs handhafa,
- c) breytingu á hámarksgildi lyfjaleifa eins og það er skilgreint í b-lið 1. mgr. 1. gr. reglugerðar ráðsins (EBE) nr. 2377/90 ⁽¹⁾.

Athuga skal rýmkun, sem um getur í a-lið fyrstu málsgreinar, í samræmi við málsmeðferðina sem um getur í 17. gr. tilskipunar 2001/83/EB og í 21. gr. tilskipunar 2001/82/EB.

3. gr.

Skilgreiningar

Í þessari reglugerð er merking eftirfarandi hugtaka sem hér segir:

1. „Breyting á skilmálum markaðsleyfis“:
- a) þegar um er að ræða lyf sem ætluð eru mönnum: breyting á efni skjalanna sem um getur í 8.–12. gr. tilskipunar 2001/83/EB,
- b) þegar um er að ræða dýralyf: breyting á efni skjalanna sem um getur í 12.–15. gr. tilskipunar 2001/82/EB.
2. „Minni háttar breyting“ af tegund IA eða tegund IB: breyting sem er skráð í I. viðauka og uppfyllir skilyrðin sem tilgreind eru þar.
3. „Meiri háttar breyting“ af tegund II: breyting sem getur ekki talist minni háttar breyting eða rýmkun á markaðsleyfi.
4. „Tilvísunaraðildarríki“: aðildarríki, sem hefur gert matsskýrslu um tiltekið lyf sem lögð er til grundvallar við þá málsmeðferð sem kveðið er á um í 1. gr., eða, að öðrum kosti, aðildarríki sem handhafi hefur valið með beitingu þessarar reglugerðar fyrir augum.
5. „Aðkallandi takmörkun af öryggisástæðum“: tímabundin breyting á upplýsingum sem varða einkum eitt eða fleiri eftirfarandi atriða í samantektinni á eiginleikum lyfsins: ábendingar, skammta og lyfjagjöf, frábendingar, varnaðarorð, markdýrategundir eða útskilnaðartíma vegna nýrra upplýsinga er skipta máli fyrir örugga notkun lyfsins.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 224, 18.8.1990, bls. 1.

4. gr.

Málsmeðferð við tilkynningu um minni háttar breytingu af tegund IA

1. Þegar um er að ræða minni háttar breytingar af tegund IA skal handhafi markaðsleyfis (hér á eftir nefndur handhafi) samtímis senda tilkynningu til lögbærra yfirvalda í þeim aðildarríkjum, þar sem lyfið hefur verið leyft, ásamt:

- a) öllum nauðsynlegum skjölum, þ.m.t. þau skjöl sem breytt hefur verið vegna breytingarinnar,
- b) skrá yfir hlutaðeigandi aðildarríki og heiti á tilvísunaraðildarríkinu fyrir lyfið sem um er að ræða,
- c) viðeigandi þóknun samkvæmt gildandi reglum í hlutaðeigandi aðildarríki.

2. Tilkynning skal aðeins varða eina breytingu af tegund IA. Ef gera á fleiri breytingar af tegund IA á skilmálum eins markaðsleyfis skal leggja inn sérstaka tilkynningu fyrir hverja breytingu af tegund IA sem sótt er um leyfi fyrir. Í öllum slíkum tilkynningum skal einnig vísa til hinna tilkynninganna.

3. Hafi breyting af tegund IA á markaðsleyfi í för með sér fylgibreytingar af tegund IA má gera þá undantekningu frá 2. mgr. að ein tilkynning taki til allra slíkra breytinga. Í þessari einu tilkynningu skal vera lýsing á sambandinu milli þessara fylgibreytinga af tegund IA.

4. Ef breyting útheimtir endurskoðun á samantekt á eiginleikum lyfsins, merkingum og fylgiseðli telst sú endurskoðun hluti af breytingunni.

5. Uppfylli tilkynningin kröfurnar í 1.–4. mgr. skal lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu staðfesta, innan 14 daga frá viðtöku tilkynningarinnar, að hún sé gild og tilkynna það öðrum hlutaðeigandi, lögbærum yfirvöldum og handhafa.

Hvert hlutaðeigandi, lögbært yfirvald skal, ef þörf krefur, uppfæra markaðsleyfið sem veitt var skv. 6. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða 5. gr. tilskipunar 2001/82/EB.

5. gr.

Málsmeðferð við tilkynningu um minni háttar breytingu af tegund IB

1. Þegar um er að ræða minni háttar breytingar af tegund IB skal handhafi samtímis senda tilkynningu til lögbærra yfirvalda í þeim aðildarríkjum, þar sem lyfið hefur verið leyft, ásamt:

- a) öllum nauðsynlegum skjölum, þ.m.t. þau skjöl sem breytast vegna breytingarinnar,
- b) skrá yfir hlutaðeigandi aðildarríki og heiti á tilvísunaraðildarríkinu fyrir lyfið sem um er að ræða,
- c) viðeigandi þóknun samkvæmt gildandi reglum í hlutaðeigandi aðildarríki.

2. Tilkynning skal aðeins varða eina breytingu af tegund IB. Ef gera á fleiri breytingar af tegund IB á skilmálum eins markaðsleyfis skal leggja inn sérstaka tilkynningu fyrir hverja breytingu af tegund IB sem sótt er um leyfi fyrir. Í öllum slíkum tilkynningum skal einnig vísa til hinna tilkynninganna.

3. Hafi breyting af tegund IB á markaðsleyfi í för með sér fylgibreytingar af tegund IA eða tegund IB má gera þá undantekningu frá 2. mgr. að ein tilkynning af tegund IB taki til allra slíkra fylgibreytinga. Í þessari einu tilkynningu skal vera lýsing á sambandinu milli þessara fylgibreytinga af tegund I.

4. Ef breyting útheimtir endurskoðun á samantekt á eiginleikum lyfsins, merkingum og fylgiseðli telst það hluti af breytingunni.

5. Uppfylli tilkynningin kröfurnar í 1.–4. mgr. skal lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu staðfesta viðtöku gildrar tilkynningar og hefja málsmeðferð skv. 6.–11. mgr.

Hafi lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu ekki sent handhafa álit sitt, sem kveðið er á um í 8. mgr., innan 30 daga frá því að viðtaka gildrar tilkynningar var staðfest skal litið svo á að öll lögbæru yfirvöldin í hlutaðeigandi aðildarríkjum hafi samþykkt breytinguna sem tilkynnt var um.

Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal tilkynna þetta lögbærum yfirvöldum í öðrum hlutaðeigandi aðildarríkjum.

7. Hvert hlutaðeigandi, lögbært yfirvald skal, ef þörf krefur, uppfæra markaðsleyfið sem veitt var skv. 6. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða 5. gr. tilskipunar 2001/82/EB.

8. Ef það er álit lögbæra yfirvaldsins í tilvísunaraðildarríkinu að ekki sé hægt að taka tilkynninguna gilda skal yfirvaldið tilkynna það handhafanum, sem sendi inn tilkynninguna, og tilgreina ástæðurnar sem álitidi byggist á.

9. Innan 30 daga frá viðtöku álitsins, sem um getur í 8. mgr., er handhafa heimilt að breyta tilkynningunni þannig að tekið sé tilhlyðilegt tillit til ástæðnanna sem voru tilgreindar í álitinu. Í því tilviki gilda ákvæði 6. og 7. mgr. um breyttu tilkynninguna.

10. Ef handhafi breytir ekki tilkynningunni skal litið svo á að tilkynningunni hafi verið hafnað. Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal þegar í stað tilkynna handhafa þetta og öðrum hlutaðeigandi, lögbærum yfirvöldum.

11. Innan 10 daga frá veitingu upplýsinganna, sem um getur í 10. mgr., er lögbærum yfirvöldum hlutaðeigandi aðildarríkja eða handhafa heimilt að vísa málinu til Lyfjamálastofnunarinnar til umfjöllunar skv. 2. mgr. 35. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða 2. mgr. 39. gr. tilskipunar 2001/82/EB.

6. gr.

Málsmeðferð við samþykki meiri háttar breytinga af tegund II

1. Þegar um er að ræða meiri háttar breytingar af tegund II skal handhafi samtímis senda tilkynningu til lögbærra yfirvalda í þeim aðildarríkjum, þar sem lyfið hefur verið leyft, ásamt:

- a) viðeigandi upplýsingum og fylgiskjölum sem um getur í 8.–12. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða 12.–15. gr. tilskipunar 2001/82/EB,
- b) gögnum til stuðnings breytingunni sem sótt er um,
- c) öllum skjölum sem breytt hefur verið vegna breytingarinnar,
- d) viðbótum við eða uppfærslum á fyrirliggjandi sérfræðingaskýrslum, yfirlitum eða samantektum þar sem tekið er tillit til breytingarinnar sem sótt er um,
- e) skrá yfir aðildarríkin, sem umsóknin um meiri háttar breytingu af tegund II varðar, og heiti á tilvísunaraðildarríkinu fyrir lyfið sem um er að ræða,
- f) viðeigandi þóknun samkvæmt gildandi reglum í hlutaðeigandi aðildarríki.

2. Umsókn skal aðeins varða eina breytingu af tegund II. Ef gera á fleiri breytingar af tegund II á einu markaðsleyfi skal leggja inn sérstaka umsókn fyrir hverja breytingu sem sótt er um leyfi fyrir. Í öllum slíkum umsóknum skal einnig vísa til hinna umsóknanna.

3. Hafri breyting af tegund II í för með sér fylgibreytingar má gera þá undantekningu frá 2. mgr. að ein umsókn taki til allra slíkra breytinga. Í þessari einu umsókn skal vera lýsing á sambandinu milli þessara fylgibreytinga.

4. Ef breyting útheimtir endurskoðun á samantekt á eiginleikum lyfsins, merkingum og fylgiseðli telst það hluti af breytingunni.

5. Uppfylli umsóknin kröfurnar í 1.–4. mgr. skulu lögbær yfirvöld í hlutaðeigandi aðildarríkjum þegar í stað tilkynna lögbæra yfirvaldinu í tilvísunaraðildarríkinu um viðtöku gildu umsóknarinnar.

6. Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal tilkynna lögbærum yfirvöldum í öðrum hlutaðeigandi aðildarríkjum og handhafa hvaða dag málsmeðferð skv. 7.–13. mgr. hefst.

7. Innan 60 daga frá því að málsmeðferðin hefst skal lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu semja matsskýrslu og drög að ákvörðun sem senda skal öðrum hlutaðeigandi, lögbærum yfirvöldum.

Heimilt er að stytta þennan frest ef málið er brýnt, einkum ef málið varðar öryggi.

Heimilt er að lengja þennan frest í 90 daga ef um er að ræða breytingar þar sem ábendingum er breytt eða bætt er við þær.

Þennan frest skal lengja í 90 daga ef um er að ræða breytingar þar sem breytt er um eða bætt við marktægund dýra sem gefa ekki af sér afurðir til manneldis.

8. Lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins getur óskað eftir því, innan frests skv. 7. mgr., að handhafi veiti viðbótarupplýsingar innan tímamarka sem sama lögbæra yfirvald setur. Málsmeðferðin skal stöðvuð tímabundið þar til viðbótarupplýsingarnar hafa verið veittar. Í því tilviki er heimilt að framlengja fresti skv. 7. mgr. um tíma sem lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu ákveður.

Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal þegar í stað tilkynna þetta öðrum hlutaðeigandi, lögbærum yfirvöldum.

9. Innan 30 daga frá viðtöku draganna að ákvörðuninni og matsskýrslunnar skulu lögbær yfirvöld annarra hlutaðeigandi aðildarríkja viðurkenna drögin að ákvörðuninni og tilkynna það lögbæru yfirvaldi í tilvísunaraðildarríkinu.

Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal ljúka málsmeðferðinni og tilkynna það öðrum hlutaðeigandi, lögbærum yfirvöldum og handhafa.

10. Hvert hlutaðeigandi, lögbært yfirvald skal, ef þörf krefur, breyta viðkomandi markaðsleyfi, sem veitt var skv. 6. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða 5. gr. tilskipunar 2001/82/EB, í samræmi við drögin að ákvörðun sem um getur í 9. mgr.

11. Ákvörðunum um breytingar viðvíkjandi öryggismálum skal hrint í framkvæmd innan frests sem lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu og handhafi koma sér saman um í samráði við lögbær yfirvöld í öðrum hlutaðeigandi aðildarríkjum.

12. Ef ekki getur orðið af gagnkvæmri viðurkenningu eins eða fleiri lögbærra yfirvalda á drögum að ákvörðun lögbæra yfirvaldsins í aðildarríkinu innan frestsins, sem mælt er fyrir um í 9. mgr., gildir málsmeðferðin sem um getur í 2. mgr. 35. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða 2. mgr. 39. gr. tilskipunar 2001/82/EB.

13. Handhafa er heimilt að vísa málinu til Lyfjamálastofnunarinnar til umfjöllunar samkvæmt 2. mgr. 35. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða 2. mgr. 39. gr. tilskipunar 2001/82/EB innan 10 daga frá lokum málsmeðferðar skv. 8. mgr. og í tilvikum þar sem lögbær yfirvöld aðildarríkja, sem umsóknin varðar, eru þeirrar skoðunar að ekki sé unnt að samþykkja breytinguna.

7. gr.

Inflúensubóluefni fyrir menn

1. Þegar um er að ræða breytingar á skilmálum markaðsleyfa fyrir inflúensubóluefnum fyrir menn gildir málsmeðferð skv. 2.–5. mgr.

2. Innan 30 daga frá því að málsmeðferðin hefst skulu lögbær yfirvöld í tilvísunaraðildarríkinu semja matsskýrslu á grundvelli gæðaskjalanna, sem um getur í 3. einingu í I. viðauka við tilskipun 2001/83/EB, og drög að ákvörðun sem senda skal öðrum hlutaðeigandi lögbærum yfirvöldum.

3. Lögbært yfirvald tilvísunaraðildarríkisins getur óskað eftir viðbótarupplýsingum frá handhafa innan frests sem mælt er fyrir um í 2. mgr. Það skal tilkynna þetta lögbærum yfirvöldum í hlutaðeigandi aðildarríkjum.

4. Innan 12 daga frá viðtöku draganna að ákvörðuninni og matsskýrslunnar skulu lögbær yfirvöld annarra hlutaðeigandi aðildarríkja viðurkenna drögin að ákvörðuninni og tilkynna það lögbæru yfirvaldi í tilvísunaraðildarríkinu.

5. Handhafi skal senda lögbærum yfirvöldum í tilvísunaraðildarríkinu og lögbærum yfirvöldum í öðrum hlutaðeigandi aðildarríkjum klínísku gögnin og, þar sem við á, þau gögn, sem varða stöðugleika lyfsins, eigi síðar en 12 dögum eftir lok frestsins sem mælt er fyrir um í 4. mgr.

Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal leggja mat á þessi gögn og semja drög að lokaákvörðun innan 7 daga frá viðtöku gagnanna. Önnur hlutaðeigandi, lögbær yfirvöld skulu viðurkenna drögin að lokaákvörðun og samþykkja ákvörðun í samræmi við drögin að lokaákvörðuninni innan 7 daga frá viðtöku þeirra.

6. Veki lögbært yfirvald máls á atriði við málsmeðferðina, sem mælt er fyrir um í 2.–5. mgr., sem varðar lýðheilsu og sem yfirvaldið telur að hindri gagnkvæma viðurkenningu á ákvörðuninni, sem taka skal, skal beita málsmeðferðinni sem um getur í 2. mgr. 35. gr. tilskipunar 2001/83/EB.

8. gr.

Sjúkdómsfaraldur hjá mönnum

Ef inflúensufaraldur geisar og Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin eða Bandalagið, innan ramma ákvörðunar Evrópuþingsins og ráðsins nr. 2119/98/EB⁽¹⁾, hefur staðfest á tilhlýðilegan hátt að svo sé er lögbærum yfirvöldum heimilt, í sérstökum undantekningartilvikum og tímabundið, að líta svo á að breyting á skilmálum markaðsleyfis fyrir inflúensubóluefni fyrir menn teljist samþykkt eftir að umsókn hefur borist en fyrir lok málsmeðferðarinnar sem mælt er fyrir um í 7. gr. Þó er heimilt að leggja fram klínísk fullnaðargögn um öryggi og verkun við þessa málsmeðferð.

Ef um er að ræða útbreiddan faraldur annarra sjúkdóma en inflúensu má beita fyrstu málsgrein og 7. gr. að breyttu breytanda.

9. gr.

Aðkallandi takmarkanir af öryggisástæðum

1. Ef handhafinn setur aðkallandi takmarkanir af öryggisástæðum vegna hættu sem steðjar að heilbrigði manna eða dýra skal hann þegar í stað tilkynna það lögbærum yfirvöldum. Hafi lögbær yfirvöld ekki borið upp nein andmæli innan 24 klukkustunda frá viðtöku þessara upplýsinga teljast hinar aðkallandi takmarkanir samþykktar.

Aðkallandi takmörkun af öryggisástæðum skal koma til framkvæmda innan frests sem samið er um við lögbær yfirvöld.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 268, 3.10.1998, bls. 1.

Umsókn um breytingu, sem endurspeglar aðkallandi takmörkun af öryggisástæðum, skal helst lögð strax, og aldrei síðar en 15 dögum eftir að þessi aðkallandi takmörkun af öryggisástæðum kemur til framkvæmda, fyrir lögbæru yfirvöldin til umfjöllunar samkvæmt málsmeðferðinni í 6. gr.

2. Ef lögbær yfirvöld setja handhafanum aðkallandi takmarkanir af öryggisástæðum er honum skylt að leggja fram umsókn um breytingu þar sem tillit er tekið til þeirra takmarkana sem lögbær yfirvöld settu af öryggisástæðum.

Aðkallandi takmörkun af öryggisástæðum skal koma til framkvæmda innan frests sem samið er um við lögbær yfirvöld.

Umsókn um breytingu, sem endurspeglar aðkallandi takmörkun af öryggisástæðum, ásamt viðeigandi skjölum til stuðnings breytingunni, skal helst lögð strax, og aldrei síðar en 15 dögum eftir að þessi aðkallandi takmörkun af öryggisástæðum kemur til framkvæmda, fyrir hlutaðeigandi lögbær yfirvöld til umfjöllunar samkvæmt málsmeðferðinni í 6. gr.

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

Gjört í Brussel 3. júní 2003.

Þessi málsgrein hefur ekki áhrif á ákvæði 36. gr. í tilskipun 2001/83/EBE eða 40. gr. í tilskipun 2001/82/EBE.

10. gr.

Niðurfelling

Reglugerð (EB) nr. 541/95 er hér með felld úr gildi.

Líta ber á tilvisanir í niðurfelldu reglugerðina sem tilvisanir í þessa reglugerð.

11. gr.

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

Hún gildir frá 1. október 2003.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

Erkki LIIKANEN

framkvæmdastjóri.

I. VIÐAUKI

SKRÁ YFIR OG SKILYRÐI FYRIR MINNI HÁTTAR BREYTINGUM (AF TEGUND IA OG IB) Á MARKAÐSLEYFI EINS OG UM GETUR Í 3.–5. GR.

Inngangsorð

Breytingar eru númeraðar og undirflokkar tilgreindir með bókstöfum og númerum með minni leturgerð. Skilyrðin fyrir að tiltekin breyting falli annaðhvort undir málsmeðferð fyrir tegund IA eða IB eru tilgreind fyrir hvern undirflokk og talin upp undir hverri breytingu.

Til að öllum öðrum breytingum séu einnig gerð skil skal skila inn umsóknunum á sama tíma fyrir allar fylgibreytingar eða samhlíða breytingar sem geta tengst breytingunni, sem sótt er um, og lýsa sambandinu milli þessara breytinga skilmerkilega.

Ef um er að ræða tilkynningar sem innihalda hæfivottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar og breytingin varðar málskjölin sem leggja þurfti fram til að fá það vottorð skulu skjölin, sem krafist er fyrir viðkomandi breytingu, afhent aðalskrifstofu Evrópsku lyfjaskrárinnar. Ef vottorðið er endurskoðað í framhaldi af mati á þessari breytingu verður að uppfæra öll markaðsleyfi þessu viðkomandi. Í mörgum tilvikum er hægt að gera þetta með tilkynningu af tegundinni IA.

Líffræðilegt lyf er lyf þar sem virka efnið er líffræðilegt efni. Líffræðilegt efni er efni sem er unnið eða dregið út úr líffræðilegu hráefni og til að lýsa eiginleikum þess og ákvarða gæði þess þarf í senn eðlisfræðilegar, efnafræðilegar og líffræðilegar prófanir, svo og vitneskju um framleiðsluferlið og eftirlit með því.

Eftirfarandi telst því til líffræðilegra lyfja: ónæmislyf og lyf, sem unnin eru úr blóði eða blóðvökva manna, samkvæmt skilgreiningum, í sömu röð, í 4. og 10. mgr. 1. gr. tilskipunar 2001/83/EB; ónæmislyf fyrir dýr samkvæmt skilgreiningu í 7. mgr. 1. gr. tilskipunar 2001/82/EB, lyf, sem falla undir gildissvið A-hluta viðaukans við reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2309/93 ⁽¹⁾, og lyf fyrir meðferðarnýjungar samkvæmt skilgreiningu í IV. hluta I. viðauka við tilskipun 2001/83/EB.

Gera má breytingu á framleiðsluferli efnisþáttar, sem er ekki prótín, sem rekja má til þess að síðar er skotið inn líftæknilegu vinnsluþrepi, í samræmi við ákvæði um breytingar af tegund I, nr. 15 eða 21, eftir því sem við á. Þessi sérstaka breyting er með fyrirvara um aðrar breytingar sem taldar eru upp í þessum viðauka og geta gilt í þessu sérstaka samhengi. Ef bætt er í lyf efnisþætti sem er ekki prótín en er fenginn með líftæknilegu vinnsluferli sem er skráð í A-hluta viðaukans við reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2309/93 fellur það undir gildissvið þeirrar reglugerðar. Fara verður að löggjöf Bandalagsins sem gildir um sérstaka vöruflokka ⁽²⁾.

Ekki þarf að tilkynna lögbærum yfirvöldum um uppfærslu á gæðalýsingu efnis í Evrópsku lyfjaskránni eða í lyfjaskrá aðildarríkis ef samræmi við uppfærðu gæðalýsinguna er komið á innan 6 mánaða frá útgáfu hennar og vísað er til „gildandi útgáfu“ í fylgigögnum með lyfinu sem veitt var markaðsleyfi fyrir.

Að því er þetta skjal varðar hefur hugtakið prófunaraðferð sömu merkingu og hugtakið efnagreiningaraðferð og hugtakið viðmiðunarmörk sömu merkingu og hugtakið samþykktarviðmiðanir.

Framkvæmdastjórnin skal, í samræði við aðildarríkin, Lyfjamálastofnunina og hagsmunaaðila, semja nákvæmar viðmiðunarreglur um skjölin sem leggja þarf fram.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 214, 24.8.1993, bls. 1.

⁽²⁾ Ekki þarf að tilkynna það sem breytingu á skilmálum markaðsleyfisins þegar um er að ræða matvæli og innihaldsefni matvæla, sem samrýmast reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 258/97 (Stjtið. EB L 43, 14.2.1997, bls. 1), lítarefni til nota í matvælum, sem falla undir gildissvið tilskipunar ráðsins 94/36/EB (Stjtið. EB L 237, 10.9.1994, bls. 13), aukefni í matvælum, sem falla undir gildissvið tilskipunar ráðsins 88/388/EBE (Stjtið. EB L 184, 15.7.1988, bls. 61), útdrattarleysa í skilningi tilskipunar ráðsins 88/344/EBE (Stjtið. EB L 157, 24.6.1988, bls. 28), eins og henni var síðast breytt með tilskipun 92/115/EBE (Stjtið. EB L 409, 31.12.1992, bls. 31), og matvæli og innihaldsefni í matvælum sem eru fengin með líftæknilegu vinnsluþrepi sem er skotið inn í framleiðsluferlið.

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
1.	Breyting á heiti og/eða pósthafi handhafa markaðsleyfis Skilyrði:	IA
2.	Sami lögaðili og áður skal vera handhaf markaðsleyfisins. Breyting á heiti lyfsins Skilyrði:	IB
3.	Ekki má vera hætt á ruglingi við heiti fyrirleggjandi lyfja eða alþjóðleg samheiti (INN-heiti). Breyting á heiti virka efnisins Skilyrði:	IA
4.	Virka efnið skal vera það sama og áður. Breyting á heiti og/eða pósthafi framleiðanda virka efnisins án þess að hæfivottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar liggi fyrir Skilyrði:	IA
5.	Framleiðslustaðurinn skal áfram vera hinn sami. Breyting á nafni og/eða pósthafi framleiðanda fullunna lyfsins Skilyrði:	IA
6.	Framleiðslustaðurinn skal áfram vera hinn sami. Breyting á ATC-kóða	
	a) Lyf sem ætluð eru mönnum Skilyrði:	IA
	Breyting í tengslum við samþykkt eða breytingu Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar á ATC-kóða.	
	b) Dýralyf Skilyrði:	IA
	Breyting í tengslum við samþykkt eða breytingu á ATC-dýralyfjaklukkun.	
7.	Skípt er um eða bætt við framleiðslustað að því er varðar allt framleiðsluferli fullunna lyfsins eða hluta þess	
	a) Ytri umbúðir fyrir öll lyfjaform	Skilyrði: 1, 2 (Sjá hér á eftir)
	b) Staður fyrir þökkun í innri umbúðir:	
	1. Föst lyfjaform, s.s. töflur og hylki	Skilyrði: 1, 2, 3, 5
	2. Hálföst eða fljótandi lyfjaform	Skilyrði: 1, 2, 3, 5
	3. Fljótandi lyfjaform (dreifur, fleyti)	Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 5
	c) Öll önnur stig framleiðslunnar en lokasamþykkt lotna	Skilyrði: 1, 2, 4, 5

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund	
8.	Skilyrði: 1. Skoðunarþjónusta eins af aðildarríkjum Evrópska efnahagssvæðisins eða lands, sem gert hefur samning við Evrópusambandið um gagnkvæma viðurkenningu á góðum framleiðsluáttum, skal hafa framkvæmt fullnægjandi skoðun á þremur undanfarið árum. 2. Framleiðslustaðurinn skal hafa tilskilið leyfi (til að framleiða viðkomandi lyfjaform eða lyf). 3. Lyfið er ekki sæft lyf. 4. Fyrir liggur fullgildingaráætlun eða framleiðslan á nýja staðnum hefur verið fullgilt í samræmi við gildandi aðferðarlýsingu og með a.m.k. þremur lotum í framleiðslustærð. 5. Lyfið er ekki líffræðilegt lyf.		
	Breyting á fyrirkomulagi við lokasamþykkt lotna og á prófunum vegna gæðaeftirlits með fullunna lyfinu		
	a) Skipt er um eða bætt við stað þar sem eftirlit með lotum/prófánir á lotum fara fram	Skilyrði: 2, 3, 4 (Sjá hér á eftir)	IA
	b) Skipt er um eða bætt við framleiðanda sem ber ábyrgð á lokasamþykkt lotna		
	1. An eftirlits með lotum/prófána á lotum 2. Með eftirliti með lotum/prófunum á lotum	Skilyrði: 1, 2 Skilyrði: 1, 2, 3, 4	IA IA
9.	Skilyrði: 1. Framleiðandinn, sem ber ábyrgð á lokasamþykkt lotna, skal vera staðsettur á Evrópska efnahagssvæðinu. 2. Staðurinn skal hafa tilskilið leyfi. 3. Lyfið er ekki líffræðilegt lyf. 4. Tekist hefur að yfirfæra aðferðir frá gamla staðnum yfir til þess nýja eða yfir til nýrrar prófunarstofu.		
	Framleiðslustað sleppt (þ.m.t. framleiðslustaður virks efnis, millilyfs eða fullunnins lyfs, þökkunarstaður, framleiðandi, sem ber ábyrgð á lokasamþykkt lotna, og staður þar sem eftirlit með lotum fer fram)		IA
10.	Skilyrði: Engin.		
	Minni háttar breyting á framleiðsluferli virka efnisins		IB
	Skilyrði: 1. Engin breyting á eiginleikum og magni óhreininda eða eðlisefnafræðilegum eiginleikum. 2. Virka efnið er ekki líffræðilegt efni. 3. Aðferð við samtengingu er óbreytt, þ.e. milliefnin eru þau sömu og áður. Þegar um er að ræða náttúruylf skal landfræðilegur uppruni, framleiðsla jurtaefnisins og framleiðsluferlið vera sem fyrr.		

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
11.	Breyting á lotustærð virks efnis eða milliefnis	
a)	Allt að tíðöldun lotustærðar miðað við upprunalegu lotustærðina sem var samþykkt við veitingu markaðsleyfisins	Skilyrði: 1, 2, 3, 4 (Sjá hér á eftir) IA
b)	Minnkun lotustærðar	Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 5 IA
c)	Meira en tíðöldun lotustærðar miðað við upprunalegu lotustærðina sem var samþykkt við veitingu markaðsleyfisins	Skilyrði: 1, 2, 3, 4 IB
Skilyrði:		
<ol style="list-style-type: none"> Breytingar á framleiðsluaðferðum mega aðeins vera þær breytingar sem stækkunin útheimtir, s.s. notkun búnaðar af annarri stærð en áður. Fyrir skulu liggja niðurstöður úr prófunum á a.m.k. tveimur lotum sem eru í samræmi við gæðalýsingarnar og í fyrirhugaðri lotustærð. Virka efnið er ekki liffræðilegt efni. Breytingin hefur ekki áhrif á samanburðarnákvæmni ferlisins. Breytingin er hvorki afleiðing óvæntra atburða, sem eiga sér stað við framleiðsluna, né til komin vegna vandkvæða með stöðugleikann. 		
12.	Breyting á gæðalýsingu virks efnis eða upphafsefnis, milliefnis eða prófefnis sem er notað í framleiðslu virka efnisins	
a)	Strangari viðmiðunarmörk í gæðalýsingu	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir) IA Skilyrði: 2, 3 IB
b)	Nýrri prófunarfæribreytu er bætt við í gæðalýsingu	
1.	virks efnis	Skilyrði: 2, 4, 5 IB
2.	upphafsefnis, milliefnis eða prófefnis sem er notað í framleiðslu virka efnisins	Skilyrði: 2, 4 IB
Skilyrði:		
<ol style="list-style-type: none"> Breytingin er ekki afleiðing af skuldbindingum, sem gengist var undir við eldra mat (t.d. við málsmeðferð vegna umsóknar um markaðsleyfi eða málsmeðferð vegna breytingar af tegund II), um að endurskoða viðmiðunarmörk í gæðalýsingu. Breytingin er ekki afleiðing óvæntra atburða sem eiga sér stað við framleiðsluna. Allar breytingar skulu vera innan gildandi, samþykktra viðmiðunarmarka. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt. Virka efnið er ekki liffræðilegt efni. 		
13.	Breyting á prófunaraðferð fyrir virkt efni eða fyrir upphafsefni, milliefni eða prófefni sem er notað í framleiðsluferli virka efnisins	
a)	Minni háttar breyting á samþykktri prófunaraðferð	Skilyrði: 1, 2, 3, 5 (Sjá hér á eftir) IA
b)	Áðrar breytingar á prófunaraðferð, þ.m.t. að skipta um prófunaraðferð eða bæta prófunaraðferð við	Skilyrði: 2, 3, 4, 5 IB

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
Skilyrði: 1. Efnagreiningaraðferðin skal vera óbreytt (t.d. má lengd súlnunnar eða hitastig breytast en ekki má nota aðra súlutegund eða aðferð); ekki mega greinast ný óhreinindi. 2. Viðeigandi rannsóknir til fullgildingar eða endurfullgildingar hafa farið fram í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur. 3. Niðurstöður úr fullgildingu aðferðar skulu sýna að nýja prófunaraðferðin sé a.m.k. jafngóð þeirri fyrri. 4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt. 5. Virka efnið, upphafsefnið, milliefnið og prófefnið eru ekki líffræðileg efni.		
14.	Breyting að því er varðar framleiðanda virka efnisins eða upphafsefnis, prófefnis eða milliefnis, sem er notað í framleiðslu virka efnisins, án þess að hæfisvottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar liggja fyrir	
	a) Breyting á framleiðslustað þegar samþykkt framleiðanda (skipt er um stað eða bætt við stað)	Skilyrði: 1, 2, 4 (Sjá hér á eftir) IB
	b) Nýr framleiðandi (skipt er um eða bætt við framleiðanda)	Skilyrði: 1, 2, 3, 4 IB
Skilyrði: 1. Gæðalýsingarnar (þ.m.t. vinnslueftirlit og aðferðir við efnagreiningu allra efna), framleiðsluaðferðin (þ.m.t. lotustærð) og einstök stig samtengingaraðferðar eru nákvæmlega eins og áður var samþykkt. 2. Séu notuð efni úr mönnum eða dýrum í vinnsluferlinu skal framleiðandi ekki nota nýja birgja sem meta þarf að því er varðar öryggi með tilliti til veira og að því er varðar samræmi við gildandi leiðbeiningar sem miða að því að draga eftir megni úr hættunni á að smitvaldur heilahrönnun í dýrum berist með lyfjum sem eru ætluð mönnum eða dýrum. 3. Núverandi eða nýr framleiðandi virka efnisins notar ekki lyfjagrunnskjal (Drug Master File). 4. Breytingin varðar ekki lyf sem inniheldur líffræðilega virkt efni.		
15.	Leggja skal fram nýtt eða uppfært hæfisvottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar fyrir virkt efni eða fyrir upphafsefni, prófefni eða milliefni sem er notað í framleiðslu virka efnisins	
	a) Frá framleiðanda sem er með gilt samþykki	Skilyrði: 1, 2, 4 (Sjá hér á eftir) IA
	b) Frá nýjum framleiðanda (skipt er um eða bætt við framleiðanda)	
	1. Sæft efni	Skilyrði: 1, 2, 3, 4 IB
	2. Önnur efni	Skilyrði: 1, 2, 3, 4 IA
	c) Efni í dýralýfi sem nota á í dýrategund sem er móttækileg fyrir smitandi heilahrönnun	Skilyrði: 1, 2, 3, 4 IB
Skilyrði: 1. Gæðalýsingar varðandi lokasamþykkt fullunna lyfsins og geymsluþolsmörkin eru óbreyttar. 2. Óbreyttar viðbótargæðalýsingar (til viðbótar við gæðalýsingar Evrópsku lyfjaskrárinnar) fyrir óhreinindi og sérkröfur viðvikjandi lyfinu (t.d. agnastærðir og fjölbrigðaform), ef við á. 3. Virka efnið verður prófað rétt áður en það er notað ef enginn endurpröfunartími er tilgreindur í hæfisvottorði Evrópsku lyfjaskrárinnar eða ekki liggja fyrir gögn til stuðnings tilteknum endurpröfunartíma. 4. Í framleiðsluferli virka efnisins, upphafsefnisins, prófefnisins og milliefnisins eru ekki notuð efni úr mönnum eða dýrum þar sem meta þarf öryggi með tilliti til veira.		

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
16.	Leggja skal fram nýtt eða uppfært hæfisvottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar, með tilliti til smitandi heilahörnnunar, fyrir virkt efni eða fyrir upphafsefni, prófefni eða milliefni, sem er notað í framleiðslu virka efnisins, fyrir framleiðanda með gilt samþykki og fyrir gildandi, samþykkt framleiðsluferli	
	a) Efni í dýrallyfi sem nota á í dýrategund sem er móttækileg fyrir smitandi heilahörnnun	Skilyrði: engin IB
	b) Önnur efni	Skilyrði: engin IA
17.	Breyting á:	
	a) endurprófunartíma virka efnisins	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir) IB
	b) skilyrði við geymslu virka efnisins	Skilyrði: 1, 2 IB
	Skilyrði:	
	1. Gerðar hafa verið stöðugleikarannsóknir í samræmi við gildandi, samþykka aðferðarlýsingu. Rannsóknirnar verða að sýna að enn er fylgt umsömdum, viðeigandi gæðalýsingum.	
	2. Breytingin er hvorki afleiðing óvæntra atburða, sem eiga sér stað við framleiðsluna, né til komin vegna vandkvæða með stöðugleikann.	
	3. Virka efnið er ekki líffræðilegt efni.	
18.	Hjálparefni er tekið út og annað sambærilegt sett í staðinn	IB
	Skilyrði:	
	1. Hjálparefnið hefur sömu starfrænu eiginleikana og hitt efnið.	
	2. Leysnihraði nýja lyfsins, sem er ákvarðaður með minnst tveimur lotum í tilraunastærð, er sambærilegur við leysnihraða eldra lyfsins (ekki marktækur munur með tilliti til samanburðarhæfis, sbr. II. viðauka leiðbeininga um aðgengi og jafngildi. Ef við á skal líka taka tillit til meginreglnanna í þessum leiðbeiningum um lyf, sem ætluð eru mönnum, þegar um dýrallyf er að ræða). Þegar um er að ræða náttúrulyf og ekki er unnt að prófa leysni þess skal sundrunartími nýja lyfsins vera sambærilegur við sundrunartíma eldra lyfsins.	
	3. Ný hjálparefni mega ekki fela í sér notkun efna úr mönnum eða dýrum þar sem meta þarf öryggi með tilliti til veira. Ef um er að ræða hjálparefni í dýrallyfi fyrir dýrategund sem er móttækileg fyrir smitandi heilahörnnun skal lögbæra yfirvaldið hafa gert áhættumat.	
	4. Breytingin varðar ekki lyf sem inniheldur líffræðilega virkt efni.	
	5. Hafnar hafa verið rannsóknir á stöðugleika, í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur, með a.m.k. tveimur lotum í tilraunastærð eða iðnaðarframleiðslustærð, umsækjandi er með fullnægjandi gögn um stöðugleika, sem ná yfir a.m.k. þrjá mánuði, og trygging hefur verið sett fyrir því að lokið verði við þessar rannsóknir. Niðurstöðurnar verða tafarlaust afhentar lögbærum yfirvöldum ef þær liggja utan eða geta hugsanlega legið utan gæðalýsinganna í lok samþykks geymslutíma (ásamt tillögu um aðgerðir).	
19.	Breyting á gæðalýsingu hjálparefnis	
	a) Strangari viðmiðunarmörk í gæðalýsingu	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir) IA
		Skilyrði: 2, 3 IB
	b) Nýrri prófunarfæribreytu er bætt við í gæðalýsingu	Skilyrði: 2, 4, 5 IB

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
Skilyrði: 1. Breytingin er ekki afleiðing af skuldbindingum sem gengist var undir við eldra mat (t.d. við málsmeðferð vegna umsóknar um markaðsleyfi eða málsmeðferð vegna breytingar af tegund II). 2. Breytingin er ekki afleiðing óvæntra atburða sem eiga sér stað við framleiðsluna. 3. Allar breytingar skulu vera innan gildandi, samþykktar viðmiðunarmarka. 4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt. 5. Breytingin varðar ekki glæðiefni fyrir bóluefni eða líffræðilegt hjálparefni.		
20.	Breyting á prófunaraðferð fyrir hjálparefni a) Minni háttar breyting á samþykktri prófunaraðferð Skilyrði: 1, 2, 3, 5 (Sjá hér á eftir)	IA
	b) Minni háttar breyting á samþykktri prófunaraðferð fyrir líffræðilegt hjálparefni Skilyrði: 1, 2, 3	IB
	c) Aðrar breytingar á prófunaraðferð, þ.m.t. að skipta út samþykktri prófunaraðferð fyrir nýja prófunaraðferð Skilyrði: 2, 3, 4, 5	IB
Skilyrði: 1. Efnagreiningaraðferðin skal vera óbreytt (t.d. má lengd súlnunnar eða hitastig breytast en ekki má nota aðra súlutegund eða aðferð); ekki mega greinast ný óhreinindi. 2. Viðeigandi rannsóknir til fullgildingar eða endurfyllgildingar hafa farið fram í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur. 3. Niðurstöður úr fullgildingu aðferðar skulu sýna að nýja prófunaraðferðin sé a.m.k. jafngöð þeirri fyrri. 4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt. 5. Efnið er ekki líffræðilegt hjálparefni.		
21.	Lagt fram nýtt eða uppfært hæfisvottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar fyrir hjálparefni a) Frá framleiðanda sem er með gilt samþykki Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir)	IA
	b) Frá nýjum framleiðanda (skipt er um eða bætt við framleiðanda) 1. Sæft efni Skilyrði: 1, 2, 3 2. Önnur efni Skilyrði: 1, 2, 3	IB IA
	c) Efni í dýralyfi sem nota á í dýrategund sem er móttækileg fyrir smitandi heilahrömun Skilyrði: 1, 2, 3	IB
Skilyrði: 1. Gæðalýsingar varðandi lokasamþykkt fullunna lyfsins og geymsluþolsmörkin eru óbreyttar. 2. Óbreyttar viðbótargæðalýsingar (til viðbótar við gæðalýsingar Evrópsku lyfjaskrárinnar) fyrir sérkröfður viðvikjandi lyfinu (t.d. agnastærðir og fjölbrigðaform), ef við á. 3. Í framleiðsluferli hjálparefnisins eru ekki notuð efni úr mönnum eða dýrum þar sem meta þarf öryggi með tilliti til veira.		

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
22.	Lagt fram, fyrir hjálparefni, nýtt eða uppfært hæfisvottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar, með tilliti til smitandi heilahrómunar	
a)	Frá framleiðanda með gilt samþykki eða frá nýjum framleiðanda (skipt er um eða bætt við framleiðanda)	Skilyrði: engin IA
b)	Hjálparefni í dýralyfi sem nota á fyrir dýrategund sem er móttækileg fyrir smitandi heilahrómun	Skilyrði: engin IB
23.	Breyting á hjálparefni eða prófefni þannig að í stað þess að það sé fengið úr efni, sem felur í sér hættu á smitandi heilahrómun, sé það fengið úr plöntuefni eða tilbúnu efni	
a)	Hjálparefni eða prófefni sem er notað í framleiðslu líffræðilega virks efnis eða í framleiðslu fullunnins lyfs sem inniheldur líffræðilega virkt efni	Skilyrði: (Sjá hér á eftir) IB
b)	Önnur tilvik	Skilyrði: (Sjá hér á eftir) IA
	Skilyrði:	
	Gæðalýsingar varðandi hjálparefni og lokasamþykkt fullunna lyfsins og geymsluþolsmörkin eru óbreyttar.	
24.	Breyting á samtengingu eða endurheimt hjálparefnis sem ekki er mælt fyrir um í lyfjaskrá (ef því var lýst í málsskjölunum)	IB
	Skilyrði:	
	1. Engar neikvæðar breytingar á gæðalýsingum, engin breyting á eiginleikum og magni óhreininda eða eðlisefnafræðilegum eiginleikum.	
	2. Efnið er ekki líffræðilegt efni.	
25.	Breyting til að gæta samræmis við Evrópsku lyfjaskrána eða lyfjaskrá aðildarríkis	
a)	Breyting á gæðalýsingu eða gæðalýsingum efnis, sem var ekki áður í Evrópsku lyfjaskránni, þannig að það samrýmist Evrópsku lyfjaskránni eða lyfjaskrá aðildarríkis	
1.	Virkt efni	Skilyrði: 1, 2 (Sjá hér á eftir) IB
2.	Hjálparefni	Skilyrði: 1, 2 IB
b)	Breyting til að ná samræmi við uppfærslu á viðeigandi gæðalýsingu efnisins í Evrópsku lyfjaskránni eða lyfjaskrá aðildarríkis	
1.	Virkt efni	Skilyrði: 1, 2 IA
2.	Hjálparefni	Skilyrði: 1, 2 IA
	Skilyrði:	
	1. Breytingin er eingöngu gerð til þess að ná samræmi við lyfjaskrána.	
	2. Óbreyttar gæðalýsingar (til viðbótar við gæðalýsingar lyfjaskrárinnar) fyrir sérkröfur viðvikjandi lyfinu (t.d. agnastærðir og fjölbrigðaform), ef við á.	

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
26.	Breyting á gæðalýsingum fyrir innri umbúðir fullunnins lyfs	
	a) Strangari viðmiðunarmörk í gæðalýsingu	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir) IA
		Skilyrði: 2, 3 IB
	b) Nýrri prófunarfæribreytu bætt við	Skilyrði: 2, 4 IB
	Skilyrði:	
	1. Breytingin er ekki afleiðing af skuldbindingum, sem gengist var undir við eldra mat (t.d. við málsmeðferð vegna umsóknar um markaðsleyfi eða málsmeðferð vegna breytingar af tegund II), um að endurskoða viðmiðunarmörk í gæðalýsingum.	
	2. Breytingin er ekki afleiðing óvæntra atburða sem eiga sér stað við framleiðsluna.	
	3. Allar breytingar skulu vera innan gildandi, samþykktra viðmiðunarmarka.	
	4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt.	
27.	Breyting á prófunaraðferð fyrir innri umbúðir fullunnins lyfs	
	a) Minni háttar breyting á samþykktu prófunaraðferð	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir) IA
	b) Aðrar breytingar á prófunaraðferð, þ.m.t. að skipta um eða bæta prófunaraðferð við	Skilyrði: 2, 3, 4 IB
	Skilyrði:	
	1. Efnagreiningaraðferðin skal vera óbreytt (t.d. má lengd súlnunnar eða hitastig breytast en ekki má nota aðra sülutegund eða aðferð).	
	2. Viðeigandi rannsóknir til fullgildingar eða endurfullgildingar hafa farið fram í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur.	
	3. Niðurstöður úr fullgildingu prófunaraðferðar skulu sýna að nýja prófunaraðferðin sé a.m.k. jafngóð þeirri fyrri.	
	4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt.	
28.	Breyting á einhverjum hluta (innri) umbúðaefnis, sem er ekki í snertingu við fullunnið lyfið (s.s. lit á smellulokum, litakóðahringjum á lykjum, breyting á nálahlíf (annars konar plast notað))	IA
	Skilyrði:	
	Breytingin snertir ekki grundvallarþátt í efni umbúðanna sem hefur áhrif á afhendingu, notkun, öryggi eða stöðugleika fullnna lyfsins.	
29.	Breyting á eigindlegri og/eða megindlegri efnasamsetningu innri umbúða	
	a) Hálfköst og fljótandi lyfjaform	Skilyrði: 1, 2, 3, 4 (Sjá hér á eftir) IB
	b) Öll önnur lyfjaform	Skilyrði: 1, 2, 3, 4 IA
		Skilyrði: 1, 3, 4 IB

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
Skilyrði: 1. Lyfið hvorki liffræðilegt né sæft lyf. 2. Breytingin varðar aðeins sömu umbúðategund og umbúðaefni (t.d. skipt úr einni þynnupakkningu yfir í aðra). 3. Fyrirhugað umbúðaefni verður að vera a.m.k. jafngott og samþykkt efnið með tilliti til viðeigandi eiginleika. 4. Hafnar hafa verið rannsóknir á stöðugleika, í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur, með a.m.k. tveimur lotum í tilraunastærð eða iðnaðarframleiðslustærð og umsækjandi er með gögn um stöðugleika sem ná yfir a.m.k. þrjá mánuði. Trygging hefur verið sett fyrir því að lokið verði við þessar rannsóknir og að niðurstöðurnar verði tafarlaust afhentar lögberum yfirvöldum ef þær liggja utan eða geta hugsanlega legið utan gæðalýsinganna í lok samþykks geymslutíma (ásamt tillögu um aðgerðir).		
30.	Breyting er varðar (skipt er um, bætt við eða hætt viðskiptum við) birgi umbúðahluta eða fylgihluta (sem tilgreint er í málsskjölunum), að undanskildum úðabelgjum fyrir innúðaskammtara a) Viðskiptum hætt við tiltekinn birgi b) Skipt er um eða bætt við birgi Skilyrði:	Skilyrði: 1 (Sjá hér á eftir) Skilyrði: 1, 2, 3, 4 IA IB
31.	Breyting á þeim prófunum eða viðmiðunarmörkum í vinnsluferlinu sem eru notuð við framleiðslu lyfsins a) Strangari viðmiðunarmörk í vinnsluferlinu b) Nýjum prófunum og viðmiðunarmörkum er bætt við Skilyrði:	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir) Skilyrði: 2, 3 Skilyrði: 2, 4 IA IB IB
32.	Breyting á lotustærð fullunna lyfsins a) Allt að tíföldun lotustærðar miðað við upprunalegu lotustærðina sem var samþykkt við veitingu markaðsleyfisins b) Minnkun lotustærðar niður í tíunda hluta upphaflegrar stærðar c) Aðrar aðstæður	Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 5 (Sjá hér á eftir) Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 5, 6 Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 IA IA IB

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
Skilyrði: 1. Breytingin hefur ekki áhrif á samanburðarnákvæmni í framleiðslu vörunnar og/eða einsleitni hennar. 2. Breytingin varðar aðeins stöðluð form lyfja, sem leysast strax upp í munn, og ósæð lyf í fljótandi formi. 3. Breytingar á framleiðsluaðferðum og/eða vinnsluefirliti mega aðeins vera þær breytingar sem breytingin á lotustærð útheimtir, s.s. notkun búnaðar af annarri stærð en áður. 4. Fyrir liggur fullgildingaráætlun eða framleiðslan hefur verið fullgilt í samræmi við gildandi aðferðarlýsingu og með a.m.k. þremur lotum í hinni fyrirhuguðu framleiðslustærð í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur. 5. Breytingin varðar ekki lyf sem inniheldur líffræðilega virkt efni. 6. Breytingin er hvorki afleiðing óvæntra atburða, sem eiga sér stað við framleiðsluna, né til komin vegna vandkvæða með stöðugleikann. 7. Hafnar hafa verið rannsóknir á stöðugleika, í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur, með a.m.k. einni lotu í tilraunastærð eða iðnaðarframleiðslustærð og umsækjandi er með gögn um stöðugleika sem ná yfir a.m.k. þrjú mánuði. Trygging hefur verið sett fyrir því að lokið verði við þessar rannsóknir og að niðurstöðurnar verði tafarlaust afhentar lögbærum yfirvöldum ef þær liggja utan eða geta hugsanlega legið utan gæðalýsinganna í lok samþykks geymslutíma (ásamt tillögu um aðgerðir).		
33.	Minni háttar breyting á framleiðslu virka efnisins Skilyrði: 1. Meginreglan að baki framleiðslunni er óbreytt. 2. Úr nýja vinnsluferlinu verður að koma vara sem er sambærileg eldri vörunni að því er varðar alla þætti í tengslum við gæði, öryggi og verkun. 3. Lyfið inniheldur ekki líffræðilega virkt efni. 4. Verði breyting á sæfingarferlinu skal hún einungis vera til samræmis við staðlaða aðferð lyfjaskrár. 5. Hafnar hafa verið rannsóknir á stöðugleika, í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur, með a.m.k. einni lotu í tilraunastærð eða iðnaðarframleiðslustærð og umsækjandi er með gögn um stöðugleika sem ná yfir a.m.k. þrjú mánuði. Trygging hefur verið sett fyrir því að lokið verði við þessar rannsóknir og að niðurstöðurnar verði tafarlaust afhentar lögbærum yfirvöldum ef þær liggja utan eða geta hugsanlega legið utan gæðalýsinganna í lok samþykks geymslutíma (ásamt tillögu um aðgerðir).	IB
34.	Breyting á kerfinu fyrir litunar- eða bragðefni sem eru notuð í fullunna lyfið a) Dregið úr eða sleppt einu eða fleiri: 1. litunarefnum Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 7 (Sjá hér á eftir) 2. bragðefnum Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 7 b) Aukið við, bætt við eða skipt um eitt eða fleiri: 1. litunarefni Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 2. bragðefni Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 Skilyrði: 1. Virknieiginleikar lyfjaformsins, t.d. leysnitími og leysnihraði, skulu vera óbreyttir. 2. Sérhver minni háttar lagfæring á efnasamsetningu, sem er gerð til að halda heildarþyngd óbreyttri, skal gerð á hjálparefni sem er í meginhluta í efnasamsetningu fullunna lyfsins. 3. Gæðalýsing fullunna lyfsins hefur einungis verið uppfærð með tilliti til útlits, lyktar eða bragðs og, ef við á, með því að fella niður eða bæta við sanngreiningarpröfun.	IA IA IB IB

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund	
<p>4. Hafnar hafa verið rannsóknir á stöðugleika (langtímarannsóknir og rannsóknir sem er hraðað), í samræmi við videigandi viðmiðunarreglur, með a.m.k. tveimur lotum í tilraunastærð eða iðnaðarframleiðslustærð, umsækjandi er með fullnægjandi gögn um stöðugleika, sem ná yfir a.m.k. þrjá mánuði, og trygging hefur verið sett fyrir því að lokið verði við þessar rannsóknir. Niðurstöðurnar verða tafarlaust afhentar lögberum yfirvöldum ef þær liggja utan eða geta hugsanlega legið utan gæðalýsinganna í lok samþykks geymslutíma (ásamt tillögu um aðgerðir). Að auki skal prófa stöðugleika gagnvart ljósi.</p> <p>5. Allir nýir efnisþættir verða að samrýmast videigandi tilskipunum (t.d. tilskipun ráðsins 78/25/EBE (Stjttíð. EB L 229, 15.8.1978, bls. 63), eins og henni var breytt með tilliti til litgjafa, og tilskipun 88/388/EBE um bragðefni).</p> <p>6. Nýir efnisþættir mega ekki innihalda efni úr mönnum eða dýrum sem meta þarf að því er varðar öryggi með tilliti til veira og að því er varðar samræmi við gildandi leiðbeiningar sem miða að því að draga eftir megni úr hættunni á að smitvaldar heilahrönnur í dýrum berist með lyfjum, sem ætluð eru mönnum, og dýralyfjum.</p> <p>7. Undanskilin eru líffræðileg dýralyf til inntöku ef litunar- eða bragðefni eru mikilvæg fyrir markdýrategundina með tilliti til upptöku lyfsins.</p>			
35.	Breyting á þyngd húðunarefnis á töflum eða breyting á þyngd hylkja		
	a) Lyfjaform sem leysast strax upp í munn	Skilyrði: 1, 3, 4 (Sjá hér á eftir)	IA
	b) Sýruþolin lyfjaform, lyf með breytan losunarhraða eða forðalyf	Skilyrði: 1, 2, 3, 4	IB
	Skilyrði:		
	<p>1. Leysnihraði nýja lyfsins, sem er ákvarðaður með minnst tveimur lotum í tilraunastærð, er sambærilegur við leysnihraða eldra lyfsins. Þegar um er að ræða náttúruleg og ekki er unnt að prófa leysni þess skal sundrunartími nýja lyfsins vera sambærilegur við sundrunartíma eldra lyfsins.</p> <p>2. Húðunin hefur ekki afgerandi áhrif á losunina.</p> <p>3. Gæðalýsing fullunna lyfsins hefur aðeins verið uppfærð að því er varðar þyngd og stærð, ef við á.</p> <p>4. Hafnar hafa verið rannsóknir á stöðugleika, í samræmi við videigandi viðmiðunarreglur, með a.m.k. tveimur lotum í tilraunastærð eða iðnaðarframleiðslustærð, umsækjandi er með fullnægjandi gögn um stöðugleika, sem ná yfir a.m.k. þrjá mánuði, og trygging hefur verið sett fyrir því að lokið verði við þessar rannsóknir. Niðurstöðurnar verða tafarlaust afhentar lögberum yfirvöldum ef þær liggja utan eða geta hugsanlega legið utan gæðalýsinganna í lok samþykks geymslutíma (ásamt tillögu um aðgerðir).</p>		
36.	Breyting á lögum eða stærð íláts eða lokunarbúnaðar		
	a) Sæð lyfjaform og líffræðileg lyf	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir)	IB
	b) Önnur lyfjaform	Skilyrði: 1, 2, 3	IA
	Skilyrði:		
	<p>1. Engin breyting á eigindlegri eða megindlegri samsetningu íláts.</p> <p>2. Breytingin snertir ekki grundvallarþátt í efni umbúðanna sem hefur áhrif á afhendingu, notkun, öryggi eða stöðugleika fullunna lyfsins.</p> <p>3. Ef um er að ræða breytingu á kollrúminu eða breytingu á hlutfallinu milli yfirborðs og rúmmáls skulu vera hafnar stöðugleikarannsóknir, í samræmi við videigandi viðmiðunarreglur, með a.m.k. tveimur framleiðslulotum í tilraunastærð (þremur fyrir líffræðileg lyf) eða iðnaðarframleiðslustærð og umsækjandi skal hafa fullnægjandi gögn um stöðugleika sem ná yfir a.m.k. þrjá mánuði (sex mánuði fyrir líffræðileg lyf). Trygging hefur verið sett fyrir því að lokið verði við þessar rannsóknir og að niðurstöðurnar verði tafarlaust afhentar lögberum yfirvöldum ef þær liggja utan eða geta hugsanlega legið utan gæðalýsinganna í lok samþykks geymslutíma (ásamt tillögu um aðgerðir).</p>		

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
37.	Breyting á gæðalýsingu fullnna lyfsins	
a)	Strangari viðmiðunarmörk í gæðalýsingu	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir)
		Skilyrði: 2, 3
b)	Nýrri prófunarfæribreytu bætt við	Skilyrði: 2, 4, 5
	Skilyrði:	
	1. Breytingin er ekki afleiðing af skuldbindingum, sem gengist var undir við eldra mat (t.d. við málsmeðferð vegna umsóknar um markaðsleyfi eða málsmeðferð vegna breytingar af tegund II), um að endurskoða viðmiðunarmörk í gæðalýsingum.	
	2. Breytingin er ekki afleiðing óvæntra atburða sem eiga sér stað við framleiðsluna.	
	3. Allar breytingar skulu vera innan gildandi, samþykktar viðmiðunarmarka.	
	4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt.	
	5. Prófunaraðferðin gildir ekki um líffræðilega virkt efni eða líffræðilegt hjálparefni í lyfinu.	
38.	Breyting á aðferð við prófun fullnna lyfsins	
a)	Minni háttar breyting á samþykktri prófunaraðferð	Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 5 (Sjá hér á eftir)
b)	Minni háttar breyting á samþykktri prófunaraðferð fyrir líffræðilega virkt efni eða líffræðilegt hjálparefni	Skilyrði: 1, 2, 3, 4
c)	Aðrar breytingar á prófunaraðferð, þ.m.t. að skipta um eða bæta prófunaraðferð við	Skilyrði: 2, 3, 4, 5
	Skilyrði:	
	1. Efnagreiningaraðferðin skal vera óbreytt (t.d. má lengd sülunnar eða hitastig breytast en ekki má nota aðra sülutegund eða aðferð).	
	2. Viðeigandi rannsóknir til fullgildingar eða endurfullgildingar hafa farið fram í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur.	
	3. Niðurstöður úr fullgildingu aðferðar skulu sýna að nýja prófunaraðferðin sé a.m.k. jafngóð þeirri fyrri.	
	4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt.	
	5. Prófunaraðferðin gildir ekki um líffræðilega virkt efni eða líffræðilegt hjálparefni í lyfinu.	
39.	Breyting á eða viðbót við greypingu, upphleypingu eða aðrar merkingar (nema deilistrik) á töflum eða prentun á hylki, þ.m.t. að skipta um merkiblek eða bæta nýrri tegund merkibleks við	IA
	Skilyrði:	
	1. Gæðalýsingum varðandi lokasamþykkt fullnna lyfsins og geymsluþolsmörkin hefur ekki verið breytt (nema að því er varðar útlit lyfsins).	
	2. Ný tegund bleks verður að vera í samræmi við viðeigandi lyfjalöggjöf.	

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund	
40.	Breyting á stærð og lögun taflna eða hylkja og endaðarms- eða skeiðarstíla án breytinga á eiginlegri eða meginlegri samsetningu og meðalmassa		
a)	Sýrupolin lyfjaform, lyf með breyttan losunarhraða eða forðalyf og töflur með deilistriki	Skilyrði: 1, 2 (Sjá hér á eftir)	IB
b)	Allar aðrar töflur og hylki og endaðarms- eða skeiðarstílar	Skilyrði: 1, 2	IA
	Skilyrði:		
	1. Leysnihraði nýrrar samsetningar lyfsins er sambærilegur og hjá eldri gerð lyfsins. Þegar um er að ræða náttúruyf og ekki er unnt að prófa leysni þess skal sundrunartími nýja lyfsins vera sambærilegur við sundrunartíma eldra lyfsins.		
	2. Gæðalýsingum varðandi lokasamþykkt lyfsins og geymsluþolsmörkin hefur ekki verið breytt (nema að því er varðar stærðarmál).		
41.	Breyting á pakkningastærð fullnna lyfsins		
a)	Breyting á einingafjölda (t.d. töflum, lykjum o.s.frv.) í pakkningu		
	1. Breytingar innan gildandi, samþykktar marka fyrir pakkningastærðir	Skilyrði: 1, 2 (Sjá hér á eftir)	IA
	2. Breytingar sem ná út fyrir gildandi, samþykkt mörk fyrir pakkningastærðir	Skilyrði: 1, 2	IB
b)	Breyting á þyngd/rúmmáli áfyllinga fjölskammtalyfja sem eru ekki stungu- eða innrennslislyf	Skilyrði: 1, 2	IB
	Skilyrði:		
	1. Nýja pakkningastærðin skal vera í samræmi við skammta og lyfjagjöf og lengd meðferðar samkvæmt samþykktri samantekt á eiginleikum lyfsins.		
	2. Efni í innri umbúðum er það sama og áður.		
42.	Breyting á:		
a)	geymsluþoli fullnna lyfsins		
	1. í söluumbúðum	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir)	IB
	2. eftir opnun	Skilyrði: 1, 2	IB
	3. eftir þynningu eða endurupplausn	Skilyrði: 1, 2	IB
b)	geymsluþoli fullnna lyfsins eða þynnta/enduruppleysta lyfsins	Skilyrði: 1, 2, 4	IB
	Skilyrði:		
	1. Gerðar hafa verið stöðugleikarannsóknir í samræmi við gildandi, samþykktu aðferðarlýsingu. Rannsóknirnar verða að sýna að enn er fylgt umsömdum, viðeigandi gæðalýsingum.		
	2. Breytingin er hvorki afleiðing óvæntra atburða, sem eiga sér stað við framleiðsluna, né til komin vegna vandkvæða með stöðugleikann.		
	3. Geymsluþol er í mesta lagi fimm ár.		
	4. Lyfið er ekki líffræðilegt lyf.		

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
43.	Bætt er við, skipt út eða sleppt mælibúnaði eða búnaði til lyfjagjafar sem er ekki óaðskiljanlegur hluti innri umbúða (að undanskildum úðabelgjum fyrir innúðaskammtara)	
a)	Lyf sem ætluð eru mönnum	
1.	Bætt við eða skipt út	Skilyrði: 1, 2 (Sjá hér á eftir)
2.	Sleppt	Skilyrði: 3
b)	Dýralyf	Skilyrði: 1, 2
Skilyrði:		
1. Fyrirhugaður mælibúnaður verður að gefa nákvæmlega þann skammt viðkomandi lyfs sem tilskilinn er samkvæmt samþykktum skömmtum og lyfjagjöf og skulu niðurstöður úr rannsóknum þar að lútandi liggja fyrir.		
2. Nýi búnaðurinn er samhæður lyfinu.		
3. Enn er hægt að gefa lyfið af nákvæmni.		
44.	Breyting á gæðalýsingu fyrir mælibúnað eða búnað til lyfjagjafar fyrir dýralyf	
a)	Strangari viðmiðunarmörk í gæðalýsingu	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir)
		Skilyrði: 2, 3
b)	Nýrri prófunarfæribreytu bætt við	Skilyrði: 2, 4
Skilyrði:		
1. Breytingin er ekki afleiðing af skuldbindingum, sem gengist var undir við eldra mat (t.d. við málsmeðferð vegna umsóknar um markaðsleyfi eða málsmeðferð vegna breytingar af tegund II), um að endurskoða viðmiðunarmörk í gæðalýsingu.		
2. Breytingin er ekki afleiðing óvæntra atburða sem eiga sér stað við framleiðsluna.		
3. Allar breytingar skulu vera innan gildandi, samþykktar viðmiðunarmarka.		
4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt.		
45.	Breyting á aðferð við prófun mælibúnaðar eða búnaðar til lyfjagjafar fyrir dýralyf	
a)	Minni háttar breyting á samþykktri prófunaraðferð	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir)
b)	Aðrar breytingar á prófunaraðferð, þ.m.t. að skipta út samþykktri prófunaraðferð fyrir nýja prófunaraðferð	Skilyrði: 2, 3, 4
Skilyrði:		
1. Sýnt hefur verið fram á að nýja eða uppfærða prófunaraðferðin sé a.m.k. jafngóð þeirri fyrri.		
2. Viðeigandi rannsóknir til fullgildingar eða endurfullgildingar hafa farið fram í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur.		
3. Niðurstöður úr fullgildingu prófunaraðferðar skulu sýna að nýja prófunaraðferðin sé a.m.k. jafngóð þeirri fyrri.		
4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt.		

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
46.	Breyting á samantekt á eiginleikum lyfs, sem er í meginatriðum eins og lyf sem hefur þegar verið leyft, í kjölfar ákvörðunar framkvæmdastjórnarinnar um málsskot vegna upprunalega lyfsins í samræmi við 30. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða 34. gr. tilskipunar 2001/82/EB	IB
	Skilyrði:	
	1. Fyrirhuguð samantekt á eiginleikum lyfsins er nákvæmlega eins, að því er varðar þá kafla sem um er að ræða, og samantektin sem fylgir sem viðauki við ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar um málsskotsmeðferð fyrir upprunalega lyfið.	
	2. Umsóknin er lögð fram innan 90 daga frá birtingu ákvörðunar framkvæmdastjórnarinnar.	

II. VIÐAUKI

BREYTING Á MARKAÐSLEYFI SEM LEIÐIR TIL UMSÓKNAR UM RÝMKUN EINS OG UM GETUR Í 2. GR.

Litið er á eftirfarandi breytingar sem umsókn um „rýmkun“ eins og um getur í 2. gr.

Samþykki lögbærra yfirvalda þarf fyrir rýmkun eða breytingu á gildandi markaðsleyfi.

Heiti lyfsins verður hið sama í „rýmkaða“ markaðsleyfinu og í gildandi markaðsleyfi fyrir lyfið.

Framkvæmdastjórnin skal semja nákvæmar viðmiðunarreglur, í samráði við aðildarríkin, Lyfjamálastofnunina og hagsmunaaðila, um skjólin sem leggja þarf fram.

Breytingar sem útheimta umsókn um rýmkun1. *Breytingar á virku efni eða efnum:*

- i) virku efni eða efnum er skipt út fyrir salt, estraflókasamband eða afleiðu af öðrum toga (með sama lækningarlega hluta) ef ekki er marktækur munur á eiginleikum sem varða verkun eða öryggi,
- ii) virku efni er skipt út fyrir annað myndbrigði eða blöndu annarra myndbrigða, eða blöndu myndbrigða er skipt út fyrir hreint myndbrigði (t.d. er ein handhverfa sett í stað jafnra blöndu tveggja handhverfa (racemate) ef ekki er marktækur munur á eiginleikum sem varða verkun eða öryggi,
- iii) líffræðilegu efni eða líftæknilegri afurð er skipt út fyrir annað efni með örlítið frábrugðinni sameindabyggingu. Breyting á ferjunni, sem er notuð til að framleiða mótefnavakann/upprunaefnið, þ.m.t. nýtt stofnfrumusafn af öðrum uppruna, ef ekki er marktækur munur á eiginleikum sem varða verkun eða öryggi,
- iv) nýr bindill eða tengiaðferð fyrir geislavirkt lyf,
- v) breyting á útdráttarleysi eða hlutfalli jurtafylls á móti jurtafyllblöndu ef ekki er marktækur munur á eiginleikum sem varða verkun eða öryggi.

2. *Breytingar á styrkleika, lyfjaformi og lyfjagjafarleið:*

- i) breyting á aðgengi,
- ii) breyting á lyfjahvörfum, t.d. breyting á losunarhraða,
- iii) styrkleika eða virkni breytt eða nýjum styrkleika eða virkni bætt við,
- iv) lyfjaformi breytt eða nýju bætt við,
- v) íkomuleið breytt eða nýrri bætt við ⁽¹⁾.

3. *Aðrar breytingar sem varða sérstaklega dýrahyf fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis:* skipt um markdýrategund eða nýrri bætt við.

⁽¹⁾ Þegar um er að ræða stungu- eða innrennslislyf er nauðsynlegt að greina á milli gjafar í slagæð, bláæð, vöðva, undir húð eða annarra íkomuleiða. Þegar alifuglum er gefið bóluferni telst það jafngilt hvort lyfið er gefið með innöndun, inntóku eða í augu (úði).

REGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR (EB) nr. 1085/2003

frá 3. júní 2003

um athugun á breytingum á skilmálum markaðsleyfa fyrir lyfjum sem ætluð eru mönnum og dýralyfjum sem falla undir reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2309/93

(Texti sem varðar EES)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUBANDALAGANNA
HEFUR,

með hliðsjón af stofnsáttmála Evrópubandalagsins,

með hliðsjón af reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2309/93 frá 22. júlí 1993 um málsmeðferð Bandalagsins við veitingu leyfa fyrir lyfjum sem ætluð eru mönnum og dýrum og efirlit með þeim og um stofnun Lyfjamálastofnunar Evrópu ⁽¹⁾, eins og henni var breytt með reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 649/98 ⁽²⁾, einkum 4. mgr. 15. og 4. mgr. 37. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Í ljósi reynslunnar af beitingu reglugerðar framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 542/95 frá 10. mars 1995 um umfjöllun um breytingar á skilmálum markaðsleyfis sem fellur undir gildissvið reglugerðar ráðsins nr. 2309/93 ⁽³⁾, eins og henni var breytt með reglugerð (EB) nr. 1069/98 ⁽⁴⁾, er rétt að einfalda málsmeðferð við breytingu á skilmálum markaðsleyfa.
- 2) Vegna tæknilegrar aðlögunar I. viðauka við tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB um Bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum ⁽⁵⁾ er við hæfi að setja í þessa reglugerð ákvæði um breytingar sem varða blóðvökvagrunnskjö (plasma master file, PMF) og bóluefnisvakagrunnskjö (vaccine antigen master file, VAMF).
- 3) Því ber í sumum tilvikum að aðlaga málsmeðferðina, sem mælt er fyrir um í reglugerð nr. 542/95, án þess þó að víkja frá þeim almennu meginreglum sem málsmeðferðin byggist á.

- 4) Rétt er að kveða á um einfalda og hraða málsmeðferð við tilkynningu til að unnt verði að gera minni háttar breytingar án þess að Lyfjamálastofnun Evrópu (hér á eftir nefnd Lyfjamálastofnunin) hafi metið þær fyrir fram enda hafi breytingarnar ekki áhrif á samþykkt gæði, öryggi eða verkun lyfsins. Þegar um er að ræða minni háttar breytingar af öðrum toga skal þess þó enn krafist að Lyfjamálastofnunin meti skjölin sem lögð eru fram.
- 5) Flokka skal ólíkar tegundir minni háttar breytinga til að unnt sé að ákvarða hvaða málsmeðferð skuli fylgt hverju sinni. Einkum er nauðsynlegt að skilgreina nákvæmlega þær minni háttar breytingar þar sem ekki er þörf á fyrirframmati.
- 6) Nauðsynlegt er að skilgreina nánar hvað felst í „rýmku“ markaðsleyfis þótt enn skuli vera unnt að leggja fram sérstaka, fulla umsókn um markaðsleyfi fyrir lyfi, sem hefur þegar verið leyft, en undir öðru nafni og með annarri samantekt á eiginleikum þess.
- 7) Rétt er að heimila Lyfjamálastofnuninni að stytta matstímann ef brýnt þykir eða lengja hann þegar um er að ræða meiri háttar breytingu sem kallar á aðrar mikilvægar breytingar.
- 8) Nauðsynlegt er að einfalda stjórnáskilgæðisferð fyrir minni háttar breytingar, er varða uppfærslu markaðsleyfa, með því að heimila framkvæmdastjórninni að safna þessum uppfærslum saman og afgreiða þær á sex mánaða fresti með einni ákvörðun.
- 9) Gera skal skýra grein fyrir frestinum til að ljúka málsmeðferðinni sem beita skal þegar framkvæmdastjórnin setur aðkallandi takmarkanir af öryggisástæðum.

⁽¹⁾ Stjótið. EB L 214, 24. 8.1993, bls. 1.⁽²⁾ Stjótið. EB L 88, 24.3.1998, bls. 7.⁽³⁾ Stjótið. EB L 55, 11.3.1995, bls. 15.⁽⁴⁾ Stjótið. EB L 153, 27.5.1998, bls. 11.⁽⁵⁾ Stjótið. EB L 311, 28.11.2001, bls. 67.

- 10) Gera skal skýrari grein fyrir því hvernig endurskoðun á merkingum, fylgiseðlum eða samantektum á eiginleikum lyfs skuli fara fram. Í þessari reglugerð er þó ekki mælt fyrir um málsmeðferð fyrir breytingar á merkingum eða fylgiseðlum nema breytingarnar stafi af breytingu á samantektinni á eiginleikum lyfsins.
- 11) Til glöggvunar er rétt að ný reglugerð komi í stað reglugerðar (EB) nr. 542/95.
- 12) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari reglugerð, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um lyf, sem ætluð eru mönnum, og fastanefndarinnar um dýralyf.

SAMBÝKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

1. gr.

Viðfangsefni

1. Í þessari reglugerð er mælt fyrir um málsmeðferð við athugun á umsóknum um breytingar á skilmálum markaðsleyfa sem eru veitt í samræmi við reglugerð (EBE) nr. 2309/93.

2. Þessi reglugerð tekur einnig til athugunar á umsóknum um breytingar á skilmálum blóðvökvagrunnskjala og bóluæfnisvakagrunnskjala eins og þau eru skilgreind í I. viðauka við tilskipun 2001/83/EB.

2. gr.

Gildissvið

Þessi reglugerð gildir ekki um:

- a) rýmkun markaðsleyfa sem uppfylla skilyrðin í II. viðauka við þessa reglugerð,
- b) framsal markaðsleyfis til nýs handhafa,
- c) breytingu á hámarksgildi lyfjaleifa eins og það er skilgreint í b-lið 1. mgr. 1. gr. reglugerðar ráðsins (EBE) nr. 2377/90 ⁽¹⁾.

Meta skal rýmkun, sem um getur í a-lið fyrstu málsgreinar, í samræmi við málsmeðferð skv. 6.–10. gr. reglugerðar (EBE) nr. 2309/93 fyrir lyf, sem ætluð eru mönnum, og skv. 28.–32. gr. reglugerðar (EBE) nr. 2309/93 fyrir dýralyf.

3. gr.

Skilgreiningar

Í þessari reglugerð er merking eftirfarandi hugtaka sem hér segir:

1. „breyting á skilmálum markaðsleyfis“: breyting á efni skjalanna, sem um getur í 1. og 2. mgr. 6. gr. eða 1. og 2. mgr. 28. gr. reglugerðar (EBE) nr. 2309/93, eins og þau voru þegar ákvörðun var tekin um veitingu markaðsleyfis í samræmi við 10. eða 32. gr. þeirrar reglugerðar eða eftir samþykki á fyrri breytingum, ef um þær er að ræða,
2. „minni háttar breyting“ af tegund IA eða tegund IB: breyting sem er skráð í I. viðauka og uppfyllir skilyrðin sem tilgreind eru þar,
3. „meiri háttar breyting“ af tegund II: breyting sem getur ekki talist minni háttar breyting eða rýmkun á markaðsleyfi,
4. „aðkallandi takmörkun af öryggisástandum“: tímabundin breyting, vegna nýrra upplýsinga er skipta máli fyrir örugga notkun lyfsins, á upplýsingum um lyfið sem varða einkum eitt eða fleiri eftirfarandi atriða í samantektinni á eiginleikum lyfsins: ábendingar, skammta og lyfjagjöf, frábendingar, varnaðarorð, markdýrategundir eða útskilnaðartíma.

4. gr.

Málsmeðferð við tilkynningu um minni háttar breytingu af tegund IA

1. Þegar um er að ræða minni háttar breytingar af tegund IA skal handhafi markaðsleyfis (hér á eftir nefndur handhafi) senda Lyfjamálastofnuninni tilkynningu ásamt:

- a) öllum nauðsynlegum skjölum, þ.m.t. þau skjöl sem breytt hefur verið vegna breytingarinnar,
- b) viðeigandi þóknun sem kveðið er á um í reglugerð ráðsins (EB) nr. 297/95 ⁽²⁾.

2. Tilkynning skal aðeins varða eina breytingu af tegund IA. Ef gera á fleiri breytingar af tegund IA á skilmálum eins markaðsleyfis skal leggja inn sérstaka tilkynningu fyrir hverja breytingu af tegund IA sem sótt er um leyfi fyrir. Í öllum slíkum tilkynningum skal einnig vísa til hinna tilkynninganna.

3. Hafi breyting af tegund IA á markaðsleyfi í för með sér fylgibreytingar af tegund IA má gera þá undantekningu frá 2. mgr. að ein tilkynning taki til allra slíkra fylgibreytinga. Í þessari einu tilkynningu skal vera lýsing á sambandinu milli þessara fylgibreytinga af tegund IA.

4. Ef breyting útheimtir endurskoðun á samantektinni á eiginleikum lyfsins, merkingum og fylgiseðli telst sú endurskoðun hluti af breytingunni.

⁽¹⁾ Sjtið. EB L 224, 18.8.1990, bls. 1.

⁽²⁾ Sjtið. EB L 35, 15.2.1995, bls. 1.

5. Uppfylli tilkynningin kröfurnar í 1.–4.mgr. skal Lyfjamálastofnunin staðfesta, innan 14 daga frá viðtöku tilkynningarinnar, að hún sé gild og tilkynna það handhafa.

Lyfjamálastofnunin skal birta breyttu skjölin, sem um getur í 1. mgr. 3. gr., eftir því sem við á.

Framkvæmdastjórnin skal, ef þörf krefur og samkvæmt tillögu sem Lyfjamálastofnunin undirbýr, uppfæra markaðsleyfið, sem veitt var skv. 10. eða 32. gr. reglugerðar (EBE) 2309/93, á sex mánaða fresti.

Framkvæmdastjórnin skal tilkynna handhafa um uppfærða markaðsleyfið.

Lyfjaskrá Bandalagsins, sem kveðið er á um í 12. og 34. gr. reglugerðar (EBE) nr. 2309/93, skal uppfærð eftir þörfum.

5. gr.

Málsmeðferð við tilkynningu um minni háttar breytingu af tegund IB

1. Þegar um er að ræða minni háttar breytingar af tegund IB skal handhafi senda Lyfjamálastofnuninni tilkynningu ásamt:

a) öllum nauðsynlegum skjölum sem sanna að skilyrðin fyrir umbeðinni breytingu, sem sett voru í I. viðauka, hafa verið uppfyllt, þ.m.t. öll skjöl sem breytt hefur verið vegna breytingarinnar,

b) viðeigandi þóknun sem kveðið er á um í reglugerð ráðsins (EB) nr. 297/95.

2. Tilkynning skal aðeins varða eina breytingu af tegund IB. Ef gera á fleiri breytingar af tegund IB á einu markaðsleyfi skal leggja inn sérstaka tilkynningu fyrir hverja breytingu af tegund IB sem sótt er um leyfi fyrir. Í öllum slíkum tilkynningum skal einnig vísa til hinna tilkynninganna.

3. Hafi breyting af tegund IB á markaðsleyfi í för með sér fylgibreytingar af tegund IA eða tegund IB má gera þá undantekningu frá 2. mgr. að ein tilkynning af tegund IB taki til allra slíkra fylgibreytinga. Í þessari einu umsókn skal vera lýsing á sambandinu milli þessara fylgibreytinga af tegund I.

4. Ef breyting útheimtir endurskoðun á samantekt á eiginleikum lyfsins, merkingum og fylgiseðli telst sú endurskoðun hluti af breytingunni.

5. Uppfylli tilkynningin kröfurnar í 1.–4. mgr. skal Lyfjamálastofnunin staðfesta viðtöku gildrar tilkynningar og hefja málsmeðferð skv. 6.–10. mgr.

6. Hafi Lyfjamálastofnunin ekki sent handhafa álit sitt, sem kveðið er á um í 8. mgr., innan 30 daga frá því að viðtaka gildrar tilkynningar var staðfest skal litið svo á að Lyfjamálastofnunin hafi samþykkt breytinguna sem sótt var um.

Lyfjamálastofnunin skal tilkynna handhafa þetta.

Lyfjamálastofnunin skal birta breyttu skjölin, sem um getur í 1. mgr. 3. gr., eftir því sem við á.

7. Framkvæmdastjórnin skal, ef þörf krefur og samkvæmt tillögu sem Lyfjamálastofnunin undirbýr, uppfæra markaðsleyfið, sem veitt var skv. 10. eða 32. gr. reglugerðar (EBE) 2309/93, á sex mánaða fresti.

Framkvæmdastjórnin skal tilkynna handhafa um uppfærða markaðsleyfið.

Lyfjaskrá Bandalagsins, sem kveðið er á um í 12. og 34. gr. reglugerðar (EBE) nr. 2309/93, skal uppfærð eftir þörfum.

8. Ef það er álit Lyfjamálastofnunarinnar að ekki sé hægt að taka tilkynninguna gilda skal yfirvaldið tilkynna það handhafanum, sem sendi inn tilkynninguna, og tilgreina ástæðurnar sem álitíð byggist á.

9. Innan 30 daga frá viðtöku álitsins, sem um getur í 8. mgr., er handhafa heimilt að breyta tilkynningunni þannig að tekið sé tilhlýðilegt tillit til ástæðnanna sem voru tilgreindar í álitinu. Í því tilviki gilda ákvæði 6. og 7. mgr. um breyttu tilkynninguna.

10. Ef handhafi breytir ekki tilkynningunni skal litið svo á að tilkynningunni hafi verið hafnað. Lyfjamálastofnunin skal tilkynna handhafa þetta.

6. gr.

Málsmeðferð við samþykki meiri háttar breytinga af tegund II

1. Þegar um er að ræða meiri háttar breytingar af tegund II skal handhafi senda Lyfjamálastofnuninni umsókn ásamt:

a) viðeigandi upplýsingum og fylgiskjölum sem um getur í 1. mgr. 3. gr.,

b) gögnum til stuðnings breytingunni sem sótt er um,

c) öllum skjölum sem breytt hefur verið vegna breytingarinnar,

- d) viðbótum við eða uppfærslum á fyrirleggjandi sérfræðingaskýrslum, yfirlitum eða samantektum þar sem tekið er tillit til breytingarinnar sem sótt er um,
- e) viðeigandi þóknun sem kveðið er á um í reglugerð ráðsins (EB) nr. 297/95.

2. Umsókn skal aðeins varða eina breytingu af tegund II. Ef gera á fleiri breytingar af tegund II á einu markaðsleyfi skal leggja inn sérstaka umsókn fyrir hverja breytingu af tegund II sem sótt er um leyfi fyrir. Í öllum slíkum umsóknum skal einnig vísa til hinna umsóknanna.

3. Hafi breyting af tegund II í för með sér fylgibreytingar má gera þá undantekningu frá 2. mgr. að ein umsókn taki til allra slíkra fylgibreytinga. Í þessari einu umsókn skal vera lýsing á sambandinu milli þessara fylgibreytinga.

4. Ef breyting útheimtir endurskoðun á samantekt á eiginleikum lyfsins, merkingum og fylgiseðli telst sú endurskoðun hluti af breytingunni.

5. Uppfylli umsóknin kröfurnar í 1.–4. mgr. skal Lyfjamálastofnunin staðfesta viðtöku gildrar umsóknar og hefja málsmeðferð skv. 6.–11. mgr.

6. Þar til bær nefnd Lyfjamálastofnunarinnar skal skila álitu sínu innan 60 daga frá því að málsmeðferð hefst.

Hægt er að stytta þennan frest ef málið er brýnt, einkum ef málið varðar öryggi.

Hægt er að lengja þennan frest í 90 daga ef um er að ræða breytingar þar sem ábendingum er breytt eða bætt er við þær.

Þessi frestur er lengdur í 90 daga ef um er að ræða breytingar þar sem breytt er um eða bætt við marktegund dýra sem gefa ekki af sér afurðir til manneldis.

7. Þar til bæra nefndin getur, innan frests skv. 6. mgr., sent handhafa beiðni um viðbótarupplýsingar innan tímamarka sem sama nefnd setur. Málsmeðferðin skal stöðvuð tímabundið þar til viðbótarupplýsingarnar hafa verið veittar. Í því tilvikum er heimilt að framlengja fresti skv. 6. mgr. um tíma sem þessi nefnd ákveður.

8. Ef þar til bæra nefndin skilar álitu skal Lyfjamálastofnunin tilkynna handhafa markaðsleyfisins og framkvæmdastjórninni það þegar í stað og senda framkvæmdastjórninni, eftir því sem við á, breytingarnar, sem gera skal á skilmálum markaðsleyfisins, ásamt skjölunum sem mælt er fyrir um í 3. mgr. 9. gr. og 3. mgr. 31. gr. í reglugerð (EBE) nr. 2309/93.

9. Ákvæði 1. og 2. mgr. 9. gr. eða 1. og 2. mgr. 31. gr. í reglugerð (EBE) nr. 2309/93 skulu gilda um álitu sem þar til bæra nefndin samþykkti.

10. Framkvæmdastjórnin skal, ef þörf krefur og samkvæmt tillögu sem Lyfjamálastofnunin undirbýr, breyta markaðsleyfinu, sem veitt var skv. 10. eða 32. gr. reglugerðar (EBE) 2309/93. Ákvörðunum um breytingar viðvíkjandi öryggismálum skal hrint í framkvæmd innan frests sem framkvæmdastjórnin og handhafi koma sér saman um.

Framkvæmdastjórnin skal tilkynna handhafa um breytta markaðsleyfið.

11. Lyfjaskrá Bandalagsins, sem kveðið er á um í 12. og 34. gr. reglugerðar (EBE) nr. 2309/93, skal uppfærð eftir þörfum.

7. gr.

Inflúensubóluefni fyrir menn

1. Þegar um er að ræða breytingar á skilmálum markaðsleyfa fyrir inflúensubóluefnum fyrir menn gildir málsmeðferð skv. 2.–6. mgr.

2. Innan 45 daga frá viðtöku gildrar umsóknar skal Lyfjamálastofnunin skila álitu, á grundvelli matsskýrslu, um gæðaskjölun sem um getur í 3. einingu í I. viðauka við tilskipun 2001/83/EB.

3. Lyfjamálastofnunin getur óskað eftir viðbótarupplýsingum frá handhafa innan frests sem mælt er fyrir um í 2. mgr.

4. Lyfjamálastofnunin skal þegar í stað senda álit sitt til framkvæmdastjórnarinnar.

Framkvæmdastjórnin skal samþykka ákvörðun um uppfærslu markaðsleyfisins sem var veitt skv. 10. gr. reglugerðar (EBE) nr. 2309/93.

Ákvörðunin skal koma til framkvæmda, að því tilskildu að lokaálit Lyfjamálastofnunarinnar, sem kveðið er á um í 5. mgr., sé jákvætt.

Framkvæmdastjórnin skal tilkynna handhafa um uppfærða markaðsleyfið.

5. Handhafi skal senda Lyfjamálastofnuninni klínísku gögnin og, þar sem við á, þau gögn, sem varða stöðugleika lyfsins, eigi síðar en 12 dögum eftir lok frestsins sem mælt er fyrir um í 2. mgr.

Lyfjamálastofnunin skal leggja mat á þessi gögn og skila lokaálitni innan 10 daga frá viðtöku gagnanna sem um getur í fyrsta undirlíð. Lyfjamálastofnunin sendir lokaálitnið til framkvæmdastjórnarinnar og handhafa markaðsleyfisins innan þriggja næstu daga.

6. Lyfjaskrá Bandalagsins, sem kveðið er á um í 12. gr. reglugerðar (EBE) nr. 2309/93, skal uppfærð eftir þörfum.

8. gr.

Sjúkdómsfaraldur hjá mönnum

Ef inflúensufaraldur geisar og Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin eða Bandalagið, innan ramma ákvörðunar Evrópuþingsins og ráðsins nr. 2119/98/EB ⁽¹⁾, hefur staðfest á tilhlýðilegan hátt að svo sé er framkvæmdastjórninni heimilt, í sérstökum undantekningartilvikum og tímabundið, að líta svo á að breyting á skilmálum markaðsleyfis fyrir inflúensubóluefni fyrir menn teljist samþykkt eftir að umsókn hefur borist en fyrir lok málsmeðferðarinnar sem mælt er fyrir um í 7. gr. Þó er heimilt að leggja fram klínísk fullnaðargögn um öryggi og verkun við þessa málsmeðferð.

Ef um er að ræða útbreiddan faraldur annarra sjúkdóma en inflúensu má beita fyrstu málsgrein og 7. gr. að breyttu breytanda.

9. gr.

Aðkallandi takmarkanir af öryggisástæðum

1. Ef handhafinn setur aðkallandi takmarkanir af öryggisástæðum vegna hættu sem stöðjar að heilbrigði manna eða dýra skal hann þegar í stað tilkynna það Lyfjamálastofnuninni. Hafi Lyfjamálastofnunin ekki borið upp nein andmæli innan 24 klukkustunda frá viðtöku þessara upplýsinga teljast hinar aðkallandi takmarkanir samþykktar.

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

Gjört í Brussel 3. júní 2003.

Aðkallandi takmarkanir af öryggisástæðum skulu koma til framkvæmda innan frests sem samið er um við Lyfjamálastofnunina.

Umsókn um breytingu, sem endurspeglar aðkallandi takmarkanir af öryggisástæðum, skal helst lögð strax, og aldrei síðar en 15 dögum eftir að þessar aðkallandi takmarkanir af öryggisástæðum koma til framkvæmda, fyrir Lyfjamálastofnunina til umfjöllunar samkvæmt málsmeðferðinni í 6. gr.

2. Ef framkvæmdastjórnin setur handhafanum aðkallandi takmarkanir af öryggisástæðum er honum skylt að leggja fram umsókn um breytingu þar sem tillit er tekið til þeirra takmarkana sem framkvæmdastjórnin setti af öryggisástæðum.

Aðkallandi takmörkun af öryggisástæðum skal koma til framkvæmda innan frests sem samið er um við Lyfjamálastofnunina.

Umsókn um breytingu, sem endurspeglar aðkallandi takmarkanir af öryggisástæðum, ásamt viðeigandi skjölum til stuðnings breytingunni, skal helst lögð strax, og aldrei síðar en 15 dögum eftir að þessi aðkallandi takmörkun af öryggisástæðum kemur til framkvæmda, fyrir Lyfjamálastofnunina til umfjöllunar samkvæmt málsmeðferðinni í 6. gr.

Fyrsta og önnur undirgrein hafa ekki áhrif á 18. og 40. gr. reglugerðar (EBE) nr. 2309/93.

10. gr.

Niðurfelling

Reglugerð (EB) nr. 542/95 er hér með felld úr gildi.

Líta ber á tilvísanir í niðurfelldu reglugerðina sem tilvísanir í þessa reglugerð.

11. gr.

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

Hún gildir frá 1. október 2003. Að því er varðar umfjöllun um umsóknir um breytingar á skilmálum blóðvökvagrunnskjala og bóluefnisvakagrunnskjala gildir þessi reglugerð frá og með gildistökudegi tilskipunar framkvæmdastjórnarinnar um breytingu á I. viðauka við tilskipun 2001/83/EB.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

Erkki LIKANEN

framkvæmdastjóri.

⁽¹⁾ Stjótið. EB L 268, 3.10.1998, bls. 1.

I. VIÐAUKI

SKRÁ YFIR OG SKILYRÐI FYRIR MINNI HÁTTAR BREYTINGUM (AF TEGUND IA OG IB) Á MARKAÐSLEYFI EINS OG UM GETUR Í 3.-5. GR.

Inngangsorð

Breytingarnar eru númeraðar og undirflokkar tilgreindir með bókstöfum og númerum með minni leturgerð. Skilyrðin fyrir að tiltekin breyting falli annaðhvort undir málsmeðferð fyrir tegund IA eða IB eru tilgreind fyrir hvern undirflokk og talin upp undir hverri breytingu.

Til að öllum öðrum breytingum séu einnig gerð skil skal skila inn umsóknnum á sama tíma fyrir allar fylgibreytingar eða samhlíða breytingar sem geta tengst breytingunni, sem sótt er um, og lýsa sambandinu milli þessara breytinga skilmerkilega.

Ef um er að ræða tilkynningar sem innihalda hæfisvottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar og breytingin varðar málskjölin sem leggja þurftu fram til að fá það vottorð skulu skjölin, sem krafist er fyrir viðkomandi breytingu, afhent aðalskrifstofu Evrópsku lyfjaskrárinnar. Ef vottorðið er endurskoðað í framhaldi af mati á þessari breytingu verður að uppfæra öll markaðsleyfi þessu viðkomandi. Í mörgum tilvikum er hægt að gera þetta með tilkynningu af tegundinni IA.

Liffræðilegt lyf er lyf þar sem virka efnið er liffræðilegt efni. Liffræðilegt efni er efni sem er unnið eða dregið út úr liffræðilegu hráefni og til að lýsa eiginleikum þess og ákvarða gæði þess þarf í senn eðlisfræðilegar, efnafræðilegar og liffræðilegar prófanir, svo og vitneskju um framleiðsluferlið og eftirlit með því.

Eftirfarandi telst því til liffræðilegra lyfja: ónæmislyf og lyf, sem unnin eru úr blóði eða blóðvökva manna, samkvæmt skilgreiningum, í sömu röð, í 4. og 10. mgr. 1. gr. tilskipunar 2001/83/EB, ónæmislyf fyrir dýr samkvæmt skilgreiningu í 7. mgr. 1. gr. tilskipunar 2001/82/EB, lyf, sem falla undir gildissvið A-hluta viðaukans við reglugerð (EBE) nr. 2309/93, og lyf fyrir meðferðarnýjungar samkvæmt skilgreiningu í IV. hluta I. viðauka við tilskipun 2001/83/EB.

Gera má breytingu á framleiðsluferli efnisþáttar, sem er ekki prótín, sem rekja má til þess að síðar er skotið inn líftæknilegu vinnsluþrepi, í samræmi við ákvæði um breytingar af tegund I, nr. 15 eða 21, eftir því sem við á. Þessi sérstaka breyting er með fyrirvara um aðrar breytingar sem taldar eru upp í þessum viðauka og geta gilt í þessu sérstaka samhengi. Ef bætt er í lyf efnisþætti sem er ekki prótín en er fenginn með líftæknilegu vinnsluferli sem er skráð í A-hluta viðaukans við reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2309/93 fellur það undir gildissvið þeirrar reglugerðar. Fara verður að löggjöf Bandalagsins sem gildir um sérstaka vöruflokka ⁽¹⁾.

Ekki þarf að tilkynna lögbærum yfirlöndum um uppfærslu á gæðalýsingu efnis í Evrópsku lyfjaskránni eða í lyfjaskrá aðildarríkis ef samræmi við uppfærðu gæðalýsinguna er komið á innan sex mánaða frá útgáfu hennar og vísað er til „gildandi útgáfu“ í fylgigögnnum með lyfinu sem veitt var markaðsleyfi fyrir.

Að því er þetta skjal varðar hefur hugtakið prófunaraðferð sömu merkingu og hugtakið efnagreiningaraðferð og hugtakið viðmiðunarmörk sömu merkingu og hugtakið samþykktarviðmiðanir.

Framkvæmdastjórnin skal semja nákvæmar viðmiðunarreglur, í samráði við aðildarríkin, Lyfjamálastofnunina og hagsmunaaðila, um skjölin sem leggja þarf fram.

⁽¹⁾ Ekki þarf að tilkynna það sem breytingu á skilmálum markaðsleyfisins þegar um er að ræða matvæli og innihaldsefni matvæla, sem samrýmast reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 258/97 (Stjtið. EB L 43, 14.2.1997, bls. 1), litarefni til nota í matvælum, sem falla undir gildissvið tilskipunar ráðsins 94/36/EB (Stjtið. EB L 237, 10.9.1994, bls. 13), aukefni í matvælum, sem falla undir gildissvið tilskipunar ráðsins 88/388/EBE (Stjtið. EB L 184, 15.7.1988, bls. 61), útdráttarleysa í skilningi tilskipunar ráðsins 88/344/EBE (Stjtið. EB L 157, 24.6.1988, bls. 28), eins og henni var síðast breytt með tilskipun 92/115/EBE (Stjtið. EB L 409, 31.12.1992, bls. 31), og matvæli og innihaldsefni í matvælum sem eru fengin með líftæknilegu vinnsluþrepi sem er skotið inn í framleiðsluferlið.

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
1.	Breyting á heiti og/eða pósthafi handhafa markaðsleyfis Skilyrði: Sami lögaðili og áður skal vera handhafi markaðsleyfisins.	IA
2.	Breyting á heiti lyfsins Skilyrði: 1. Ekki má vera hætta á ruglingi við heiti fyrirbyggjandi lyfja eða alþjóðleg samheiti (INN-heiti). 2. Lyfjamálastofnunin skal hafa lokið athugun sinni á því hvort aðildarríkin geti viðurkennt nýja nafnið áður en umsókn um breytingu er lögð fram. 3. Breytingin felst ekki í því að bætt sé við nafni.	IB
3.	Breyting á heiti virka efnisins Skilyrði: Virka efnið skal vera það sama og áður.	IA
4.	Breyting á heiti og/eða pósthafi framleiðanda virka efnisins án þess að hæfsvottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar liggja fyrir Skilyrði: Framleiðslustaðurinn skal áfram vera hinn sami.	IA
5.	Breyting á nafni og/eða pósthafi framleiðanda fullanna lyfsins Skilyrði: Framleiðslustaðurinn skal áfram vera hinn sami.	IA
6.	Breyting á ATC-kóða a) Lyf sem ætluð eru mönnum Skilyrði: Breyting í tengslum við samþykkt eða breytingu Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar á ATC-kóða. b) Dýralyf Skilyrði: Breyting í tengslum við samþykkt eða breytingu á ATC-dýralyfjaflokkun.	IA
7.	Skípt er um eða bætt við framleiðslustað að því er varðar allt framleiðsluferli fullanna lyfsins eða hluta þess a) Ytri umbúðir fyrir öll lyfjaform Skilyrði: 1, 2. (Sjá hér á eftir) b) Staður fyrir þökkun í innri umbúðir: 1. Föst lyfjaform, s.s. töflur og hylki Skilyrði: 1, 2, 3, 5 2. Hálföst eða fljótandi lyfjaform Skilyrði: 1, 2, 3, 5 3. Fljótandi lyfjaform (dreifur, fleyti) Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 5 c) Öll önnur stig framleiðslunnar en lokasamþykkt lotna Skilyrði: 1, 2, 4, 5	IA IA IA IB IB IB

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund												
8.	<p>Skilyrði:</p> <ol style="list-style-type: none"> Skoðunarþjónusta eins af aðildarríkjum Evrópska efnahagssvæðisins eða lands, sem gert hefur samning við Evrópusambandið um gagnkvæma viðurkenningu á góðum framleiðsluháttum, skal hafa framkvæmt fullnægjandi skoðun á þremur undanfarandi árum. Framleiðslustaðurinn skal hafa tilskilið leyfi (til að framleiða viðkomandi lyfjaform eða lyf). Lyfið er ekki sæft lyf. Fyrir liggur fullgildingaráætlun eða framleiðslan á nýja staðnum hefur verið fullgilt í samræmi við gildandi aðferðarlýsingu og með a.m.k. þremur lotum í framleiðslustærð. Lyfið er ekki líffræðilegt lyf. <p>Breyting á fyrirkomulagi við lokasamþykkt lotna og á prófunum vegna gæðaeftirlits með fullunna lyfinu</p> <table border="1"> <tr> <td>a) Skipt er um eða bætt við stað þar sem eftirlit með lotum/prófánir á lotum fara fram</td> <td>Skilyrði: 2, 3, 4 (Sjá hér á eftir)</td> <td>IA</td> </tr> <tr> <td>b) Skipt er um eða bætt við framleiðanda sem ber ábyrgð á lokasamþykkt lotna</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>1. An eftirlits með lotum/prófana á lotum</td> <td>Skilyrði: 1, 2</td> <td>IA</td> </tr> <tr> <td>2. Með eftirliti með lotum/prófunum á lotum</td> <td>Skilyrði: 1, 2, 3, 4</td> <td>IA</td> </tr> </table>	a) Skipt er um eða bætt við stað þar sem eftirlit með lotum/prófánir á lotum fara fram	Skilyrði: 2, 3, 4 (Sjá hér á eftir)	IA	b) Skipt er um eða bætt við framleiðanda sem ber ábyrgð á lokasamþykkt lotna			1. An eftirlits með lotum/prófana á lotum	Skilyrði: 1, 2	IA	2. Með eftirliti með lotum/prófunum á lotum	Skilyrði: 1, 2, 3, 4	IA	
a) Skipt er um eða bætt við stað þar sem eftirlit með lotum/prófánir á lotum fara fram	Skilyrði: 2, 3, 4 (Sjá hér á eftir)	IA												
b) Skipt er um eða bætt við framleiðanda sem ber ábyrgð á lokasamþykkt lotna														
1. An eftirlits með lotum/prófana á lotum	Skilyrði: 1, 2	IA												
2. Með eftirliti með lotum/prófunum á lotum	Skilyrði: 1, 2, 3, 4	IA												
9.	<p>Skilyrði:</p> <ol style="list-style-type: none"> Framleiðandinn, sem ber ábyrgð á lokasamþykkt lotna, skal vera staðsettur á Evrópska efnahagssvæðinu. Staðurinn skal hafa tilskilið leyfi. Lyfið er ekki líffræðilegt lyf. Tekist hefur að yfirfæra aðferðir frá gamla staðnum yfir til þess nýja eða yfir til nýrrar prófunarstofu. <p>Framleiðslustað sleppt (þ.m.t. framleiðslustaður virks efnis, millilyfs eða fullunnins lyfs, þökkunarstaður, framleiðandi, sem ber ábyrgð á lokasamþykkt lotna, og staður þar sem eftirlit með lotum fer fram)</p>	IA												
10.	<p>Engin</p> <p>Minni háttar breyting á framleiðsluferli virka efnisins</p> <p>Skilyrði:</p> <ol style="list-style-type: none"> Engin breyting á eiginleikum og magni óhreininda eða eðlisefnafræðilegum eiginleikum. Virka efnið er ekki líffræðilegt efni. Aðferð við samtengingu er óbreytt, þ.e. milliefnin eru þau sömu og áður. Þegar um er að ræða náttúruylf skal landfræðilegur uppruni, framleiðsla jurtaefnisins og framleiðsluferlið vera sem fyrr. 	IB												

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
11.	Breyting á lotustærð virks efnis eða milliefnis	
a)	Allt að tífoldun lotustærðar miðað við upprunalegu lotustærðina sem var samþykkt við veitingu markaðsleyfisins	Skilyrði: 1, 2, 3, 4 (Sjá hér á eftir) IA
b)	Minnkun lotustærðar	Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 5 IA
c)	Meira en tífoldun lotustærðar miðað við upprunalegu lotustærðina sem var samþykkt við veitingu markaðsleyfisins	Skilyrði: 1, 2, 3, 4 IB
Skilyrði:		
<ol style="list-style-type: none"> Breytingar á framleiðsluaðferðum mega aðeins vera þær breytingar sem stækkunin útheimtir, s.s. notkun búnaðar af annarri stærð en áður. Fyrir skulu liggja niðurstöður úr prófunum á a.m.k. tveimur lotum sem eru í samræmi við gæðalýsingarnar og í fyrirhugaðri lotustærð. Virka efnið er ekki líffræðilegt efni. Breytingin hefur ekki áhrif á samanburðarnákvæmni ferlisins. Breytingin er hvorki afleiðing óvæntra atburða, sem eiga sér stað við framleiðsluna, né til komin vegna vandkvæða með stöðugleikann. 		
12.	Breyting á gæðalýsingu virks efnis eða upphafsefnis, milliefnis eða prófefnis sem er notað í framleiðslu virka efnisins	
a)	Strangari viðmiðunarmörk í gæðalýsingu	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir) IA Skilyrði: 2, 3 IB
b)	Nýrri prófunarfæribreytu er bætt við í gæðalýsingu	
1.	virks efnis	Skilyrði: 2, 4, 5 IB
2.	upphafsefnis, milliefnis eða prófefnis sem er notað í framleiðslu virka efnisins	Skilyrði: 2, 4 IB
Skilyrði:		
<ol style="list-style-type: none"> Breytingin er ekki afleiðing af skuldbindingum, sem gengist var undir við eldra mat (t.d. við málsmeðferð vegna umsóknar um markaðsleyfi eða málsmeðferð vegna breytingar af tegund II), um að endurskoða viðmiðunarmörk í gæðalýsingum. Breytingin er ekki afleiðing óvæntra atburða sem eiga sér stað við framleiðsluna. Allar breytingar skulu vera innan gildandi, samþykkttra viðmiðunarmarkna. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt. Virka efnið er ekki líffræðilegt efni. 		
13.	Breyting á prófunaraðferð fyrir virkt efni eða fyrir upphafsefni, milliefni eða prófefni sem er notað í framleiðsluferli virka efnisins	
a)	Minni háttar breyting á samþykkttri prófunaraðferð	Skilyrði: 1, 2, 3, 5 (Sjá hér á eftir) IA
b)	Aðrar breytingar á prófunaraðferð, þ.m.t. að skipta um eða bæta prófunaraðferð við	Skilyrði: 2, 3, 4, 5 IB

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
Skilyrði:		
1. Efnagreiningaraðferðin skal vera óbreytt (t.d. má lengd súlunnar eða hitastig breytast en ekki má nota aðra súlutegund eða aðferð); ekki mega greinast ný óhreinindi.		
2. Viðeigandi rannsóknir til fullgildingar eða endurfullgildingar hafa farið fram í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur.		
3. Niðurstöður úr fullgildingu prófunaraðferðar skulu sýna að nýja prófunaraðferðin sé a.m.k. jafngóð þeirri fyrri.		
4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt.		
5. Virka efnið, upphafsefnið, milliefnið og prófefnið eru ekki líffræðileg efni.		
14. Breyting að því er varðar framleiðanda virka efnisins eða upphafsefnis, prófefnis eða milliefnis, sem er notað í framleiðslu virka efnisins, án þess að hæfisvottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar liggja fyrir		
a) Breyting á framleiðslustað þegar samþykkt framleiðanda (skipt er um stað eða bætt við stað)	Skilyrði: 1, 2, 4 (Sjá hér á eftir)	IB
b) Nýr framleiðandi (skipt er um eða bætt við framleiðanda)	Skilyrði: 1, 2, 3, 4	IB
Skilyrði:		
1. Gæðalýsingarnar (þ.m.t. vinnslueftirlit og aðferðir við efnagreiningu allra efna), framleiðsluáðferðin (þ.m.t. lotustærð) og einstök stig samtingingaraðferðar eru nákvæmlega eins og áður var samþykkt.		
2. Séu notuð efni úr mönnum eða dýrum í vinnsluferlinu skal framleiðandi ekki nota nýja birgja sem meta þarf að því er varðar öryggi með tilliti til veira og að því er varðar samræmi við gildandi leiðbeiningar sem miða að því að draga eftir megni úr hættunni á að smitvaldur heilahörnnun í dýrum berist með lyfjum sem eru ætluð mönnum eða dýrum.		
3. Núverandi eða nýr framleiðandi virka efnisins notar ekki lyfjagrunnskjal (Drug Master File).		
4. Breytingin varðar ekki lyf sem inniheldur líffræðilega virkt efni.		
15. Leggja skal fram nýtt eða uppfært hæfisvottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar fyrir virkt efni eða fyrir upphafsefni, prófefni eða milliefni sem er notað í framleiðslu virka efnisins		
a) Frá framleiðanda með gilt samþykki	Skilyrði: 1, 2, 4 (Sjá hér á eftir)	IA
b) Frá nýjum framleiðanda (skipt er um eða bætt við framleiðanda)		
1. Sæft efni	Skilyrði: 1, 2, 3, 4	IB
2. Önnur efni	Skilyrði: 1, 2, 3, 4	IA
c) Efni í dýralyfi sem nota á í dýrategund sem er móttækileg fyrir smitandi heilahörnnun	Skilyrði: 1, 2, 3, 4	IB
Skilyrði:		
1. Gæðalýsingar varðandi lokasamþykkt fullnna lyfsins og geymsluþolsmörkin eru óbreyttar.		
2. Óbreyttar viðbótargæðalýsingar (til viðbótar við gæðalýsingar Evrópsku lyfjaskrárinnar) fyrir óhreinindi og sérkröfur viðvikjandi lyfinu (t.d. agnastærðir og fjölbrigðaform), ef við á.		
3. Virka efnið verður prófað rétt áður en það er notað ef enginn endurprófunartími er tilgreindur í hæfisvottorði Evrópsku lyfjaskrárinnar eða ekki liggja fyrir gögn til stuðnings tilteknum endurprófunartíma.		
4. Í framleiðsluferli virka efnisins, upphafsefnisins, prófefnisins og milliefnisins eru ekki notuð efni úr mönnum eða dýrum þar sem meta þarf öryggi með tilliti til veira.		

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
16.	Leggja skal fram nýtt eða uppfært hæfisvottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar, með tilliti til smitandi heilahrömunar, fyrir virkt efni eða fyrir opphafsefni, prófefni eða milliefni, sem er notað í framleiðslu virka efnisins, fyrir framleiðanda með gilt samþykki og fyrir gildandi, samþykkt framleiðsluferli	
	a) Efni í dýrallyfi sem nota á fyrir dýrategund sem er móttækileg fyrir smitandi heilahrömun	Skilyrði: Engin IB
	b) Önnur efni	Skilyrði: Engin IA
17.	Breyting á:	
	a) endurprófunartíma virka efnisins	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir) IB
	b) skilyrði við geymslu virka efnisins	Skilyrði: 1, 2 IB
	Skilyrði:	
	1. Gerðar hafa verið stöðugleikarannsóknir í samræmi við gildandi, samþykta aðferðarlýsingu. Rannsóknirnar verða að sýna að enn er fylgt umsömdum, viðeigandi gæðalýsingum.	
	2. Breytingin er hvorki afleiðing óvæntra atburða, sem eiga sér stað við framleiðsluna, né til komin vegna vandkvæða með stöðugleikann.	
	3. Virka efnið er ekki líffræðilegt efni.	
18.	Hjálparefni er tekið út og annað sambærilegt sett í staðinn	IB
	Skilyrði:	
	1. Hjálparefnið hefur sömu starfrænu eiginleikana og hitt efnið.	
	2. Leysnihraði nýja lyfsins, sem er ákvarðaður með minnst tveimur lotum í tilraunastærð, er sambærilegur við leysnihraða eldra lyfsins (ekki marktækur munur með tilliti til samanburðarhæfis, sbr. II. viðauka leiðbeininga um aðgengi og jafngildi. Ef við á skal líka taka tillit til meginreglnanna í þessum leiðbeiningum um lyf, sem ætluð eru mönnum, þegar um dýrallyf er að ræða). Þegar um er að ræða náttúruylf og ekki er unnt að prófa leysni þess skal sundrunartími nýja lyfsins vera sambærilegur við sundrunartíma eldra lyfsins.	
	3. Ný hjálparefni mega ekki fela í sér notkun efna úr mönnum eða dýrum þar sem meta þarf öryggi með tilliti til veira. Ef um er að ræða hjálparefni í dýrallyfi fyrir dýrategund sem er móttækileg fyrir smitandi heilahrömun skal lögbæra yfirvaldið hafa gert áhættumat.	
	4. Breytingin varðar ekki lyf sem inniheldur líffræðilega virkt efni.	
	5. Hafnar hafa verið rannsóknir á stöðugleika, í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur, með a.m.k. tveimur lotum í tilraunastærð eða iðnaðarframleiðslustærð, umsækjandi er með fullnægjandi gögn um stöðugleika, sem ná yfir a.m.k. þrjá mánuði, og trygging hefur verið sett fyrir því að lokið verði við þessar rannsóknir. Niðurstöðurnar verða tafarlaust afhentar lögbærum yfirvöldum ef þær liggja utan eða geta hugsanlega legið utan gæðalýsinganna í lok samþykks geymslutíma (ásamt tillögu um aðgerðir).	
19.	Breyting á gæðalýsingu hjálparefnis	
	a) Strangari viðmiðunarmörk í gæðalýsingu	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir) Skilyrði: 2, 3 IA IB
	b) Nýrri prófunarfærubreytu er bætt við í gæðalýsingu	Skilyrði: 2, 4, 5 IB

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
Skilyrði: 1. Breytingin er ekki afleiðing af skuldbindingum sem gengist var undir við eldra mat (t.d. við málsmeðferð vegna umsóknar um markaðsleyfi eða málsmeðferð vegna breytingar af tegund II). 2. Breytingin er ekki afleiðing óvæntra atburða sem eiga sér stað við framleiðsluna. 3. Allar breytingar skulu vera innan gildandi, samþykktar viðmiðunarmarka. 4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt. 5. Breytingin varðar ekki glæðiefni fyrir bóluefni eða líffræðilegt hjálparefni.		
20.	Breyting á prófunaraðferð fyrir hjálparefni a) Minni háttar breyting á samþykktri prófunaraðferð b) Minni háttar breyting á samþykktri prófunaraðferð fyrir líffræðilegt hjálparefni c) Aðrar breytingar á prófunaraðferð, þ.m.t. að skipta út samþykktri prófunaraðferð fyrir nýja prófunaraðferð	Skilyrði: 1, 2, 3, 5 (Sjá hér á eftir) Skilyrði: 1, 2, 3 Skilyrði: 2, 3, 4, 5
Skilyrði: 1. Efnagreiningaraðferðin skal vera óbreytt (t.d. má lengd súlnunnar eða hitastig breytast en ekki má nota aðra súlategund eða aðferð); ekki mega greinast ný óhreinindi. 2. Viðeigandi rannsóknir til fullgildingar eða endurfullgildingar hafa farið fram í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur. 3. Niðurstöður úr fullgildingu prófunaraðferðar skulu sýna að nýja prófunaraðferðin sé a.m.k. jafngöð þeirri fyrri. 4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt. 5. Efnið er ekki líffræðilegt hjálparefni.		
21.	Lagt er fram nýtt eða uppfært hæfisvottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar fyrir hjálparefni a) Frá framleiðanda með gilt samþykki b) Frá nýjum framleiðanda (skipt er um eða bætt við framleiðanda) 1. Sæft efni 2. Önnur efni c) Efni í dýralyfi sem nota á fyrir dýrategund sem er mótækileg fyrir smitandi heilahrörnun	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir) Skilyrði: 1, 2, 3 Skilyrði: 1, 2, 3 Skilyrði: 1, 2, 3
Skilyrði: 1. Gæðalýsingar varðandi lokasamþykkt fullnna lyfsins og geymsluþolsmörkin eru óbreyttar. 2. Óbreyttar viðbótargæðalýsingar (til viðbótar við gæðalýsingar Evrópsku lyfjaskrárinnar) fyrir sérkröfur viðvikjandi lyfinu (t.d. agnastærðir og fjölbrigðaform), ef við á. 3. Í framleiðsluferli hjálparefnisins eru ekki notuð efni úr mönnum eða dýrum þar sem meta þarf öryggi með tilliti til veira.		

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
22.	Lagt er fram, fyrir hjálparefni, nýtt eða uppfært hæfsvottorð Evrópsku lyfjaskrárinnar, með tilliti til smitandi heilahrórnunar	
a)	Frá framleiðanda með gilt samþykki eða frá nýjum framleiðanda (skipt er um eða bætt við framleiðanda)	Skilyrði: engin IA
b)	Hjálparefni í dýralyfi sem nota á fyrir dýrategund sem er móttækileg fyrir smitandi heilahrórnun	Skilyrði: engin IB
23.	Breyting á hjálparefni eða prófefni þannig að í stað þess að það sé fengið úr efni, sem felur í sér hættu á smitandi heilahrórnun, sé það fengið úr plöntuefni eða tilbúnu efni	
a)	Hjálparefni eða prófefni sem er notað í framleiðslu líffræðilega virks efnis eða í framleiðslu fullunnins lyfs sem inniheldur líffræðilega virkt efni	Skilyrði: (Sjá hér á eftir) IB
b)	Önnur tilvik	Skilyrði: (Sjá hér á eftir) IA
Skilyrði:		
Gæðalýsingar varðandi hjálparefni og lokasamþykkt fullinna lyfsins og geymslupólsmörkin eru óbreyttar.		
24.	Breyting á samtengingu eða endurheimt hjálparefnis sem ekki er mælt fyrir um í lyfjaskrá (ef því var lýst í málsskjölunum)	IB
Skilyrði:		
1. Engar neikvæðar breytingar á gæðalýsingum, engin breyting á eiginleikum og magni óhreininda eða eðlisefnafræðilegum eiginleikum.		
2. Efnið er ekki líffræðilegt efni.		
25.	Breyting til að gæta samræmis við Evrópsku lyfjaskrána eða lyfjaskrá aðildarríkis	
a)	Breyting á gæðalýsingu eða gæðalýsingum efnis, sem var ekki áður í Evrópsku lyfjaskránni, þannig að það samrýmist Evrópsku lyfjaskránni eða lyfjaskrá aðildarríkis	
1.	Virkt efni	Skilyrði: 1, 2 (Sjá hér á eftir) IB
2.	Hjálparefni	Skilyrði: 1, 2 IB
b)	Breyting til að ná samræmi við uppfærslu á viðeigandi gæðalýsingu efnisins í Evrópsku lyfjaskránni eða lyfjaskrá aðildarríkis	
1.	Virkt efni	Skilyrði: 1, 2 IA
2.	Hjálparefni	Skilyrði: 1, 2 IA
Skilyrði:		
1. Breytingin er eingöngu gerð til þess að ná samræmi við lyfjaskrána.		
2. Óbreyttar gæðalýsingar (til viðbótar við gæðalýsingar lyfjaskrárinnar) fyrir sérkröfur viðvikjandi lyfinu (t.d. agnastærðir og fjölbrigðaform), ef við á.		

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
26.	Breyting á gæðalýsingu fyrir innri umbúðir fullunnins lyfs	
a)	Strangari viðmiðunarmörk í gæðalýsingu	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir) IA
		Skilyrði: 2, 3 IB
b)	Nýrri prófunarfæribreytu bætt við	Skilyrði: 2, 4 IB
	Skilyrði:	
	1. Breytingin er ekki afleiðing af skuldbindingum, sem gengist var undir við eldra mat (t.d. við málsmeðferð vegna umsóknar um markaðsleyfi eða málsmeðferð vegna breytingar af tegund II), um að endurskoða viðmiðunarmörk í gæðalýsingu.	
	2. Breytingin er ekki afleiðing óvæntra atburða sem eiga sér stað við framleiðsluna.	
	3. Allar breytingar skulu vera innan gildandi, samþykktar viðmiðunarmarka.	
	4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt.	
27.	Breyting á prófunaraðferð fyrir innri umbúðir fullunnins lyfs	
a)	Minni háttar breyting á samþykktari prófunaraðferð	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir) IA
b)	Aðrar breytingar á prófunaraðferð, þ.m.t. að skipta um eða bæta prófunaraðferð við	Skilyrði: 2, 3, 4 IB
	Skilyrði:	
	1. Efnagreiningaraðferðin skal vera óbreytt (t.d. má lengd sülunnar eða hitastig breytast en ekki má nota aðra sülutegund eða aðferð).	
	2. Viðeigandi rannsóknir til fullgildingar eða endurfullgildingar hafa farið fram í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur.	
	3. Niðurstöður úr fullgildingu prófunaraðferðar skulu sýna að nýja prófunaraðferðin sé a.m.k. jafngóð þeirri fyrri.	
	4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt.	
28.	Breyting á einhverjum hluta (innri) umbúðaefnis, sem er ekki í snertingu við fullunnið lyfið (s.s. lit á smellulokum, litakóðahringjum á lykjum, breyting á nálahlif (annars konar plast notað))	IA
	Skilyrði:	
	Breytingin snertir ekki grundvallarþátt í efni umbúðanna sem hefur áhrif á afhendingu, notkun, öryggi eða stöðugleika fullunna lyfsins.	
29.	Breyting á eigindlegri og/eða megindlegri efnasamsetningu innri umbúða	
a)	Hálfhöst og fljótandi lyfjaform	Skilyrði: 1, 2, 3, 4 (Sjá hér á eftir) IB
b)	Öll önnur lyfjaform	Skilyrði: 1, 2, 3, 4 IA
		Skilyrði: 1, 3, 4 IB

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
Skilyrði: 1. Lyfið er hvorki liffræðilegt né sæft lyf. 2. Breytingin varðar aðeins sömu umbúðategund og umbúðaeefni (t.d. skipt úr einni þýnnupakkningu yfir í aðra). 3. Fyrirhugað umbúðaeefni verður að vera a.m.k. jafngott og samþykkt eefnið með tilliti til viðeigandi eiginleika. 4. Hafnar hafa verið rannsóknir á stöðugleika, í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur, með a.m.k. tveimur lotum í tilraunastærð eða iðnaðarframleiðslustærð og umsækjandi er með gögn um stöðugleika sem ná yfir a.m.k. þrjá mánuði. Trygging hefur verið sett fyrir því að lokið verði við þessar rannsóknir og að niðurstöðurnar verði tafarlaust afhentar lögberum yfirvöldum ef þær liggja utan eða geta hugsanlega legið utan gæðalýsinganna í lok samþykks geymslutíma (ásamt tillögu um aðgerðir).		
30.	Breyting er varðar (skipt er um, bætt við eða hætt viðskiptum við) birgi umbúðahluta eða fylgihluta (sem tilgreint er í málsskjölunum), að undanskildum úðabelgjum fyrir innúðaskammtara a) Viðskiptum hætt við tiltekinn birgi	Skilyrði: 1 (Sjá hér á eftir) IA
	b) Skipt er um eða bætt við birgi	Skilyrði: 1, 2, 3, 4 IB
Skilyrði: 1. Engum umbúðahluta eða fylgihlut er sleppt. 2. Eigindleg og meginleg samsetning umbúðahluta/fylgihluta er óbreytt. 3. Gæðalýsingar og aðferð við gæðaeftirlit eru a.m.k. jafngildar þeim sem áður voru notaðar. 4. Sæfingaraðferð og sæfingarskilyrði eru óbreytt, ef um slíkt er að ræða.		
31.	Breyting á þeim prófunum eða viðmiðunarmörkum í vinnsluferlinu sem eru notuð við framleiðslu lyfsins a Strangari viðmiðunarmörk í vinnsluferlinu	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir) IA Skilyrði: 2, 3 IB
	b) Nýjum prófunum og viðmiðunarmörkum er bætt við	Skilyrði: 2, 4 IB
Skilyrði: 1. Breytingin er ekki afleiðing af skuldbindingum sem gengist var undir við eldra mat (t.d. við málsmeðferð vegna umsóknar um markaðsleyfi eða málsmeðferð vegna breytingar af tegund II). 2. Breytingin er hvorki afleiðing óvæntra atburða, sem eiga sér stað við framleiðsluna, né til komin vegna vandkvæða með stöðugleikann. 3. Allar breytingar skulu vera innan gildandi, samþykktar viðmiðunarmarkna. 4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt.		
32.	Breyting á þeim prófunum eða viðmiðunarmörkum í vinnsluferlinu sem eru notuð við framleiðslu lyfsins a) Allt að tífoldun lotustærðar miðað við upprunalegu lotustærðina sem var samþykkt við veitingu markaðsleyfisins	IA
	b) Minnkun lotustærðar niður í tíunda hluta upphaflegrar stærðar	IA
	c) Aðrar aðstæður	IB

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
Skilyrði: 1. Breytingin hefur ekki áhrif á samanburðarnákvæmni í framleiðslu vörunnar og/eda einsleitni hennar. 2. Breytingin varðar aðeins stöðluð form lyfja, sem leysast strax upp í munn, og ósæfð lyf í fljótandi formi. 3. Breytingar á framleiðsluaðferðum og/eda vinnsluflirliti mega aðeins vera þær breytingar sem breytingin á lotustærð útheimtir, s.s. notkun búnaðar af annarri stærð en áður. 4. Fyrir liggur fullgildingaráætlun eða framleiðslan hefur verið fullgilt í samræmi við gildandi aðferðarlýsingu og með a.m.k. þremur lotum í hinni fyrirhuguðu framleiðslustærð í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur. 5. Breytingin varðar ekki lyf sem inniheldur líffræðilega virkt efni. 6. Breytingin er hvorki afleiðing óvæntra atburða, sem eiga sér stað við framleiðsluna, né til komin vegna vandkvæða með stöðugleikann. 7. Hafnar hafa verið rannsóknir á stöðugleika, í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur, með a.m.k. einni lotu í tilraunastærð eða iðnaðarframleiðslustærð og umsækjandi er með gögn um stöðugleika sem ná yfir a.m.k. þrjá mánuði. Trygging hefur verið sett fyrir því að lokið verði við þessar rannsóknir og að niðurstöðurnar verði tafarlaust afhentar lögbærum yfirvöldum ef þær liggja utan eða geta hugsanlega legið utan gæðalýsinganna í lok samþykks geymslutíma (ásamt tillögu um aðgerðir).		
33.	Minni háttar breyting á framleiðslu virka efnisins Skilyrði: 1. Meginreglan að baki framleiðslunni er óbreytt. 2. Úr nýja vinnsluferlinu verður að koma vara sem er sambærileg eldri vörunni að því er varðar alla þætti í tengslum við gæði, öryggi og verkun. 3. Lyfið inniheldur ekki líffræðilega virkt efni. 4. Verði breyting á sæfingarferlinu skal hún einungis vera til samræmis við staðlaða aðferð lyfjaskrár. 5. Hafnar hafa verið rannsóknir á stöðugleika, í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur, með a.m.k. einni lotu í tilraunastærð eða iðnaðarframleiðslustærð og umsækjandi er með gögn um stöðugleika sem ná yfir a.m.k. þrjá mánuði. Trygging hefur verið sett fyrir því að lokið verði við þessar rannsóknir og að niðurstöðurnar verði tafarlaust afhentar lögbærum yfirvöldum ef þær liggja utan eða geta hugsanlega legið utan gæðalýsinganna í lok samþykks geymslutíma (ásamt tillögu um aðgerðir).	IB
34.	Breyting á kerfinu fyrir litunar- eða bragðefni sem eru notuð í fullunna lyfið a) Dregið úr eða sleppt einu eða fleiri: 1. litunarefnum 2. bragðefnum b) Aukið við, bætt við eða skipt um eitt eða fleiri: 1. litunarefni 2. bragðefni Skilyrði: 1. Virknieiginleikar lyfjaformsins, t.d. leysnitími og leysnihraði, skulu vera óbreyttir. 2. Sérhver minni háttar lagfæring á efnasamsetningu, sem er gerð til að halda heildarþyngd óbreyttri, skal gerð á hjálparefni sem er í meginhluta í efnasamsetningu fullunna lyfsins. 3. Gæðalýsing fullunna lyfsins hefur einungis verið uppfærð með tilliti til útlits, lyktar eða bragðs og, ef við á, með því að fella niður eða bæta við sanngreiningarprófun.	Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 7 (Sjá hér á eftir) IA Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 7 IA Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 IB Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 IB

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund	
4.	Hafnar hafa verið rannsóknir á stöðugleika (langtímarannsóknir og rannsóknir sem er hraðað), í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur, með a.m.k. tveimur lotum í tilraunastærð eða iðnaðarframleiðslustærð, umsækjandi er með fullnægjandi gögn um stöðugleika, sem ná yfir a.m.k. þrjá mánuði, og trygging hefur verið sett fyrir því að lokið verði við þessar rannsóknir. Niðurstöðurnar verða tafarlaust afhentar lögbærum yfirvöldum ef þær liggja utan eða geta hugsanlega legið utan gæðalýsinganna í lok samþykks geymslutíma (ásamt tillögu um aðgerðir). Að auki skal prófa stöðugleika gagnvart ljósi.		
5.	Allir nýir efnisþættir verða að samrýmast viðeigandi tilskipunum (t.d. tilskipun ráðsins 78/25/EBE (Stjtið. EB L 229, 15.8.1978, bls. 63), eins og henni var breytt með tilliti til litgjafa, og tilskipun 88/388/EBE um bragðefni).		
6.	Nýir efnisþættir mega ekki innihalda efni úr mönnum eða dýrum sem meta þarf að því er varðar öryggi með tilliti til veira og að því er varðar samræmi við gildandi leiðbeiningar sem miða að því að draga eftir megni úr hættunni á að smitvaldar heilahrönnur í dýrum berist með lyfjum, sem ætluð eru mönnum, og dýralyfjum.		
7.	Undanskilin eru líffræðileg dýralyf til inntöku ef litunar- eða bragðefni eru mikilvæg fyrir markdýrategundina með tilliti til upptöku lyfsins.		
35.	Breyting á þyngd húðunarefnis á töflum eða breyting á þyngd hylkja		
a)	Lyfjaform sem leysast strax upp í munni	Skilyrði: 1, 3, 4 (Sjá hér á eftir)	IA
b)	Sýruþolin lyfjaform, lyf með breyttan losunarhraða eða forðalyf	Skilyrði: 1, 2, 3, 4	IB
	Skilyrði:		
	1. Leysnihraði nýja lyfsins, sem er ákvarðaður með minnst tveimur lotum í tilraunastærð, er sambærilegur við leysnihraða eldra lyfsins. Þegar um er að ræða náttúruylf og ekki er unnt að prófa leysni þess skal sundrunartími nýja lyfsins vera sambærilegur við sundrunartíma eldra lyfsins.		
	2. Húðunin hefur ekki afgerandi áhrif á losunina.		
	3. Gæðalýsing fullnna lyfsins hefur aðeins verið uppfærð að því er varðar þyngd og stærð, ef við á.		
	4. Hafnar hafa verið rannsóknir á stöðugleika, í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur, með a.m.k. tveimur lotum í tilraunastærð eða iðnaðarframleiðslustærð, umsækjandi er með fullnægjandi gögn um stöðugleika, sem ná yfir a.m.k. þrjá mánuði, og trygging hefur verið sett fyrir því að lokið verði við þessar rannsóknir. Niðurstöðurnar verða tafarlaust afhentar lögbærum yfirvöldum ef þær liggja utan eða geta hugsanlega legið utan gæðalýsinganna í lok samþykks geymslutíma (ásamt tillögu um aðgerðir).		
36.	Breyting á lögum eða stærð fláts eða lokunarbúnaðar		
a)	Sæfð lyfjaform og líffræðileg lyf	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir)	IB
b)	Önnur lyfjaform	Skilyrði: 1, 2, 3	IB
	Skilyrði:		
	1. Engin breyting á eiginlegri eða meginlegri samsetningu fláts.		
	2. Breytingin snertir ekki grundvallarþátt í efni umbúðanna sem hefur áhrif á afhendingu, notkun, öryggi eða stöðugleika fullnna lyfsins.		
	3. Ef um er að ræða breytingu á kollrúminu (head space) eða breytingu á hlutfallinu milli yfirborðs og rúmmáls skulu vera hafnar stöðugleikarannsóknir, í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur, með a.m.k. tveimur framleiðslulotum í tilraunastærð (þremur fyrir líffræðileg lyf) eða iðnaðarframleiðslustærð og umsækjandi skal hafa fullnægjandi gögn um stöðugleika sem ná yfir a.m.k. þrjá mánuði (sex mánuði fyrir líffræðileg lyf). Trygging hefur verið sett fyrir því að lokið verði við þessar rannsóknir og að niðurstöðurnar verði tafarlaust afhentar lögbærum yfirvöldum ef þær liggja utan eða geta hugsanlega legið utan gæðalýsinganna í lok samþykks geymslutíma (ásamt tillögu um aðgerðir).		

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
Breyting á gæðalýsingu fullnna lyfsins		
a) Strangari viðmiðunarmörk í gæðalýsingu	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir)	IA
	Skilyrði: 2, 3	IB
b) Nýrri prófunarfæribreytu bætt við	Skilyrði: 2, 4, 5	IB
Skilyrði:		
<ol style="list-style-type: none"> Breytingin er ekki afleiðing af skuldbindingum, sem gengist var undir við eldra mat (t.d. við málsmeðferð vegna umsóknar um markaðsleyfi eða málsmeðferð vegna breytingar af tegund II), um að endurskoða viðmiðunarmörk í gæðalýsingu. Breytingin er ekki afleiðing óvæntra atburða sem eiga sér stað við framleiðsluna. Allar breytingar skulu vera innan gildandi, samþykktar viðmiðunarmarka. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt. Prófunaraðferðin gildir ekki um líffræðilega virkt efni eða líffræðilegt hjálparefni í lyfinu. 		
Breyting á aðferð við prófun fullnna lyfsins		
a) Minni háttar breyting á samþykktari prófunaraðferð	Skilyrði: 1, 2, 3, 4, 5 (Sjá hér á eftir)	IA
b) Minni háttar breyting á samþykktari prófunaraðferð fyrir líffræðilega virkt efni eða líffræðilegt hjálparefni	Skilyrði: 1, 2, 3, 4	IB
c) Aðrar breytingar á prófunaraðferð, þ.m.t. að skipta um eða bæta prófunaraðferð við	Skilyrði: 2, 3, 4, 5	IB
Skilyrði:		
<ol style="list-style-type: none"> Efnagreiningaraðferðin skal vera óbreytt (t.d. má lengd súlnunnar eða hitastig breytast en ekki má nota aðra súlategund eða aðferð). Víðeigandi rannsóknir til fullgildingar eða endurfullgildingar hafa farið fram í samræmi við víðeigandi viðmiðunarreglur. Niðurstöður úr fullgildingu prófunaraðferðar skulu sýna að nýja prófunaraðferðin sé a.m.k. jafngóð þeirri fyrri. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt. Prófunaraðferðin gildir ekki um líffræðilega virkt efni eða líffræðilegt hjálparefni í lyfinu. 		
Breyting á eða viðbót við greypingu, upphleypingu eða aðrar merkingar (nema deilistrik) á töflum eða prentun á hylki, þ.m.t. að skipta um merkiblek eða bæta nýrri tegund merkibleks við		
Skilyrði:		
<ol style="list-style-type: none"> Gæðalýsingum varðandi lokasamþykkt fullnna lyfsins og geymsluþolsmörkin hefur ekki verið breytt (nema að því er varðar útlit lyfsins). Ný tegund bleks verður að vera í samræmi við víðeigandi lyfjalöggjöf. 		

38.

39.

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund	
40.	Breyting á stærð og lögum taflna eða hylkja og endaþarms- eða skeiðarstíla án breytinga á eiginlegri eða meginlegri samsetningu og meðalmassa		
a)	Sýrupolin lyfjaform, lyf með breyttan losunarhraða eða forðalyf og töflur með deilistriki	Skilyrði: 1, 2 (Sjá hér á eftir)	IB
b)	Allar aðrar töflur og hylki og endaþarms- eða skeiðarstílar	Skilyrði: 1, 2	IA
Skilyrði:			
1. Leysnihraði nýrrar samsetningar lyfsins er sambærilegur og hjá eldri gerð lyfsins. Þegar um er að ræða náttúruyf og ekki er unnt að prófa leysni þess skal sundrunartími nýja lyfsins vera sambærilegur við sundrunartíma eldra lyfsins.			
2. Gæðalýsingum varðandi lokasamþykkt lyfsins og geymsluþolsmörkin hefur ekki verið breytt (nema að því er varðar stærðarmál).			
41.	Breyting á pakkningastærð fullnna lyfsins		
a)	Breyting á einingafjölda (t.d. töflum, lykjum o.s.frv.) í pakkningu		
1.	Breytingar innan gildandi, samþykktar marka fyrir pakkningastærðir	Skilyrði: 1, 2 (Sjá hér á eftir)	IA
2.	Breytingar sem ná út fyrir gildandi, samþykkt mörk fyrir pakkningastærðir	Skilyrði: 1, 2	IB
b)	Breyting á þyngd/rúmmáli áfyllinga fjölskammtalyfja sem eru ekki stungu- eða innrennslislyf	Skilyrði: 1, 2	IB
Skilyrði:			
1. Nýja pakkningastærðin skal vera í samræmi við skammta og lyfjagjöf og lengd meðferðar samkvæmt samþykktri samantekt á eiginleikum lyfsins.			
2. Efni í innri umbúðum er það sama og áður.			
42.	Breyting á:		
a)	geymsluþoli fullnna lyfsins		
1.	í söluumbúðum	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir)	IB
2.	eftir opnun	Skilyrði: 1, 2	IB
3.	eftir þynningu eða endurupplausn	Skilyrði: 1, 2	IB
b)	geymsluþoli fullnna lyfsins eða þynnta/enduruppleysta lyfsins	Skilyrði: 1, 2, 4	IB
Skilyrði:			
1. Gerðar hafa verið stöðugleikarannsóknir í samræmi við gildandi, samþykkt aðferðarlýsingu. Rannsóknirnar verða að sýna að enn er fylgt umsömdum, viðeigandi gæðalýsingum.			
2. Breytingin er hvorki afleiðing óvæntra atburða, sem eiga sér stað við framleiðsluna, né til komin vegna vandkvæða með stöðugleikann.			
3. Geymsluþol er í mesta lagi fimm ár.			
4. Lyfið er ekki liffræðilegt lyf.			

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
43.	Bætt er við, skipt út eða sleppt mælibúnaði eða búnaði til lyfjagjafar sem er ekki óaðskiljanlegur hluti innri umbúða (að undanskildum úðabelgjum fyrir innúðaskammtara)	
	a) Lyf sem ætluð eru mönnum	
	1. Bætt við eða skipt út	Skilyrði: 1, 2 (Sjá hér á eftir)
	2. Sleppt	Skilyrði: 3
	b) Dýralyf	Skilyrði: 1, 2
	Skilyrði:	
	1. Fyrirhugaður mælibúnaður verður að gefa nákvæmlega þann skammt viðkomandi lyfs sem tilskilinn er samkvæmt samþykktum skömmtum og lyfjagjöf og skulu niðurstöður úr rannsóknum þar að lútandi liggja fyrir.	
	2. Nýi búnaðurinn er samhæfður lyfinu.	
	3. Enn er hægt að gefa lyfið af nákvæmni.	
44.	Breyting á gæðalýsingu fyrir mælibúnað eða búnað til lyfjagjafar fyrir dýralyf	
	a) Strangari viðmiðunarmörk í gæðalýsingu	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir)
		Skilyrði: 2, 3
	b) Nýrri prófunarfæribreytu bætt við	Skilyrði: 2, 3
	Skilyrði:	
	1. Breytingin er ekki afleiðing af skuldbindingum, sem gengist var undir við eldra mat (t.d. við málsmeðferð vegna úmsóknar um markaðsleyfi eða málsmeðferð vegna breytingar af tegund II), um að endurskoða viðmiðunarmörk í gæðalýsingu.	
	2. Breytingin er ekki afleiðing óvæntra atburða sem eiga sér stað við framleiðsluna.	
	3. Allar breytingar skulu vera innan gildandi, samþyktra viðmiðunarmarkna.	
	4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt.	
45.	Breyting á aðferð við prófun mælibúnaðar eða búnaðar til lyfjagjafar fyrir dýralyf	
	a) Minni háttar breyting á samþykktari prófunaraðferð	Skilyrði: 1, 2, 3 (Sjá hér á eftir)
	b) Aðrar breytingar á prófunaraðferð, þ.m.t. að skipta út samþykktari prófunaraðferð fyrir nýja prófunaraðferð	Skilyrði: 2, 3, 4
	Skilyrði:	
	1. Sýnt hefur verið fram á að nýja eða uppfærða prófunaraðferðin sé a.m.k. jafngóð þeirri fyrri.	
	2. Viðeigandi rannsóknir til fullgildingar eða endurfullgildingar hafa farið fram í samræmi við viðeigandi viðmiðunarreglur.	
	3. Niðurstöður úr fullgildingu prófunaraðferðar skulu sýna að nýja prófunaraðferðin sé a.m.k. jafngóð þeirri fyrri.	
	4. Ef um er að ræða nýjar prófunaraðferðir tengjast þær hvorki nýrri, óstaðlaðri tækni né staðlaðri tækni sem er notuð á nýjan hátt.	

Breytingar/skilyrði sem uppfylla skal		Tegund
46.	Breyting á samantekt á eiginleikum lyfs, merkingu og fylgiseðli vegna lokaálits sem er skilað í tengslum við málsskotsmeðferð skv. 31. og 32. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða 35. og 36. gr. tilskipunar 2001/82/EB Skilyrði: Breytingin varðar aðeins breytingar, sem gerðar eru á samantekt á eiginleikum lyfs, merkingu og fylgiseðli, til að taka tillit til lokaálits sem er skilað í tengslum við málsskotsmeðferð skv. 31. og 32. gr. tilskipunar 2001/83/EB eða 35. og 36. gr. tilskipunar 2001/82/EB.	IB
47.	Sleppt er:	
	a) lyfjaformi	IA
	b) styrkleika	IA
	c) þakningum af tiltekinni stærð eða stærðum	IA
	Skilyrði: Þær söluumbúðir lyfsins, sem eftir eru, verða að vera í samræmi við skömmtunarfyrirmæli og lengd meðferðar samkvæmt samantektinni á eiginleikum lyfsins.	

II. VIÐAUKI

BREYTING Á MARKAÐSLEYFI SEM LEIÐIR TIL UMSÓKNAR UM RÝMKUN EINS OG UM GETUR Í 2. GR.

Litið er á eftirfarandi breytingar sem umsókn um „rýmkun“ eins og um getur í 2. gr.

Samþykki Bandalagsins þarf fyrir rýmkun eða breytingu á gildandi markaðsleyfi.

Heiti lyfsins verður hið sama í „rýmkæða“ markaðsleyfinu og í gildandi markaðsleyfi fyrir lyfið.

Framkvæmdastjórnin skal semja nákvæmar viðmiðunarreglur, í samráði við aðildarríkin, Lyfjamálastofnunina og hagsmunaaðila, um skjölin sem leggja þarf fram.

Breytingar sem útheimta umsókn um rýmkun

1. Breytingar á virku efni eða efnum:

- i) virku efni eða efnum er skipt út fyrir salt, estraflókasamband eða afleiðu af öðrum toga (með sama lækningarlega hluta) ef ekki er marktækur munur á eiginleikum sem varða verkun eða öryggi,
- ii) virku efni er skipt út fyrir annað myndbrigði eða blöndu annarra myndbrigða, eða blöndu myndbrigða er skipt út fyrir hreint myndbrigði (t.d. er ein handhverfa sett í stað jafnrar blöndu tveggja handhverfa (racemate) ef ekki er marktækur munur á eiginleikum sem varða verkun eða öryggi,
- iii) líffræðilegu efni eða líftæknilegri afurð er skipt út fyrir annað efni með örlítið frábrugðinni sameindabyggingu. Breyting á ferjunni, sem er notuð til að framleiða mótefnavakann/upprunaefnið, þ.m.t. nýtt stofnfrumusafn af öðrum uppruna, ef ekki er marktækur munur á eiginleikum sem varða verkun eða öryggi,
- iv) nýr bindill eða tengiaðferð fyrir geislavirkt lyf,
- v) breyting á útdráttarleysi eða hlutfalli jurtafylls á móti jurtafyllblöndu ef ekki er marktækur munur á eiginleikum sem varða verkun eða öryggi.

2. Breytingar á styrkleika, lyfjaformi og lyfjagjafarleið:

- i) breyting á aðgengi,
- ii) breyting á lyfjahvörfum, t.d. breyting á losunarhraða,
- iii) styrkleika eða virkni breytt eða nýjum styrkleika eða virkni bætt við,
- iv) lyfjaformi breytt eða nýju bætt við,
- v) íkomuleið breytt eða nýrri bætt við ⁽¹⁾.

3. *Aðrar breytingar sem varða sérstaklega dýralyf fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis:*

skipt um markdýrategund eða nýrri bætt við.

⁽¹⁾ Þegar um er að ræða stungu- eða innrennsliislyf er nauðsynlegt að greina á milli gjafar í slagæð, bláæð, vöðva, undir húð eða annarra íkomuleiða. Þegar alifuglum er gefið bólu efni telst það jafngilt hvort lyfið er gefið með innöndun, inntöku eða í augu (úði).

ÁKVÖRÐUN SAMEIGINLEGU EES-NEFNDARINNAR
nr. 3/2004

frá 6. febrúar 2004

um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun)
við EES-samninginn

SAMEIGINLEGA EES-NEFNDIN HEFUR,

með hliðsjón af samningnum um Evrópska efnahagssvæðið, með áorðnum breytingum samkvæmt bókun um breytingu á samningnum um Evrópska efnahagssvæðið, er nefnist hér á eftir „samningurinn“, einkum 98. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) II. viðauka við samninginn var breytt með ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 172/2003 frá 5. desember 2003 ⁽¹⁾.
- 2) Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1084/2003 frá 3. júní 2003 um athugun á breytingum á skilmálum markaðsleyfa sem lögbært yfirvald aðildarríkis gefur út fyrir lyfjum sem ætluð eru mönnum og dýrallyfjum ⁽²⁾ skal felld inn í samninginn.
- 3) Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1085/2003 frá 3. júní 2003 um athugun á breytingum á skilmálum markaðsleyfa fyrir lyfjum sem ætluð eru mönnum og dýrallyfjum sem falla undir reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2309/93 ⁽³⁾ skal felld inn í samninginn.
- 4) Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2003/63/EB frá 25. júní 2003 um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB um bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum ⁽⁴⁾ skal felld inn í samninginn.
- 5) Með reglugerð (EB) nr. 1084/2003 er felld úr gildi reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 541/95 ⁽⁵⁾ sem er hluti af samningnum og ber því að fella úr honum.
- 6) Með reglugerð (EB) nr. 1085/2003 er felld úr gildi reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 542/95 ⁽⁶⁾ sem er hluti af samningnum og ber því að fella úr honum.

ÁKVEDIÐ EFTIRFARANDI:

⁽¹⁾ Stjtið. ESB L 88, 25.3.2004, bls. 45 og EES-viðbætur við Stjtið. ESB nr. 15, 25.3.2004, bls. 10.

⁽²⁾ Stjtið. ESB L 159, 27.6.2003, bls. 1.

⁽³⁾ Stjtið. ESB L 159, 27.6.2003, bls. 24.

⁽⁴⁾ Stjtið. ESB L 159, 27.6.2003, bls. 46.

⁽⁵⁾ Stjtið. EB L 55, 11.3.1995, bls. 7.

⁽⁶⁾ Stjtið. EB L 55, 11.3.1995, bls. 15.

1. gr.

XIII. kafli II. viðauka við samninginn breytist sem hér segir:

1. Textinn í liðum 15j (reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 541/95) og 15k (reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 542/95) falli brott.
2. Eftirfarandi bætist við í lið 15q (tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB):

„, eins og henni var breytt með:

 - **32003 L 0063**: Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2003/63/EB frá 25. júní 2003 (Stjtið. ESB L 159, 27.6.2003, bls. 46).“
3. Eftirfarandi liðir bætist við á eftir lið 15q (tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB):

„15r. **32003 R 1084**: Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1084/2003 frá 3. júní 2003 um athugun á breytingum á skilmálum markaðsleyfa sem lögbært yfirvald aðildarríkis gefur út fyrir lyfjum sem ætluð eru mönnum og dýralyfjum (Stjtið. ESB L 159, 27.6.2003, bls. 1).

15s. **32003 R 1085**: Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1085/2003 frá 3. júní 2003 um athugun á breytingum á skilmálum markaðsleyfa fyrir lyfjum sem ætluð eru mönnum og dýralyfjum sem falla undir reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2309/93 (Stjtið. ESB L 159, 27.6.2003, bls. 24).“

2. gr.

Íslenskur og norskur texti reglugerða (EB) nr. 1084/2003 og 1085/2003 og tilskipunar 2003/63/EB, sem verður birtur í EES-viðbæti við *Stjórnartíðindi Evrópusambandsins*, telst fullgiltur.

3. gr.

Ákvörðun þessi öðlast gildi hinn 7. febrúar 2004 að því tilskildu að allar tilkynningar samkvæmt 1. mgr. 103. gr. samningsins hafi borist sameiginlegu EES-nefndinni (*).

4. gr.

Ákvörðun þessi skal birt í EES-deild *Stjórnartíðinda Evrópusambandsins* og EES-viðbæti við þau.

Gjört í Brussel 6. febrúar 2004.

Fyrir hönd sameiginlegu EES-nefndarinnar
Formaður
P. Westerlund

Ritarar
sameiginlegu EES-nefndarinnar
Ø. Hovdkinn M. Brinkmann

(*) Engin stjórnskipuleg skilyrði gefin til kynna.