

I

(Rättsakter vilkas publicering är obligatorisk)

KOMMISSIONENS FÖRORDNING (EG) nr 1084/2003

av den 3 juni 2003

om granskning av ändringar av villkoren för ett godkännande för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel vilket utfärdats av en behörig myndighet i en medlemsstat

(Text av betydelse för EES)

EUROPEISKA GEMSKAPERNAS KOMMISSION HAR ANTAGIT
DENNA FÖRORDNING

med beaktande av Fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel ⁽¹⁾, särskilt artikel 35.1 i detta,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel ⁽²⁾, särskilt artikel 39.1 i detta, och

av följande skäl:

- (1) Mot bakgrund av de praktiska erfarenheterna från tillämpningen av kommissionens förordning (EG) nr 541/95 av den 10 mars 1995 om granskning av ändringar av villkoren för ett försäljningstillstånd för ett läkemedel utfärdat av den behöriga myndigheten i en medlemsstat ⁽³⁾, ändrad genom förordning (EG) nr 1146/98 ⁽⁴⁾, är det lämpligt att förenkla det förfaranden som gäller för ändringar av godkännanden för försäljning.
- (2) Några av de förfaranden som fastställs i förordning (EG) nr 541/95 bör därför anpassas utan att man avviker från de allmänna principer som dessa förfaranden är baserade på.
- (3) Efter antagandet av direktiv 2001/82/EG och direktiv 2001/83/EG, vilka kodifierade gemenskapslagstiftningen om humanläkemedel respektive veterinärmedicinska läkemedel, bör hänvisningarna till bestämmelser i den lagstiftningen uppdateras.

- (4) Denna förordning bör fortsätta att gälla även granskning av ansökningar om ändringar av villkoren för godkännande för försäljning som utfärdats enligt rådets direktiv 87/22/EEG ⁽⁵⁾, som upphävts genom direktiv 93/41/EEG ⁽⁶⁾.
- (5) Det bör skapas ett enklare och snabbare anmälningsförfarande för att möjliggöra vissa mindre ändringar som inte påverkar produktens godkända kvalitet, säkerhet eller effekt, utan att referensmedlemsstaten först behöver utvärdera ärendet. För andra typer av mindre ändringar bör det dock fortfarande krävas att läkemedelsmyndigheten utvärderar de inlämnade handlingarna.
- (6) I de fall då utvärderingsförfarandet bibehålls bör referensmedlemsstaten utvärdera ärendet på alla berörda medlemsstaters vägnar för att undvika att arbetet utförs två gånger.
- (7) De olika slagen av mindre ändringar bör klassificeras enligt de villkor som skall uppfyllas så att det går att fastställa vilket förfarande som skall tillämpas. Det är särskilt viktigt att ge en exakt definition av det slags mindre ändring som inte kräver någon förhandsutvärdering.
- (8) Definitionen av ett utvidgat godkännande för försäljning måste klargöras, även om det fortfarande bör vara möjligt att lämna in en separat, fullständig ansökan om godkännande för försäljning för ett läkemedel som redan godkänts, men under ett annat namn och med en annan produktresumé.

⁽¹⁾ EGT L 311, 28.11.2001, s. 67.

⁽²⁾ EGT L 311, 28.11.2001, s. 1.

⁽³⁾ EGT L 55, 11.3.1995, s. 7.

⁽⁴⁾ EGT L 159, 3.6.1998, s. 31.

⁽⁵⁾ EGT L 15, 17.1.1987, s. 38.

⁽⁶⁾ EGT L 214, 24.8.1993, s. 40.

- (9) De nationella myndigheterna i referensmedlemsstaterna bör ges möjlighet att i brådskande fall förkorta utvärderingsperioden eller förlänga den om det rör sig om större ändringar som medför viktiga förändringar.
- (10) Tidsramen för det förfarande som skall tillämpas när den behöriga myndigheten inför brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl bör tydliggöras.
- (11) Det bör ytterligare klargöras hur översynen av produktresumén, märkningen och bipacksedeln skall ske. De förfaranden som fastställs i denna förordning bör dock inte tillämpas på ändrad märkning eller bipacksedel som inte följer av att produktresumén ändrats.
- (12) För tydlighetens skull bör förordning (EG) nr 541/95 ersättas.
- (13) Åtgärderna i denna förordning är förenliga med yttrandet från Ständiga kommittén för humanläkemedel och Ständiga kommittén för veterinärmedicinska läkemedel.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Ämne

I denna förordning fastställs förfarandet för granskning av anmälningar och ansökningar om ändringar av villkoren för ett godkännande för försäljning av de läkemedel som faller inom tillämpningsområdet för direktiv 87/22/EEG, av läkemedel som har behandlats enligt de förfaranden för ömsesidigt erkännande som föreskrivs i artiklarna 17, 18 och 28.4 i direktiv 2001/83/EG, eller artiklarna 21, 22 och 32.4 i direktiv 2001/83/EG, samt av läkemedel som har behandlats enligt de förfaranden som föreskrivs i artiklarna 32, 33 och 34 i direktiv 2001/83/EG eller i artiklarna 36, 37 och 38 i direktiv 2001/82/EG.

Artikel 2

Räckvidd

Denna förordning skall inte gälla

- a) utvidgning av godkännanden för försäljning som uppfyller de villkor som fastställs i bilaga II till denna förordning,

- b) överlåtelse av ett godkännande till en ny innehavare,
- c) förändringar av det gränsvärde för högsta tillåtna restmängd som avses i artikel 1.1 b i rådets förordning (EEG) nr 2377/90 ⁽¹⁾,

Den utvidgning som det hänvisas till i punkt a skall granskas i enlighet med de förfaranden som avses i artikel 17 i direktiv 2001/83/EG och i artikel 21 i direktiv 2001/82/EG.

Artikel 3

Definitioner

I denna förordning används följande beteckningar med de betydelse som här anges:

1. *ändring av villkoren för ett godkännande för försäljning*:
 - a) för humanläkemedel: en ändring av innehållet i de handlingar som åsyftas i artiklarna 8–12 i direktiv 2001/83/EG,
 - b) för veterinärmedicinska läkemedel: en ändring av innehållet i de handlingar som åsyftas i artiklarna 12–15 i direktiv 2001/82/EG.
2. *mindre ändring av typ IA eller typ IB*: en ändring som beskrivs i bilaga I och som uppfyller de krav som fastställs där.
3. *större ändring av typ II*: en ändring som inte kan anses vara en mindre ändring eller ett utvidgat godkännande för försäljning.
4. *referensmedlemsstat*: den medlemsstat som för ett visst läkemedel har utarbetat den utredningsrapport som tjänar som referens för de förfaranden som beskrivs i artikel 1, eller i den medlemsstat som innehavaren av godkännandet har valt med tanke på tillämpningen av denna förordning.
5. *brådskande begränsningsåtgärd av säkerhetsskäl*: en tillfällig ändring av produktinformationen särskilt i fråga om en eller flera av följande uppgifter i produktresumén: indikationer, dosering, kontraindikationer, varningar, målgrupper eller karenstider till följd av att nya uppgifter framkommit om säkerheten vid användningen av läkemedlet.

⁽¹⁾ EGT L 224, 18.8.1990, s. 1.

*Artikel 4***Anmälningförfarande för mindre ändringar av typ IA**

1. När det gäller mindre ändringar av typ IA skall innehavaren av godkännandet för försäljning (nedan kallad "innehavaren") till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där läkemedlet godkänts, lämna in en anmälan tillsammans med

- a) samtliga nödvändiga handlingar inklusive dem som ändrats till följd av ändringen,
- b) en förteckning över de berörda medlemsstaterna och en angivelse av referensmedlemsstaten för läkemedlet i fråga,
- c) de avgifter som fastställs i de berörda medlemsstaternas nationella bestämmelser.

2. En anmälan skall endast gälla en ändring av typ IA. Om flera ändringar av typ IA skall göras för ett och samma godkännande skall en separat anmälan lämnas in för varje ändring av typ IA som ansökan gäller. Varje sådan anmälan skall dessutom innehålla en hänvisning till de övriga anmälningarna.

3. Då en ändring av typ IA av ett godkännande för försäljning medför följdändringar av typ IA, får alla dessa ändringar trots bestämmelserna i punkt 2 samlas i en enda ansökan. Denna enda anmälan skall innehålla en beskrivning av förhållandet mellan dessa följdändringar av typ IA.

4. Om en ändring gör det nödvändigt att revidera produktresumén, märkningen och bipacksedeln anses detta vara en del av ändringen.

5. Om anmälan uppfyller de krav som fastställs i punkterna 1–4 skall den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten inom 14 dagar från mottagandet av anmälan informera de övriga behöriga myndigheterna som berörs om att anmälan är giltig.

Varje behörig myndighet som berörs skall om det är nödvändigt uppdatera godkännandet, som beviljats enligt artikel 6 i direktiv 2001/83/EG eller artikel 5 i direktiv 2001/82/EG.

*Artikel 5***Anmälningförfarande för mindre ändringar av typ IB**

1. När det gäller mindre ändringar av typ IB skall innehavaren till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där läkemedlet godkänts, lämna in en anmälan tillsammans med

- a) samtliga nödvändiga handlingar inklusive dem som ändrats till följd av ändringen,
- b) en förteckning över de berörda medlemsstaterna och en angivelse av referensmedlemsstaten för läkemedlet i fråga,
- c) de avgifter som fastställs i de berörda medlemsstaternas nationella bestämmelser.

2. En anmälan skall endast gälla en ändring av typ IB. Om flera ändringar av typ IB skall göras för ett och samma godkännande skall en separat anmälan lämnas in för varje ändring av typ IB som ansökan gäller. Varje sådan anmälan skall dessutom innehålla en hänvisning till de övriga anmälningarna.

3. Då en ändring av typ IB av ett godkännande för försäljning medför följdändringar av typ IA eller IB, får alla dessa ändringar trots bestämmelserna i punkt 2 samlas i en enda anmälan av typ IB. Denna enda anmälan skall innehålla en beskrivning av förhållandet mellan dessa följdändringar av typ I.

4. Om en ändring gör det nödvändigt att revidera produktresumén, märkningen och bipacksedeln anses detta vara en del av ändringen.

5. Om anmälan uppfyller de krav som fastställs i punkterna 1–4 skall den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten bekräfta att den mottagit en giltig anmälan och inleda det förfarande som fastställs i punkterna 6–11.

6. Om den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten inom 30 dagar efter det att den mottagit en giltig anmälan inte har översänt det yttrande som avses i punkt 8 till innehavaren, skall den anmälda ändringen anses vara godkänd av alla behöriga myndigheter i de medlemsstater som berörs.

Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten skall underrätta de övriga behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna om detta.

7. Varje behörig myndighet som berörs skall om det är nödvändigt uppdatera godkännandet, som beviljats enligt artikel 6 i direktiv 2001/83/EG eller artikel 5 i direktiv 2001/82/EG.

8. Om den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten anser att anmälan inte kan godkännas skall den inom den tidsram som anges i punkt 6 underrätta den innehavare som lämnat in anmälan, och ange vilka skäl som ligger till grund för beslutet.

9. Inom 30 dagar från mottagandet av det yttrande som avses i punkt 8 får innehavaren ändra anmälan för att ta vederbörlig hänsyn till de skäl som åberopats. Bestämmelserna i punkterna 6 och 7 i denna artikel skall då gälla för den ändrade anmälan.

10. Om innehavaren inte ändrar anmälan skall den anses vara avslagen. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten skall omgående informera de andra berörda behöriga myndigheterna om detta.

11. Innehavaren eller de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna får, inom 10 dagar från det att den information som avses i punkt 10 lämnats in, hänskjuta ärendet till läkemedelsmyndigheten med avsikt att tillämpa artikel 35.2 i direktiv 2001/83/EG eller artikel 39.2 i direktiv 2001/82/EG.

Artikel 6

Förfarande vid godkännande av större ändringar av typ II

1. När det gäller större ändringar av typ II skall innehavaren till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där läkemedlet godkänts, lämna in en ansökan tillsammans med

- a) alla relevanta upplysningar och handlingar som anges i artiklarna 8–12 i direktiv 2001/83/EG eller i artiklarna 12–15 i direktiv 2001/82/EG,
- b) uppgifter som motiverar den begärda ändringen,
- c) samtliga handlingar som ändrats till följd av ansökan,
- d) ett tillägg till eller en uppdatering av befintliga expertutlåtanden/översyner/sammanfattningar för att ta hänsyn till den begärda ändringen,
- e) en förteckning över de medlemsstater som berörs av ändringsansökan för en större ändring av typ II och en angivelse av referensmedlemsstaten för läkemedlet i fråga,
- f) de avgifter som fastställs i de berörda medlemsstaternas nationella bestämmelser.

2. En ansökan skall endast gälla en ändring av typ II. Om flera ändringar av typ II skall göras för ett och samma godkännande skall en separat ansökan lämnas in för varje ändring som ansökan gäller. Varje sådan ansökan skall dessutom innehålla en hänvisning till de övriga ansökningarna.

3. Då en ändring av typ II medför följdändringar, får alla dessa ändringar trots bestämmelserna i punkt 2 samlas i en enda ansökan. Denna enda ansökan skall innehålla en beskrivning av förhållandet mellan dessa följdändringar.

4. Om en ändring gör det nödvändigt att revidera produktresumén, märkningen och bipacksedeln anses detta vara en del av ändringen.

5. Om ansökan uppfyller de krav som fastställs i punkterna 1–4 skall den behöriga myndigheten i de medlemsstater som berörs omgående underrätta den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten om att en giltig ansökan inkommit.

6. Referensmedlemsstatens behöriga myndighet skall underrätta övriga behöriga myndigheter i de berörda medlemsstaterna samt innehavaren om det datum då det förfarande som avses i punkterna 7–13 inleds.

7. Inom 60 dagar från dagen då förfarandet inleddes, skall den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten utarbeta en utredningsrapport och ett utkast till beslut som skall sändas till de övriga behöriga myndigheter som berörs.

Tidsfristen får förkortas om det gäller ett brådskande ärende, särskilt om det rör säkerhetaspekter.

Tidsfristen får förlängas till 90 dagar för ändringar som rör ändring av eller tillägg till de terapeutiska indikationerna.

Tidsfristen skall förlängas till 90 dagar för ändringar som rör ändring eller tillägg av djurslag som inte är livsmedelsproducerande.

8. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten får inom den tid som fastställs i punkt 7 begära att innehavaren inkommer med ytterligare upplysningar, inom en viss tidsram som fastställs av den behöriga myndigheten. Förfarandet skall skjutas upp till dess att de begärda upplysningarna inkommit. I detta fall får den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten förlänga den tidsfrist som fastställs i punkt 7 med ytterligare dagar.

Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten skall informera de övriga berörda behöriga myndigheterna.

9. Inom 30 dagar från dagen då utkastet till beslut och utredningsrapporten inkom, skall de övriga behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna godkänna utkastet till beslut och meddela den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten om detta.

Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten skall avsluta förfarandet och underrätta de övriga berörda behöriga myndigheterna och innehavaren om detta.

10. Varje behörig myndighet som berörs skall om det är nödvändigt ändra godkännandet, som beviljats enligt artikel 6 i direktiv 2001/83/EG eller artikel 5 i direktiv 2001/82/EG, i överensstämmelse med utkastet till beslut som avses i punkt 9.

11. Beslut om ändringar som rör säkerhetsfrågor skall genomföras inom en viss tidsram som fastställs gemensamt av den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten och innehavaren, i samråd med de övriga behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna.

12. Om en eller flera de behöriga myndigheterna, inom den tidsfrist som fastställs i punkt 9, inte kan godkänna utkastet till beslut från referensmedlemsstatens behöriga myndighet, skall det förfarande som avses i artikel 35.2 i direktiv 2001/83/EG eller artikel 39.2 i direktiv 2001/82/EG tillgripas.

13. Om de behöriga myndigheterna i de medlemsstater som berörs av ansökan anser att ändringen inte kan godkännas, får innehavaren inom 10 dagar från det att det förfarande som avses i punkt 8 avslutats, hänskjuta ärendet till läkemedelsmyndigheten med avsikt att tillämpa artikel 35.2 i direktiv 2001/83/EG eller artikel 39.2 i direktiv 2001/82/EG.

Artikel 7

Humanvacciner mot influensa

1. När det gäller ändringar av villkoren för godkännande för försäljning av humanvacciner mot influensa skall det förfarande som fastställs i punkterna 2–5 tillämpas.

2. Inom 30 dagar från dagen då förfarandet inleddes, skall den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten utarbeta en utredningsrapport på grundval av de kvalitetsdokument som avses i modul 3 i bilaga I till direktiv 2001/83/EG samt ett utkast till beslut som skall tillställas de övriga behöriga myndigheter som berörs.

3. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten får inom den tidsram som fastställs i punkt 2 begära att innehavaren inkommer med ytterligare upplysningar. Den skall underrätta de övriga behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna om detta.

4. Inom 12 dagar från dagen då utkastet till beslut och utredningsrapporten inkom, skall de övriga behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna godkänna utkastet och meddela den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten om detta.

5. Innehavaren skall lämna kliniska uppgifter och, i tillämpliga fall, uppgifter om läkemedlets stabilitet till den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten samt till de övriga behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna senast tolv dagar efter det att den tidsfrist som fastställs i punkt 4 löpt ut.

Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten skall utvärdera dessa uppgifter och utarbeta ett utkast till slutligt beslut inom sju dagar efter det att dessa uppgifter mottagits. De övriga behöriga myndigheterna som berörs skall godkänna detta slutliga utkast till beslut och, inom sju dagar efter det att dessa uppgifter mottagits, anta ett beslut i enlighet med det slutliga utkastet.

6. Om en behörig myndighet, under det förfarande som fastställs i punkterna 2–5, väcker en fråga om folkhälsa som den anser utgör ett hinder för det ömsesidiga erkännandet av det beslut som skall fattas, skall det förfarande som avses i artikel 35.2 i direktiv 2001/83/EG tillämpas.

Artikel 8

Pandemisk situation med avseende på sjukdomar hos människor

Föreligger en pandemisk situation med avseende på influensa hos människor som i vederbörlig ordning erkänts av Världshälsoorganisationen eller av gemenskapen inom ramen för Europaparlamentets och rådets beslut 2119/98/EG⁽¹⁾, får behöriga myndigheter tillfälligt och i undantagsfall anse att ändringen av villkoren för godkännande för försäljning av humanvacciner mot influensa är godkänd efter det att en ansökan mottagits och innan det förfarande som beskrivs i artikel 7 har avslutats. Under detta förfarande kan dock fullständiga uppgifter om klinisk säkerhet och verkan lämnas in.

Föreligger en pandemisk situation med avseende på andra sjukdomar hos människor än influensa, får första stycket och artikel 7 tillämpas med vederbörliga ändringar.

Artikel 9

Brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl

1. Om innehavaren vidtar brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl när det föreligger fara för människors och djurs hälsa, skall denne omgående underrätta de behöriga myndigheterna. Om de behöriga myndigheterna inte har inkommit med några invändningar inom 24 timmar efter det att den mottagit upplysningarna, skall de brådskande begränsningsåtgärderna anses ha godkänts.

De brådskande begränsningsåtgärderna skall genomföras inom en viss tidsram som fastställs i överenskommelse med de behöriga myndigheterna.

⁽¹⁾ EGT L 268, 3.10.1998, s. 1.

En ändringsansökan som speglar den brådslande begränsningsåtgärden skall omgående, och i vilket fall som helst inte senare än 15 dagar efter det att den brådslande begränsningsåtgärden har inletts, lämnas in till de behöriga myndigheterna i syfte att tillämpa de förfaranden som fastställs i artikel 6.

2. Om de behöriga myndigheterna kräver att en innehavare inför brådslande begränsningsåtgärder, skall denne tvingas lämna in en ändringsansökan som tar hänsyn till de säkerhetsbegränsningar som de behöriga myndigheterna kräver.

De brådslande begränsningsåtgärderna skall genomföras inom en viss tidsram som fastställs i överenskommelse med de behöriga myndigheterna.

En ändringsansökan som speglar den brådslande begränsningsåtgärden skall tillsammans med de handlingar som styrker ändringen omgående, och i vilket fall som helst inte senare än 15 dagar efter det att den brådslande begränsningsåtgärden har inletts, lämnas till de behöriga myndigheter som

ansvarar för tillämpningen av de förfaranden som fastställs i artikel 6.

Detta stycke skall inte påverka artikel 36 i direktiv 2001/83/EG och artikel 40 i direktiv 2001/82/EG.

Artikel 10

Upphävande

Förordning (EG) nr 541/95 upphävs.

Hänvisningar till den upphävda förordningen skall tolkas som hänvisningar till denna förordning.

Artikel 11

Denna förordning träder i kraft den tjugonde dagen efter det att den har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Den skall tillämpas från den 1 oktober 2003.

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.

Utfärdad i Bryssel den 3 juni 2003.

På kommissionens vägnar

Erkki LIIKANEN

Ledamot av kommissionen

BILAGA I

FÖRTECKNING ÖVER OCH VILLKOR FÖR MINDRE ÄNDRINGAR (TYP IA OCH IB) AV ETT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING ENLIGT ARTIKLARNA 3–5**Inledande anmärkningar**

Ändringarna är numrerade och undergrupperna anges med bokstäver eller siffror i ett mindre teckensnitt. Villkoren för att en ändring skall följa ett förfarande för typ IA eller IB beskrivs för varje underkategori och anges under varje ändring.

För att omfatta eventuella andra ändringar måste ansökningar samtidigt lämnas för alla följdändringar eller parallella ändringar som kan kopplas till den ändring som ansökan avser, och sambandet mellan dessa ändringar skall tydligt beskrivas.

För anmälningar som innehåller certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet, och där ändringen gäller den dokumentation som lämnats som underlag för certifikatet, skall erforderlig dokumentation inlämnas till Europafarmakopékommisionen (EDQM). Om certifikatet revideras efter en utvärdering av ändringen måste även de godkännanden för försäljning som är knutna till detta uppdateras. Ofta kan detta göras med en typ IA-anmälan.

Ett biologiskt läkemedel är en produkt vars aktiva substans utgörs av en biologisk substans. En biologisk substans är en substans som framställs eller extraheras från en biologisk källa, och för vilken en kombination av fysikal-kemisk-biologisk testning och produktionsprocessen och kontrollen av denna krävs för dess karakteristik och kvalitetsbestämning.

Följande produkter skall därför anses vara biologiska läkemedel: immunologiska läkemedel och läkemedel som härrör från blod eller plasma från människor enligt definition i artikel 1.4 och 1.10 i direktiv 2001/83/EG, immunologiska veterinärmedicinska läkemedel enligt definition i artikel 1.7 i direktiv 2001/82/EG, läkemedel som omfattas av del A i bilagan till rådets förordning (EEG) nr 2309/93 ⁽¹⁾ samt läkemedel för avancerad terapi enligt definition i del IV i bilaga I till direktiv 2001/83/EG.

En ändring i tillverkningsprocessen för en icke-proteinhaltig komponent på grund av ett senare införande av ett biotekniskt steg kan göras i enlighet med bestämmelse nr 15 eller 21 (beroende på omständigheterna) för typ I-ändringar. Denna ändring påverkar inte andra ändringar som beskrivs i den här bilagan och som är tillämpliga i detta speciella sammanhang. En proteinhaltig komponent, framställd genom en bioteknisk process som finns upptagen i del A i bilagan till förordning (EEG) nr 2309/93, som tillsätts ett läkemedel, omfattas av denna förordning. Tillämplig gemenskapslagstiftning för särskilda varugrupper ⁽²⁾ skall iakttas.

Behöriga myndigheter behöver inte meddelas när det gäller en reviderad monografi från Europafarmakopén eller en nationell farmakopé från en medlemsstat, under förutsättning att nödvändiga ändringar genomförs inom sex månader efter antagandet av den reviderade monografen och det i produktokumentationen hänvisas till den aktuella utgåvan av farmakopén.

I denna text har uttrycket "testförfarande" samma betydelse som analysmetod och "gränsvärden" avser detsamma som godkännandekriterier.

Kommissionen kommer i samråd med medlemsstaterna, läkemedelsmyndigheten och berörda parter att utarbeta och offentliggöra en detaljerad vägledning om de dokument som skall lämnas in.

⁽¹⁾ EGT L 214, 24.8.1993, s. 1.

⁽²⁾ Livsmedel och livsmedelsingredienser i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 258/97 (EGT L 43, 14.2.1997, s. 1), färgämnen för användning i livsmedel som omfattas av Europaparlamentets och rådets direktiv 94/36/EG (EGT L 237, 10.9.1994, s. 13), livsmedelstillsatser som omfattas av rådets direktiv 88/388/EEG (EGT L 184, 15.7.1988, s. 61), extraktionsmedel i enlighet med rådets direktiv 88/344/EEG (EGT L 157, 24.6.1988, s. 28), senast ändrat genom direktiv 92/115/EEG (EGT L 409, 31.12.1992, s. 31) och livsmedel och livsmedelsingredienser som härrör från en bioteknisk process som har introducerats i tillverkningen/produktionen behöver inte anmälas som en ändring av villkoren för godkännandet för försäljning.

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
1.	Ändring av namn och/eller adress för innehavaren av godkännandet för försäljning	IA
	Villkor: Innehavaren av godkännandet skall fortfarande vara samma juridiska person.	
2.	Ändring av läkemedlets namn	IB
	Villkor: Ingen förväxling kan ske med namn på andra befintliga läkemedel eller internationella generiska benämningar.	
3.	Ändring av namnet på den aktiva substansen	IA
	Villkor: Den aktiva substansen skall fortfarande vara densamma.	
4.	Ändring av namn och/eller adress för tillverkaren av den aktiva substansen när certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet saknas	IA
	Villkor: Tillverkningsstället skall fortfarande vara detsamma.	
5.	Ändring av namn och/eller adress för tillverkaren av den färdiga produkten	IA
	Villkor: Tillverkningsstället skall fortfarande vara detsamma.	
6.	Ändring av ATC-kod	
a)	Humanläkemedel	IA
	Villkor: Ändringen är en följd av ett godkännande av eller tillägg till ATC-kod från WHO.	
b)	Veterinärmedicinska läkemedel	IA
	Villkor: Ändringen är en följd av ett godkännande av eller tillägg till ATC vet-kod.	
7.	Byte eller tillägg av tillverkningsställe för en del av eller hela tillverkningsprocessen för läkemedlet	
a)	Sekundära förpackningar för alla typer av läkemedelsformer	Villkor: 1, 2 (se nedan) IA
b)	Primärt förpackningsställe	
1.	Fasta läkemedelsformer, t.ex. tabletter och kapslar	Villkor: 1, 2, 3, 5 IA
2.	Halvfasta eller flytande läkemedelsformer	Villkor: 1, 2, 3, 5 IB
3.	Flytande läkemedelsformer (suspensioner, emulsioner)	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5 IB
c)	Alla övriga tillverkningsprocesser förutom frisläppande av tillverkningsatser	Villkor: 1, 2, 4, 5 IB

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
Villkor: 1. Tillfredsställande kontroll skall ha utförts under de senaste tre åren av ett kontrollorgan i en av medlemsstaterna i EES eller i ett land som har ett avtal om ömsesidigt erkännande av god tillverkningssed (GMP) med EU. 2. Tillverkningsstället har vederbörligt tillstånd (att tillverka den läkemedelsform eller det läkemedel som berörs). 3. Läkemedlet är inte en steril produkt. 4. Det finns en valideringsplan, eller det har gjorts en validering enligt gällande protokoll av tillverkningen på det nya tillverkningsstället omfattande minst tre tillverkningssatser av produktionsstorlek. 5. Läkemedlet är inte ett biologiskt läkemedel.		
8. Ändring av frisläppningsförfarande för tillverkningssatser och kvalitetskontroll av det färdiga läkemedlet		
a) Byte eller tillägg av anläggning för kontroll/testning av tillverkningssatser	Villkor: 2, 3, 4 (se nedan)	IA
b) Byte eller tillägg av ansvarig tillverkare för frisläppande av tillverkningssatser		
1. Undantaget kontroll/testning av tillverkningssatser	Villkor: 1, 2	IA
2. Inklusive kontroll/testning av tillverkningssatser	Villkor: 1, 2, 3, 4	IA
Villkor: 1. Den tillverkare som är ansvarig för frisläppande av tillverkningssatser skall ha sitt säte inom EES. 2. Tillverkningsstället är godkänt. 3. Produkten är inte ett biologiskt läkemedel. 4. Metodöverföring från det gamla till det nya tillverkningsstället eller testlaboratoriet har slutförts.		
9. Uteslutande av tillverkningsställe (för aktiva substanser, för intermediat eller för färdiga läkemedel, förpackningsställe, tillverkare som är ansvarig för frisläppande av tillverkningssats, kontrollanläggning för tillverkningssatser)		IA
Villkor: Inga		
10. Mindre ändring i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen		IB
Villkor: 1. Ingen ändring av den kvalitativa eller kvantitativa föroreningsprofilen och ingen ändring av de fysikal-kemiska egenskaperna. 2. Den aktiva substansen är inte en biologisk substans. 3. Syntesvägen är oförändrad, dvs. intermediaten är desamma. När det gäller växtbaserade läkemedel är det geografiska ursprunget, produktionen av den växtbaserade substansen och tillverkningsprocessen oförändrade.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
11. Ändring i satsstorlek för en aktiv substans eller intermediär		
a) Upp till ett tiofaldigande av den satsstorlek som gällde då godkännandet för försäljning utfärdades	Villkor: 1, 2, 3, 4 (se nedan)	IA
b) Minskning av satsstorlek	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5	IA
c) Mer än ett tiofaldigande av satsstorleken jämfört med den som gällde vid godkännandet	Villkor: 1, 2, 3, 4	IB
Villkor:		
1. Eventuella ändringar av tillverkningsmetoder är enbart sådana som är nödvändiga på grund av den ökade satsstorleken, t.ex. användning av utrustning av en annan storlek. 2. Det skall finnas testresultat från minst två tillverkningsatser som följer specifikationerna för den föreslagna satsstorleken. 3. Den aktiva substansen är inte en biologisk substans. 4. Ändringen berör inte processens reproducerbarhet. 5. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på problem med hållbarheten.		
12. Ändring av specifikationer för aktiv substans eller utgångsmaterial, intermediär eller reagens som används i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen		
a) Skärpning av gränsvärden för specifikationer	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
	Villkor: 2, 3	IB
b) Tillägg av ny testparameter till specifikationen för		
1. en aktiv substans	Villkor: 2, 4, 5	IB
2. utgångsmaterial/intermediär/reagens som används i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen	Villkor: 2, 4	IB
Villkor:		
1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att se över gränsvärden för specifikationer, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. i samband med ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring). 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen. 3. Eventuella ändringar skall ligga inom godkända gränsvärden. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt. 5. Den aktiva substansen är inte en biologisk substans.		
13. Ändring av testförfarande för aktiv substans eller utgångsmaterial, intermediär eller reagens som används i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen		
a) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	Villkor: 1, 2, 3, 5 (se nedan)	IA
b) Övriga ändringar av ett testförfarande, t.ex. utbyte eller tillägg av testförfarande	Villkor: 2, 3, 4, 5	IB

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
Villkor: - Analysmetoden skall vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonntyp eller metod). Inga nya föroreningar upptäcks. - Lämpliga (re-)valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer. - Valideringsresultat visar att det nya testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående. - Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt. - Aktiv substans, utgångsmaterial, intermediär eller reagens är inte en biologisk substans.		
14. Ändring av tillverkaren av den aktiva substansen eller av utgångsmaterial/reagens/intermediär i tillverkningsprocessen av den aktiva substansen i de fall certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet saknas		
a) Ändring av tillverkningsställe för redan godkänd tillverkare (byte eller tillägg)	Villkor: 1, 2, 4 (se nedan)	IB
b) Ny tillverkare (byte eller tillägg)	Villkor: 1, 2, 3, 4	IB
Villkor: - Specifikationer (t.ex. kontroller under tillverkningsprocessen och analysmetoder för alla material), framställningsmetod (t.ex. satsstorlek) och detaljerad syntesväg är identiska med dem som redan är godkända. - Om material av humant eller animaliskt ursprung används i tillverkningsprocessen använder inte tillverkaren någon ny leverantör för vilken utredning krävs angående virussäkerhet eller uppfyllande av aktuell utgåva av <i>Vägledning om minimering av risken för överföring via medicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur</i>. - Tillverkaren av den nuvarande eller nya aktiva substansen använder inte en <i>drug master file</i>. - Ändringen gäller inte ett läkemedel med en biologisk aktiv substans.		
15. Inlämning av nytt eller uppdaterat certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet för aktiv substans eller utgångsmaterial/reagens/intermediär som används vid tillverkningen av den aktiva substansen		
a) Från en redan godkänd tillverkare	Villkor: 1, 2, 4 (se nedan)	IA
b) Från en ny tillverkare (byte eller tillägg)		
1. Steril substans	Villkor: 1, 2, 3, 4	IB
2. Övriga substanser	Villkor: 1, 2, 3, 4	IA
c) Substans i veterinärmedicinskt läkemedel avsett för djurslag som är mottagliga för TSE	Villkor: 1, 2, 3, 4	IB
Villkor: - Specifikationerna vid frisläppande av det färdiga läkemedlet och under hållbarhetstiden är oförändrade. - Oförändrade tilläggsspecifikationer (till Europafarmakopén) avseende föroreningar och produktspecifika krav (t.ex. partikelstorleksprofiler, polymorf form), om detta är tillämpligt. - Den aktiva substansen kommer att analyseras omedelbart innan den tas i bruk om inte någon tid för reanalys har angetts i certifikatet angående Europafarmakopéns tillämplighet eller informationsunderlag som stöder en viss tidpunkt för reanalys har lämnats. - Tillverkningsprocessen för den aktiva substansen eller utgångsmaterial/reagens/intermediär innebär inte användning av material av humant eller animaliskt ursprung som kräver utredning om virussäkerhet.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
16. Inlämning av nytt eller uppdaterat TSE-certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet för aktiv substans eller utgångsmaterial/reagens/intermediat som används vid tillverkning av en redan godkänd aktiv substans och tillverkningsprocess		
a) Substans i veterinärmedicinskt läkemedel avsett för djurslag som är mottagliga för TSE	Villkor: Inga	IB
b) Övriga substanser	Villkor: Inga	IA
17. Ändring av		
a) den tid efter vilken en reanalys av den aktiva substansen skall genomföras	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IB
b) lagringsföreskrifter för den aktiva substansen	Villkor: 1, 2	IB
Villkor: 1. Stabilitetsundersökningar har gjorts i enlighet med tidigare godkänt protokoll. Undersökningarna skall visa att godkända tillämpliga specifikationer fortfarande uppfylls. 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på problem med hållbarheten. 3. Den aktiva substansen är inte en biologisk substans.		
18. Utbyte av ett hjälpämne mot ett jämförbart hjälpämne		IB
Villkor: 1. Hjälpämnet har samma funktionsegenskaper. 2. Den nya produktens frisättningsprofil, fastställd på grundval av minst två tillverkningsatser av pilotstorlek, är jämförbar med den tidigare profilen (inga väsentliga skillnader beträffande jämförbarheten, se <i>Note for Guidance on Bioavailability and Bioequivalence</i> , bilaga II. Principerna i denna vägledning för humanläkemedel skall, då detta är tillämpligt, även beaktas beträffande veterinärmedicinska produkter). Beträffande växtbaserade läkemedel för vilka testning av frisättningsmönster inte är genomförbar är sönderfallstiden för den nya produkten jämförbar med den för den tidigare produkten. 3. Eventuella nya hjälpämnen medför inte användning av material av humant eller animaliskt ursprung för vilka utredning om virussäkerhet erfordras. För hjälpämnen i en veterinärmedicinsk produkt avsedd för djurslag som är mottagliga för TSE har en riskbedömning gjorts av behörig myndighet. 4. Ändringen gäller inte ett läkemedel som innehåller en biologisk aktiv substans. 5. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst två tillverkningsatser av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders tillfredsställande hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).		
19. Ändring av specifikationer för ett hjälpämne		
a) Skärpning av gränsvärden i specifikationer	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
	Villkor: 2, 3	IB
b) Tillägg av ny testparameter	Villkor: 2, 4, 5	IB

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
Villkor: 1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring). 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen. 3. Eventuella ändringar skall ligga inom godkända gränsvärden. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt. 5. Ändringen gäller inte adjuvans för vacciner eller biologiska hjälpämnen.		
20. Ändring av testförfarande för hjälpämne		
a) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	Villkor: 1, 2, 3, 5 (se nedan)	IA
b) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande för ett biologiskt hjälpämne	Villkor: 1, 2, 3	IB
c) Övriga ändringar av ett testförfarande, t.ex. att ett godkänt förfarande ersätts med ett nytt testförfarande	Villkor: 2, 3, 4, 5	IB
Villkor: 1. Analysmetoden skall vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonntyp eller metod). Inga nya föreningar upptäcks. 2. Lämpliga (re-)valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer. 3. Valideringsresultat visar att det nya testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt. 5. Substansen är inte ett biologiskt hjälpämne.		
21. Inlämning av nytt eller uppdaterat certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet för hjälpämne		
a) Från en redan godkänd tillverkare	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
b) Från en ny tillverkare (byte eller tillägg)		
1. Steril substans	Villkor: 1, 2, 3	IB
2. Övriga substanser	Villkor: 1, 2, 3	IA
c) Substans i veterinärmedicinskt läkemedel avsett för djurslag som är mottagliga för TSE	Villkor: 1, 2, 3	IB
Villkor: 1. Specifikationerna vid frisläppande av det färdiga läkemedlet och under hållbarhetstiden är oförändrade. 2. Oförändrade tilläggsspecifikationer (till Europafarmakopén) avseende föroreningar och produktspecifika krav (t.ex. partikelstorleksprofiler, polymorf form), om detta är tillämpligt. 3. Tillverkningsprocessen för hjälpämnet innebär inte användning av material av humant eller animaliskt ursprung som kräver utredning om virussäkerhet.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
22. Inlämning av nytt eller uppdaterat TSE-certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet för hjälpämne		
a) Från en redan godkänd eller en ny tillverkare (byte eller tillägg)	Villkor: Inga	IA
b) Hjälpämne i veterinärmedicinskt läkemedel avsett för djurslag som är mottagliga för TSE	Villkor: Inga	IB
23. Ändring av ursprunget för hjälpämne eller reagens från ett material med TSE-risk till ett vegetabiliskt eller syntetiskt material		
a) Hjälpämne eller reagens som används vid tillverkningen av en biologisk aktiv substans eller ett färdigt läkemedel innehållande en biologisk aktiv substans.	Villkor: (se nedan)	IB
b) Övriga fall	Villkor: (se nedan)	IA
Villkor: Specifikationerna rörande frisläppandet av hjälpämnet och det färdiga läkemedlet samt under hållbarhetstiden är oförändrade.		
24. Ändring av syntes eller återvinning av hjälpämne som inte ingår i någon farmakopé (och som beskrivs i dokumentationen)		IB
Villkor: 1. Specifikationerna påverkas inte negativt. Den kvalitativa och kvantitativa föroreningsprofilen och de fysikal-kemiska egenskaperna är desamma. 2. Hjälpämnet är inte en biologisk substans.		
25. Ändring för att följa Europafarmakopén eller nationell farmakopé i en medlemsstat		
a) Ändring av specifikationer för substans som tidigare inte omfattats av Europafarmakopén för att de skall följa denna eller en medlemsstats nationella farmakopé		
1. Aktiv substans	Villkor: 1, 2 (se nedan)	IB
2. Hjälpämne	Villkor: 1, 2	IB
b) Ändring som görs för att följa en uppdatering av relevant monografi från Europafarmakopén eller en medlemsstats nationella farmakopé		
1. Aktiv substans	Villkor: 1, 2	IA
2. Hjälpämne	Villkor: 1, 2	IA
Villkor: 1. Ändringen görs uteslutande för att följa farmakopén. 2. Oförändrade specifikationer (förutom de som rör farmakopén) för produktspecifika egenskaper (t.ex. partikelstorleksprofiler, polymorf form), om detta är tillämpligt.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
26. Ändring av specifikationer för förpackningsmaterial i kontakt med det färdiga läkemedlet		
a) Skärpning av gränsvärden för specifikationer	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
	Villkor: 2, 3	IB
b) Tillägg av ny testparameter	Villkor: 2, 4	IB
Villkor: 1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att granska specifikationsgränser, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring). 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen. 3. Eventuella ändringar skall ligga inom godkända gränsvärden. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.		
27. Ändring av testförfarande för förpackningsmaterial i kontakt med det färdiga läkemedlet		
a) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
b) Övriga ändringar av ett testförfarande, t.ex. utbyte eller tillägg av testförfarande	Villkor: 2, 3, 4	IB
Villkor: 1. Analysmetoden skall vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonntyp eller metod). 2. Lämpliga (re-)valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer. 3. Valideringsresultat visar att det nya testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.		
28. Ändring av någon del av det (primära) förpackningsmaterial som inte kommer i kontakt med det färdiga läkemedlet (t.ex. färgen på en flip off-förslutning, färgkodade ringar på ampuller, ändring av nålskydd [byte av plastmaterial])		IA
Villkor: Ändringen avser inte en väsentlig del av det förpackningsmaterial som påverkar det färdiga läkemedlets administrering, användning, säkerhet eller hållbarhet.		
29. Ändring av kvalitativ och/eller kvantitativ materialsammansättning av primärförpackningen		
a) Halvfasta eller flytande läkemedelsformer	Villkor: 1, 2, 3, 4 (se nedan)	IB
b) Alla övriga läkemedelsformer	Villkor: 1, 2, 3, 4	IA
	Villkor: 1, 3, 4	IB

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
Villkor: 1. Läkemedlet är inte en biologisk eller steril produkt. 2. Ändringen avser endast samma förpackningstyp och material (t.ex. byte från en blisterförpackning till en annan). 3. Det föreslagna förpackningsmaterialet måste, beträffande relevanta egenskaper, vara minst likvärdigt med det tidigare. 4. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras och att berörda myndigheter omedelbart kommer att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).		
30. Ändring (byte, tillägg eller borttagande) av leverantör av förpackningskomponenter eller hjälpmedel (om dessa nämns i dokumentationen), med undantag av spacer för inhalation via dosaerosol		
a) Borttagande av leverantör	Villkor: 1 (se nedan)	IA
b) Byte eller tillägg av leverantör	Villkor: 1, 2, 3, 4	IB
Villkor: 1. Inga förpackningskomponenter eller hjälpmedel tas bort. 2. Den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen av förpackningskomponenter och hjälpmedel förblir densamma. 3. Specifikationerna och kvalitetskontrollmetoden är minst likvärdiga med de tidigare. 4. I förekommande fall är steriliseringsmetod och steriliseringsförhållanden oförändrade.		
31. Ändring av de processkontroller eller gränsvärden som tillämpas under tillverkningen av produkten		
a) Skärpning av de gränsvärden som gäller för tillverkningsprocessen	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
	Villkor: 2, 3	IB
b) Tillägg av nya tester och gränsvärden	Villkor: 2, 4	IB
Villkor: 1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring). 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på problem med hållbarheten. 3. Eventuella ändringar skall ligga inom gällande godkännandegränser. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.		
32. Ändring av tillverkningssatsens storlek för det färdiga läkemedlet		
a) Upp till ett tiofaldigande av den satsstorlek som gällde då godkännandet för försäljning utfärdades	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5 (se nedan)	IA
b) Minskning till en storlek som är upp till tio gånger mindre	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
c) Övriga storleksförändringar	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
Villkor: 1. Ändringen påverkar inte läkemedlets reproducerbarhet eller enhetlighet. 2. Ändringen avser enbart läkemedelsformer av standardtyp för oralt intag med omedelbar frisättning och icke-sterila flytande läkemedelsformer. 3. Eventuella ändringar av tillverkningsmetod eller processkontroller är enbart sådana som varit nödvändiga på grund av förändringar av satsstorleken, t.ex. användning av utrustning av annan storlek. 4. Det finns en valideringsplan eller det har gjorts en validering av tillverkningen, enligt gällande protokoll, omfattande minst tre tillverkningssatser av den föreslagna nya storleken i enlighet med tillämpliga riktlinjer. 5. Ändringen gäller inte ett läkemedel som innehåller en biologisk aktiv substans. 6. Ändringen får inte vara ett resultat av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på stabilitetsproblem. 7. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst en tillverkningssats av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras och att berörda myndigheter omedelbart kommer att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).		
33. Mindre ändring i tillverkningen av det färdiga läkemedlet		IB
Villkor: 1. Den generella tillverkningsprincipen är oförändrad. 2. Den nya processen skall ge en produkt som beträffande kvalitet, säkerhet och verkan i alla avseenden är identisk med den tidigare. 3. Läkemedlet innehåller inte någon biologisk, aktiv substans. 4. Om steriliseringsprocessen har ändrats, gäller ändringen enbart till en standardcykel enligt farmakopén. 5. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst en tillverkningssats av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras och att berörda myndigheter omedelbart kommer att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).		
34. Ändring av det system för färg- eller smakämnen som används i det färdiga läkemedlet		
a) Minskning eller borttagning av ett eller flera		
1. färgämnen	Villkor: 1, 2, 3, 4, 7 (se nedan)	IA
2. smakämnen	Villkor: 1, 2, 3, 4, 7	IA
b) Ökning, tillägg eller utbyte av ett eller flera		
1. färgämnen	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
2. smakämnen	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
Villkor: 1. Ingen ändring av läkemedelsformens funktionella egenskaper, t.ex. sönderfallstid eller frisättningsprofil. 2. Eventuella mindre justeringar av sammansättningen för att den totala vikten skall förbli oförändrad skall göras med användning av ett hjälpämne som redan utgör en huvudkomponent i sammansättningen av den färdiga produkten. 3. Specifikationerna för det färdiga läkemedlet har endast uppdaterats beträffande utseende/luft/smak, och om så tillämpligt, genom att ta bort eller lägga till ett identifikationstest.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
4. Stabilitetsundersökningar (långsiktiga och accelererade) enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders tillfredsställande hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder). Dessutom skall stabiliteten vid ljusexponering testas i de fall där detta är tillämpligt. 5. Eventuella nya komponenter skall följa tillämpliga direktiv (t.ex. rådets direktiv 78/25/EEG [EGT L 229, 15.8.1978, s. 63] med senare ändringar för färgämnen och direktiv 88/388/EEG för smakämnen). 6. Eventuella nya komponenter innehåller inte material av humant eller animaliskt ursprung som kräver utredning angående virussäkerhet eller uppfyllande av aktuell utgåva av <i>Vägledning om minimering av risken för överföring via medicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur</i>. 7. Biologiska veterinärmedicinska läkemedel för oral användning, för vilka färg- eller smakämnet är av betydelse för upptaget hos den djurart som medlet är avsett för, är undantagna.		
35. Ändrad drageringsvikt för tabletter eller ändrad vikt för kapselhöljen		
a) Orala läkemedelsformer med omedelbar frisättning	Villkor: 1, 3, 4 (se nedan)	IA
b) Magsaftresistenta läkemedelsformer och läkemedel med modifierad eller förlängd frisättning	Villkor: 1, 2, 3, 4	IB
Villkor: 1. Den nya produktens frisättningsprofil, fastställd utifrån minst två tillverkningssatser av pilotstorlek, är jämförbar med den tidigare produktprofilen. Beträffande växtbaserade läkemedel för vilka testning av frisättningsmönster inte är genomförbar är sonderfallstiden för den nya produkten jämförbar med den för den tidigare produkten. 2. Dragering är inte en avgörande faktor för frisättningsmekanismen. 3. Specifikationerna för det färdiga läkemedlet har endast uppdaterats beträffande vikt och dimensioner, i förekommande fall. 4. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders tillfredsställande hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).		
36. Ändring av behållarens utseende eller förslutningssystem		
a) Sterila läkemedelsformer och biologiska läkemedel	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IB
b) Övriga läkemedelsformer	Villkor: 1, 2, 3	IA
Villkor: 1. Ingen ändring av behållarens kvalitativa eller kvantitativa sammansättning. 2. Ändringen avser inte en väsentlig del av förpackningsmaterialet som påverkar det färdiga läkemedlets administrering, användning, säkerhet eller hållbarhet. 3. Beträffande ändring av det fria utrymmet i behållaren eller proportionen mellan yta och volym har stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer påbörjats på minst två tillverkningssatser av pilotstorlek (tre för biologiska läkemedel) eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders hållbarhetsdata (sex månader för biologiska läkemedel). Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras och att berörda myndigheter omedelbart kommer att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
37. Ändring av specifikationer för det färdiga läkemedlet		
a) Skärpning av gränsvärden för specifikationer	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
	Villkor: 2, 3	IB
b) Tillägg av ny testparameter	Villkor: 2, 4, 5	IB
Villkor: 1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att granska gränsvärden för specifikationer, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring). 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen. 3. Eventuella ändringar skall ligga inom godkända gränsvärden. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt. 5. Testförfarandet avser inte en biologisk aktiv substans eller ett biologiskt hjälpämne i läkemedlet.		
38. Ändring av testförfarande för det färdiga läkemedlet		
a) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5 (se nedan)	IA
b) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande för en biologisk, aktiv substans eller biologiskt hjälpämne	Villkor: 1, 2, 3, 4	IB
c) Övriga ändringar av ett testförfarande, t.ex. utbyte eller tillägg av testförfarande	Villkor: 2, 3, 4, 5	IB
Villkor: 1. Analysmetoden skall vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonntyp eller metod). 2. Lämpliga (re-)valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer. 3. Valideringsresultat visar att det nya testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt. 5. Testförfarandet avser inte en biologisk aktiv substans eller ett biologiskt hjälpämne i läkemedlet.		
39. Ändring eller tillägg av prägling som avtryck, relief eller annan märkning på tabletter (med undantag av brytskåra) eller av präglingen på kapslar, inbegripet utbyte eller tillsats av bläck för produktmärkning		IA
Villkor: 1. Specifikationer vid frisläppande och under hållbarhetstiden för produkten har inte ändrats (förutom rörande utseende). 2. Nya bläcksorter för märkning måste följa tillämplig läkemedelslagstiftning.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
40. Ändring av dimensioner på tabletter, kapslar, suppositorier och vagitorier utan förändringar av kvalitativ eller kvantitativ sammansättning och genomsnittlig vikt		
a) Magsaftresistent läkemedel, läkemedel med modifierad eller förlängd frisättning samt tabletter med skåra	Villkor: 1, 2 (se nedan)	IB
b) Övriga tabletter, kapslar, stolpiller och vagitorier	Villkor: 1, 2	IA
Villkor: 1. Frisättningsprofilen för den förändrade produkten är jämförbar med den tidigare profilen. Beträffande växtbaserade läkemedel för vilka testning av frisättningsmönster inte är genomförbar är sönderfallstiden för den nya produkten jämförbar med den för den tidigare produkten. 2. Specifikationer vid frisläppande och under hållbarhetstiden för produkten har inte ändrats (med undantag av dimensionerna).		
41. Ändring av förpackningsstorlek för det färdiga läkemedlet		
a) Ändring av antalet enheter (t.ex. tabletter eller ampuller) per förpackning		
1. Ändring som ligger inom ramen för tidigare godkända förpackningsstorlekar	Villkor: 1, 2 (se nedan)	IA
2. Ändring som ligger utanför ramen för tidigare godkända förpackningsstorlekar	Villkor: 1, 2	IB
b) Ändring av fyllnadsvikt/fyllnadsvolym för icke-parentala flerdosprodukter	Villkor: 1, 2	IB
Villkor: 1. Nya förpackningsstorlekar skall följa de anvisningar om dosering och behandlingstid som godkänts i produktresumén (SPC). 2. Materialet i primärförpackningen är oförändrat.		
42. Ändring av		
a) Hållbarhet för den färdiga produkten		
1. I obruten förpackning	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IB
2. Efter öppnande	Villkor: 1, 2	IB
3. Efter spädning eller blandning	Villkor: 1, 2	IB
b) Lagringsförhållanden för den färdiga eller spädda/blandade produkten	Villkor: 1, 2, 4	IB
Villkor: 1. Stabilitetsundersökningar har gjorts i enlighet med tidigare godkänt protokoll. Undersökningarna skall visa att godkända tillämpliga specifikationer fortfarande uppfylls. 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på problem med hållbarheten. 3. Hållbarhetstiden överstiger inte fem år. 4. Produkten är inte ett biologiskt läkemedel.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
43. Tillsats, utbyte eller borttagande av doserings- eller administreringshjälpmedel som inte utgör del av primärförpackningen (spacerhjälpmedel för inhalation via dosaerosol undantas)		
a) Humanläkemedel		
1. Tillsats eller utbyte	Villkor: 1, 2 (se nedan)	IA
2. Borttagande	Villkor: 3	IB
b) Veterinärmedicinska läkemedel	Villkor: 1, 2	IB
Villkor:		
1. Det föreslagna doseringshjälpmedlet skall ge erforderlig dos av läkemedlet med korrekt noggrannhet, i enlighet med godkänd doseringsanvisning, och uppgifter som styrker detta skall finnas tillgängliga.		
2. Det nya hjälpmedlet fungerar tillsammans med läkemedlet.		
3. Läkemedlet kan fortfarande administreras med korrekt noggrannhet.		
44. Ändring av specifikation för doserings- eller administreringshjälpmedel för veterinärmedicinska läkemedel		
a) Skärpning av gränsvärden för specifikationer	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
	Villkor: 2, 3	IB
b) Tillägg av ny testparameter	Villkor: 2, 4	IB
Villkor:		
1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att granska gränsvärden för specifikationer, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring).		
2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen.		
3. Eventuella ändringar skall ligga inom godkända gränsvärden.		
4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.		
45. Ändring av testförfarande för doserings- eller administreringshjälpmedel för veterinärmedicinska läkemedel		
a) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
b) Övriga ändringar av testförfarandet, t.ex. att ett godkänt testförfarande byts ut mot ett nytt förfarande	Villkor: 2, 3, 4	IB
Villkor:		
1. Det nya eller uppdaterade förfarandet är minst likvärdigt med det tidigare testförfarandet.		
2. Lämpliga (re-)valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer.		
3. Valideringsresultat visar att det nya testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående.		
4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas	Typ
46. Ändring av produktresumé för ett läkemedel, som i allt väsentligt överensstämmer med ett annat läkemedel, till följd av ett kommissionsbeslut om hänskjutning av ett ursprungligt läkemedel i enlighet med artikel 30 i direktiv 2001/83/EG eller artikel 34 i direktiv 2001/82/EG	IB
Villkor: 1. De berörda avsnitten i den föreslagna produktresumén motsvarar exakt texten i bilagan till kommissionens beslut om hänskjutningsförfarande för det ursprungliga läkemedlet. 2. Ansökan lämnas inom 90 dagar efter offentliggörande av kommissionens beslut.	

BILAGA II

**ÄNDRINGAR AV ETT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING VILKA KRÄVER EN ANSÖKAN OM
UTVIDGAT GODKÄNNANDE I ENLIGHET MED ARTIKEL 2**

Nedanstående ändringar kommer att räknas till den kategori som kräver ansökan om utvidgat godkännande i enlighet med artikel 2.

En utvidgning eller en ändring av ett befintligt godkännande för försäljning skall beviljas av behörig myndighet.

Namnet på läkemedlet kommer att vara detsamma för det utvidgade som för det befintliga godkännandet för försäljning av läkemedlet.

Kommissionen kommer i samråd med medlemsstaterna, läkemedelsmyndigheten och berörda parter att utarbeta och offentliggöra detaljerade riktlinjer om vilken dokumentation som skall lämnas.

Ändringar som kräver ansökan om utvidgat godkännande

1. *Ändringar avseende aktiv substans/aktiva substanser*
 - i) Ersättning av den eller de aktiva substanserna med ett annat salt/esterkomplex/derivat (med samma terapeutiska komponent) vars verkan och säkerhet inte väsentligen skiljer sig från den ersatta substansen.
 - ii) Ersättning med en annan isomer eller blandning av isomerer, eller att en blandning ersätts med en isolerad isomer (t.ex. att en racemat ersätts med en enda enantiomer), vars verkan och säkerhet inte väsentligen skiljer sig från den ersatta komponenten.
 - iii) Ersättning av en biologisk substans eller bioteknologisk produkt med en substans eller produkt med en något annorlunda molekylstruktur. Modifiering av den vektor som används för att producera antigenen/utgångsmaterialet, inklusive en ny mastercellbank från annan källa, med en verkningsgrad och säkerhet som inte väsentligen skiljer sig från den som modifierats.
 - iv) Ny ligand eller kopplingsmekanism för ett radioaktivt läkemedel.
 - v) Ändring av extraktionsmedel eller andel växtdrog i växtpreparat där verkningsgraden och säkerheten efter ändringen inte uppvisar några väsentliga skillnader.
2. *Ändringar avseende styrka, läkemedelsform och administreringsväg*
 - i) Ändring av biotillgänglighet.
 - ii) Ändring av farmakokinetik, dvs. ändring av frisättningshastighet.
 - iii) Ändring eller tillägg av ny styrka.
 - iv) Ändring eller tillägg av ny läkemedelsform.
 - v) Ändring eller tillägg av ny administreringsväg ⁽¹⁾.
3. *Övriga ändringar som särskilt avser veterinärmedicinska läkemedel avsedda för livsmedelsproducerande djur*

Ändring eller tillägg av djurslag som medlet är avsett för.

⁽¹⁾ När det gäller parenteral administrering är det nödvändigt att skilja mellan intraarteriell, intravenös, intramuskulär, subkutan och övriga administreringsvägar. Beträffande administrering av vaccin till fjäderfä anses respiratoriska, orala och okulära administreringsvägar vara likvärdiga.