



**KOMMISSIONENS FÖRORDNING (EG) nr 1234/2008****av den 24 november 2008****om granskning av ändringar av villkoren för godkännande för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel****(Text av betydelse för EES)**

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS KOMMISSION HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel <sup>(1)</sup>, särskilt artikel 39.1,med beaktande av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel <sup>(2)</sup>, särskilt artikel 35.1,med beaktande av Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet <sup>(3)</sup>, särskilt artiklarna 16.4 och 41.6, och

av följande skäl:

- (1) Gemenskapens regelverk om ändringar av villkoren för godkännande för försäljning fastställs i 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 <sup>(4)</sup> och kommissionens förordning (EG) nr 1085/2003 av den 3 juni 2003 om granskning av ändringar av villkoren för ett godkännande för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel som omfattas av rådets förordning (EEG) nr 2309/93 <sup>(5)</sup>. Mot bakgrund av de praktiska erfarenheterna från tillämpningen av dessa två förordningar bör man se över dem för att fastställa ett enklare, tydligare och mer flexibelt regelverk, samtidigt som skyddet för folk- och djurhälsan upprätthålls.
- (2) De förfaranden som fastställs i förordningarna (EG) nr 1084/2003 och (EG) nr 1085/2003 bör därför anpassas utan att man avviker från de allmänna principer som dessa förfaranden grundar sig på. Av proportionalitetsskäl bör förordningen inte omfatta homeopati och traditionella växtbaserade läkemedel som inte har beviljats godkännande för försäljning utan är underställda ett förenklat registreringsförfarande.

<sup>(1)</sup> EGT L 311, 28.11.2001, s. 1.

<sup>(2)</sup> EGT L 311, 28.11.2001, s. 67.

<sup>(3)</sup> EUT L 136, 30.4.2004, s. 1.

<sup>(4)</sup> EUT L 159, 27.6.2003, s. 1.

<sup>(5)</sup> EUT L 159, 27.6.2003, s. 24.

**▼B**

- (3) Ändringar av läkemedel kan delas in i olika kategorier, beroende på risken för folk- eller djurhälsan och inverkan på det berörda läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt. Därför bör man fastställa definitioner för var och en av dessa kategorier. För ökad förutsägbarhet bör det för de olika kategorierna av ändringar upprättas detaljerade riktlinjer som regelbundet uppdateras mot bakgrund av den vetenskapliga och tekniska utvecklingen, särskilt med beaktande av utvecklingen inom det internationella harmoniseringsarbetet. Europeiska läkemedelsmyndigheten (nedan kallad *läkemedelsmyndigheten*) och medlemsstaterna bör också få befogenhet att utfärda rekommendationer om klassificeringen av oförutsedda ändringar.
- (4) Det bör klargöras att vissa ändringar som har störst potentiell inverkan på läkemedels kvalitet, säkerhet eller effekt kräver en fullständig vetenskaplig bedömning, på samma sätt som utvärderingen av nya ansökningar om godkännande för försäljning.
- (5) För att ytterligare minska det totala antalet förfaranden för ändringar och för att göra det lättare för myndigheterna att koncentrera sig på de ändringar som får en reell inverkan på kvalitet, säkerhet eller effekt bör man införa ett system för årlig rapportering av vissa mindre ändringar. Det bör inte krävas förhandsgodkännande för sådana ändringar, och de bör anmälas inom tolv månader efter genomförandet. Systemet för årlig rapportering bör dock inte omfatta sådana mindre ändringar som måste rapporteras omgående för att det aktuella läkemedlet ska kunna kontrolleras fortlöpande.
- (6) Det bör lämnas in en separat ansökan för varje ändring. I vissa fall bör det dock vara tillåtet att slå ihop flera ändringar för att förenkla granskningen av ändringarna och minska den administrativa bördan. Det bör bara vara tillåtet att slå ihop ändringar av villkoren för flera godkännanden för försäljning från samma innehavare av godkännandena om alla berörda godkännanden för försäljning berörs av exakt samma grupp ändringar.
- (7) För att undvika dubbelarbete vid utvärderingen av ändringar av villkoren för flera godkännanden för försäljning bör det inrättas ett förfarande för arbetsdelning där en myndighet, som väljs ut bland medlemsstaternas behöriga myndigheter och läkemedelsmyndigheten, granskar ändringen för de övriga berörda myndigheternas räkning.
- (8) För att öka samarbetet mellan medlemsstaterna och göra det möjligt att bilägga oenighet vid utvärderingen av vissa ändringar bör det fastställas bestämmelser, som återspeglar bestämmelserna i direktiv 2001/82/EG och direktiv 2001/83/EG, om uppgifterna för de samordningsgrupper som inrättas genom artikel 31 i direktiv 2001/82/EG och artikel 27 i direktiv 2001/83/EG.
- (9) I den här förordningen bör det klargöras när innehavaren av ett godkännande för försäljning får genomföra en viss ändring, eftersom ett sådant klargörande är av största vikt för de ekonomiska aktörerna.

**▼B**

- (10) Det bör fastställas en övergångsperiod så att alla berörda parter, särskilt medlemsstaternas myndigheter och branschen, får tid på sig för att anpassa sig till det nya regelverket.
- (11) Åtgärderna i denna förordning är förenliga med yttrandena från ständiga kommittén för humanläkemedel och ständiga kommittén för veterinärmedicinska läkemedel.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

## KAPITEL I

## ALLMÄNNA BESTÄMMELSER

*Artikel 1***Syfte och tillämpningsområde****▼M1**

1. Denna förordning innehåller bestämmelser om granskning av ändringar av villkoren för alla godkännanden för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel som beviljats i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004, direktiv 2001/83/EG, direktiv 2001/82/EG och rådets direktiv 87/22/EEG <sup>(1)</sup>.

**▼B**

2. Denna förordning ska inte gälla överlåtelse av ett godkännande för försäljning från en innehavare av godkännandet för försäljning (nedan kallad *innehavare*) till en annan innehavare.

3. Kapitel II ska bara gälla ändringar av villkoren för godkännanden för försäljning som beviljats i enlighet med direktiv 87/22/EEG, kapitel 4 i direktiv 2001/82/EG eller kapitel 4 i direktiv 2001/83/EG.

**▼M1**

3a. Kapitel IIa ska bara tillämpas på ändringar av villkoren i rent nationella godkännanden för försäljning.

**▼B**

4. Kapitel III ska bara gälla ändringar av villkoren för godkännanden för försäljning som beviljats i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 (nedan kallade *centraliserade godkännanden för försäljning*).

*Artikel 2***Definitioner**

I denna förordning gäller följande definitioner:

**▼M1**

1. *ändring av villkoren för ett godkännande för försäljning* eller *ändring*: en ändring av
- a) de uppgifter som avses i artiklarna 12.3–14 i direktiv 2001/82/EG och bilaga I till detta, artiklarna 8.3–11 i direktiv 2001/83/EG och bilaga I till detta, artiklarna 6.2 och 31.2 i förordning (EG) nr 726/2004 och artikel 7 i förordning (EG) nr 1394/2007,

<sup>(1)</sup> EGT L 15, 17.1.1987, s. 38.

**▼ M1**

- b) villkoren i beslutet om godkännande för försäljning av ett humanläkemedel, inklusive produktresumén, och alla eventuella villkor, skyldigheter eller begränsningar som påverkar godkännandet för försäljning, eller ändringar av märkningen eller bipacksedeln som har att göra med ändringar av produktresumén,
  
- c) villkoren i beslutet om godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel, inklusive produktresumén, och alla eventuella villkor, skyldigheter eller begränsningar som påverkar godkännandet för försäljning, eller ändringar av märkningen eller bipacksedeln.

**▼ B**

- 2. *mindre ändring av typ IA*: ändring som endast får en försumbar inverkan, eller ingen inverkan alls, på det berörda läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effekt,
  
- 3. *större ändring av typ II*: ändring som inte är ett utvidgat godkännande och som kan få väsentlig inverkan på det berörda läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effekt,
  
- 4. *utvidgat godkännande för försäljning* eller *utvidgat godkännande*: ändring som anges i bilaga I och uppfyller de krav som fastställs där,
  
- 5. *mindre ändring av typ IB*: ändring som varken är en mindre ändring av typ IA, en större ändring av typ II eller ett utvidgat godkännande,
  
- 6. *berörd medlemsstat*: medlemsstat vars behöriga myndighet har beviljat ett godkännande för försäljning av läkemedlet i fråga,
  
- 7. *berörd myndighet*:
  - a) den behöriga myndigheten i varje berörd medlemsstat,
  
  - b) vid centraliserade godkännanden för försäljning, läkemedelsmyndigheten,

**▼ M1**

- 8. *brådslande begränsningsåtgärd av säkerhetsskäl*: tillfällig ändring av villkoren för ett godkännande för försäljning till följd av att nya uppgifter framkommit om säkerheten vid användningen av läkemedlet,
  
- 9. *rent nationellt godkännande för försäljning*: godkännande för försäljning som en medlemsstat beviljat i enlighet med de bestämmelser som inte gäller förfarandet för ömsesidigt erkännande eller det decentraliserade förfarandet och som inte är föremål för fullständig harmonisering till följd av ett hänskjutningsförfarande.

**▼B***Artikel 3***Klassificering av ändringar**

1. Klassificeringen i bilaga II ska gälla för alla ändringar som inte är utvidgade godkännanden.

**▼M1**

2. En ändring som inte är ett utvidgat godkännande och som inte har kunnat klassificeras genom tillämpning av bestämmelserna i denna förordning, med beaktande av de riktlinjer som avses i artikel 4.1 och, i relevanta fall, eventuella rekommendationer som har lämnats i enlighet med artikel 5, ska anses vara en mindre ändring av typ IB.

**▼B**

3. Genom undantag från punkt 2 ska en ändring som inte är ett utvidgat godkännande och som inte har kunnat klassificeras genom tillämpning av bestämmelserna i denna förordning anses vara en större ändring av typ II i följande fall:

a) På begäran av innehavaren när denne lämnar in en ansökan om ändring.

**▼M1**

b) Om den behöriga myndigheten i den referensmedlemsstat som avses i artikel 32 i direktiv 2001/82/EG och artikel 28 i direktiv 2001/83/EG (nedan kallad *referensmedlemsstaten*) i samråd med övriga berörda medlemsstater, eller med läkemedelsmyndigheten om det gäller ett centraliserat godkännande för försäljning eller med den behöriga myndigheten om det gäller ett rent nationellt godkännande för försäljning, efter en bedömning av anmälans giltighet i enlighet med artikel 9.1, artikel 13b.1 eller artikel 15.1 och med hänsyn till de rekommendationer som lämnats i enlighet med artikel 5, konstaterar att ändringen kan få väsentlig inverkan på det berörda läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effekt.

*Artikel 4***Riktlinjer**

1. Efter samråd med medlemsstaterna och läkemedelsmyndigheten ska kommissionen utarbeta detaljerade riktlinjer för de olika kategorierna av ändringar samt riktlinjer för tillämpningen av de förfaranden som fastställs i kapitlen II, IIa, III och IV i denna förordning och för den dokumentation som ska lämnas in i samband med dessa förfaranden.

2. De riktlinjer som avses i punkt 1 ska uppdateras regelbundet.

**▼B***Artikel 5***Rekommendationer om oförutsedda ändringar****▼M1**

1. Innan en ansökan om en ändring som inte klassificeras i denna förordning lämnas in får innehavaren begära att något av följande organ lämnar en rekommendation om ändringens klassificering:

a) Läkemedelsmyndigheten, om ändringen gäller ett godkännande för försäljning som beviljats i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004.

**▼ M1**

- b) Den behöriga nationella myndigheten, om ändringen gäller ett rent nationellt godkännande för försäljning.
- c) Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten i övriga fall.

Den rekommendation som avses i första stycket ska följa de riktlinjer som avses i artikel 4.1. Den ska lämnas senast 45 dagar efter det att begäran har mottagits och ska skickas till innehavaren, läkemedelsmyndigheten och den samordningsgrupp som avses i artikel 31 i direktiv 2001/82/EG eller i artikel 27 i direktiv 2001/83/EG.

Den tidsfrist på 45 dagar som avses i andra stycket får förlängas med 25 dagar om den berörda myndigheten anser att det är nödvändigt att samråda med samordningsgruppen.

1a. Innan en granskning görs av en ändring som inte klassificeras i denna förordning får en behörig myndighet i en medlemsstat begära att samordningsgruppen lämnar en rekommendation om ändringens klassificering.

Den rekommendation som avses i första stycket ska vara förenlig med de riktlinjer som avses i artikel 4.1. Den ska lämnas senast 45 dagar efter det att begäran har mottagits och ska skickas till innehavaren, läkemedelsmyndigheten och de behöriga myndigheterna i alla medlemsstater.

**▼ B**

2. Läkemedelsmyndigheten och de två samordningsgrupper som avses i punkt 1 ska tillsammans se till att de rekommendationer som lämnas i enlighet med den punkten är enhetliga och ska offentliggöra rekommendationerna efter det att alla uppgifter som rör affärshemligheter har tagits bort.

*Artikel 6***Ändringar som leder till revidering av produktinformationen**

Om en ändring leder till en revidering av produktresumén, märkningen och bipacksedeln ska revideringen anses vara en del av den ändringen.

**▼ M1***Artikel 7***Sammanslagning av ändringar**

- 1. Vid anmälan av eller ansökan om flera ändringar ska en separat anmälan eller ansökan enligt kapitel II, kapitel III eller artikel 19 lämnas in för varje ändring.
- 2. Genom undantag från punkt 1 gäller följande:
  - a) Om samma mindre ändringar av typ IA av villkoren för ett eller flera godkännanden för försäljning med samma innehavare anmäls samtidigt till samma berörda myndighet, får en enda anmälan i enlighet med artikel 8 eller 14 omfatta alla dessa ändringar.

**▼ M1**

- b) Om flera ändringar av villkoren för samma godkännande för försäljning lämnas in samtidigt får samtliga ändringar omfattas av ett enda inlämnande, förutsatt att de berörda ändringarna uppfyller något av de villkor som anges i bilaga III.
- c) Om flera ändringar av villkoren för samma godkännande för försäljning lämnas in samtidigt och ändringarna inte uppfyller något av de villkor som anges i bilaga III, får samtliga ändringar omfattas av ett enda inlämnande, förutsatt att den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten i samråd med de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna eller, vid ett centraliserat godkännande för försäljning, läkemedelsmyndigheten går med på att låta ändringarna omfattas av ett enda inlämnande.

Det inlämnande som avses i leden b och c ska göras samtidigt till alla berörda myndigheter och utgöras av följande:

- i) En enda anmälan i enlighet med artikel 9 eller 15, om minst en av ändringarna är en mindre ändring av typ IB och övriga ändringar är mindre ändringar.
- ii) En enda ansökan i enlighet med artikel 10 eller 16, om minst en av ändringarna är en större ändring av typ II och ingen av ändringarna är ett utvidgat godkännande.
- iii) En enda ansökan i enlighet med artikel 19, om minst en av ändringarna är ett utvidgat godkännande.

**▼ B**

## KAPITEL II

**ÄNDRINGAR AV GODKÄNNANDEN FÖR FÖRSÄLJNING SOM BEVILJATS I ENLIGHET MED DIREKTIV 87/22/EEG, KAPITEL 4 I DIREKTIV 2001/82/EG ELLER KAPITEL 4 I DIREKTIV 2001/83/EG**

*Artikel 8***Anmälningsförfarande för mindre ändringar av typ IA**

1. Om det görs en mindre ändring av typ IA ska innehavaren samtidigt till alla berörda myndigheter lämna en anmälan med de uppgifter som anges i bilaga IV. Anmälan ska lämnas in senast tolv månader efter det att ändringen har genomförts.

Anmälan ska dock lämnas omedelbart efter det att ändringen har genomförts vid sådana mindre ändringar som måste rapporteras omgående för att det aktuella läkemedlet ska kunna kontrolleras fortlöpande.

2. Senast 30 dagar efter det att anmälan har mottagits ska de åtgärder som föreskrivs i artikel 11 vidtas.

*Artikel 9***Anmälningsförfarande för mindre ändringar av typ IB**

1. Innehavaren ska samtidigt till alla berörda myndigheter lämna en anmälan med de uppgifter som anges i bilaga IV.



**▼B**

Om anmälan uppfyller kraven i första stycket ska den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten, efter samråd med övriga berörda medlemsstater, bekräfta att den mottagit en giltig anmälan.

2. Om den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten inte har tillsänt innehavaren ett negativt yttrande senast 30 dagar efter det att den mottagit en giltig anmälan, ska anmälan anses vara godkänd av alla berörda myndigheter.

Om den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten godkänner ansökan ska de åtgärder som föreskrivs i artikel 11 vidtas.

3. Om den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten anser att anmälan inte kan godkännas ska den underrätta innehavaren och övriga berörda myndigheter, och ange vilka skäl som ligger till grund för det negativa yttrandet.

Senast 30 dagar efter att ha mottagit ett negativt yttrande får innehavaren till alla berörda myndigheter lämna en ändrad anmälan där det tagits vederbörlig hänsyn till de skäl som åberopats.

Om innehavaren inte ändrar anmälan i enlighet med andra stycket ska den anses vara avslagen av alla berörda myndigheter, och de åtgärder som föreskrivs i artikel 11 ska vidtas.

4. Om en ändrad anmälan har överlämnats ska den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten bedöma den inom 30 dagar från mottagandet, och de åtgärder som föreskrivs i artikel 11 ska vidtas.

**▼M1**

5. Denna artikel är inte tillämplig om en begäran om ändring av typ IB lämnas i en sammanslagen ansökan som innehåller en ändring av typ II men inte ett utvidgat godkännande. I sådana fall ska förfarandet för förhandsgodkännande i artikel 10 tillämpas.

Denna artikel är inte tillämplig om en begäran om ändring av typ IB lämnas i en sammanslagen ansökan som innehåller ett utvidgat godkännande. I sådana fall ska förfarandet i artikel 19 tillämpas.

**▼B***Artikel 10***Förfarande för förhandsgodkännande av större ändringar av typ II**

1. Innehavaren ska samtidigt till alla berörda myndigheter lämna en ansökan med de uppgifter som anges i bilaga IV.

Om ansökan uppfyller kraven i första stycket ska den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten bekräfta att den mottagit en giltig ansökan och meddela innehavaren och övriga berörda myndigheter att förfarandet inleds den dag då bekräftelsen görs.

2. Senast 60 dagar efter det att den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten har bekräftat att den mottagit en giltig anmälan ska den utarbeta en bedömningsrapport och ett beslut om ansökan som ska delges de övriga berörda myndigheterna.

**▼M1**

Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten får förkorta den tidsfrist som avses i första stycket om frågan är brådskande, eller förlänga den till 90 dagar för de ändringar som anges i del 1 i bilaga V eller för sammanslagningar av ändringar i enlighet med artikel 7.2 c.

**▼B**

Den tidsfrist som anges i första stycket ska dock vara 90 dagar för de ändringar som förtecknas i del 2 i bilaga V.

3. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten får inom den tidsfrist som anges i punkt 2 begära att innehavaren inkommer med ytterligare upplysningar, inom en viss tidsram som fastställs av den behöriga myndigheten. Härvid gäller följande:

- a) Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska informera de övriga behöriga myndigheterna om att den har begärt kompletterande information.
- b) Förfarandet ska skjutas upp tills den begärda informationen har lämnats.
- c) Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten får förlänga den tidsfrist som avses i punkt 2.

4. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 13 och senast 30 dagar efter det att beslutet och den utredningsrapport som avses i punkt 2 har mottagits ska de berörda myndigheterna godkänna beslutet och underrätta den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten om detta.

Om en berörd myndighet inom den tidsfrist som avses i första stycket inte har uttryckt en avvikande åsikt i enlighet med artikel 13, ska den berörda myndigheten anses ha godkänt beslutet.

5. Om det beslut som avses i punkt 2 har godkänts av alla berörda myndigheter i enlighet med punkt 4 ska de åtgärder som föreskrivs i artikel 11 vidtas.

**▼M1**

6. Denna artikel är inte tillämplig om en begäran om ändring av typ II lämnas i en sammanslagen ansökan som innehåller ett utvidgat godkännande. I sådana fall ska förfarandet i artikel 19 tillämpas.

**▼B***Artikel 11***Åtgärder som avslutar förfarandet i artiklarna 8–10**

1. När hänvisning görs till denna artikel ska den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten vidta följande åtgärder:

- a) Den ska meddela innehavaren och övriga berörda myndigheter om ändringen har godkänts eller avslagits.
- b) Om ändringen har avslagits ska den underrätta innehavaren och övriga berörda myndigheter om skälen till detta.
- c) Den ska meddela innehavaren och övriga berörda myndigheter om ändringen innebär att man måste ändra beslutet om godkännande för försäljning.

2. Om hänvisning görs till denna artikel ska varje behörig myndighet, vid behov och inom den tidsfrist som anges i artikel 23.1, ändra beslutet om godkännande för försäljning i enlighet med den godkända ändringen.

*Artikel 12***Humanvaccin mot influensa****▼M1**

1. Genom undantag från artikel 10 ska förfarandet i punkterna 2–5 tillämpas på granskningen av ändringar som avser ändring av de aktiva substanserna i samband med den årliga uppdateringen av ett humanvaccin mot influensa.

**▼B**

2. Innehavaren ska samtidigt till alla berörda myndigheter lämna en ansökan med de uppgifter som anges i bilaga IV.

Om ansökan uppfyller kraven i första stycket ska den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten bekräfta att den mottagit en giltig ansökan och meddela innehavaren och övriga berörda myndigheter att förfarandet inleds den dag då bekräftelsen görs.

**▼M1**

3. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska bedöma den inlämnade ansökan. Om det anses nödvändigt för bedömningen får den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten begära ytterligare upplysningar av innehavaren.

4. Den behöriga myndigheten ska utarbeta ett beslut och en utredningsrapport senast 45 dagar efter att ha mottagit en giltig ansökan.

Den tidsfrist på 45 dagar som avses i första stycket ska avbrytas när den begäran om ytterligare upplysningar som avses i punkt 3 görs och ska börja löpa igen när upplysningarna har lämnats.

5. Senast tolv dagar efter mottagandet av beslutet och utredningsrapporten från den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska de berörda myndigheterna anta ett beslut i enlighet med detta och underätta den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten och innehavaren om detta.

**▼B***Artikel 13***Samordningsgrupp och skiljedomsförfarande**

1. Om det är omöjligt att godkänna ett beslut i enlighet med artikel 10.4 eller ett yttrande i enlighet med artikel 20.8 b på grund av en allvarlig risk för folkhälsan, i fråga om humanläkemedel, eller för människors eller djurs hälsa eller för miljön, i fråga om veterinärmedicinska läkemedel, ska en berörd myndighet begära att den fråga som man inte kunnat nå enighet om skyndsamt hänskjuts till samordningsgruppen.

Den part som har avvikande åsikt ska utförligt redovisa skälen till sin ståndpunkt för alla berörda medlemsstater och den sökande.

2. Artikel 33.3, 33.4 och 33.5 i direktiv 2001/82/EG eller artikel 29.3, 29.4 och 29.5 i direktiv 2001/83/EG ska tillämpas på den fråga som man inte kunnat nå enighet om och som avses i punkt 1.

**▼M1**

## KAPITEL IIa

**ÄNDRINGAR AV RENT NATIONELLA GODKÄNNANDEN FÖR FÖRSÄLJNING***Artikel 13a***Anmälningsförfarande för mindre ändringar av typ IA**

1. Om det görs en mindre ändring av typ IA ska innehavaren lämna en anmälan till den behöriga myndigheten med de uppgifter som anges i bilaga IV. Anmälan ska lämnas in senast tolv månader efter det att ändringen har genomförts.

**▼ M1**

Anmälan ska dock lämnas omedelbart efter det att ändringen har genomförts vid sådana mindre ändringar som måste rapporteras omgående för att det aktuella läkemedlet ska kunna kontrolleras fortlöpande.

2. Senast 30 dagar efter det att anmälan har mottagits ska de åtgärder som föreskrivs i artikel 13e vidtas.

*Artikel 13b***Anmälningsförfarande för mindre ändringar av typ IB**

1. Innehavaren ska lämna en anmälan till den behöriga myndigheten med de uppgifter som anges i bilaga IV.

Om anmälan uppfyller kravet i första stycket ska den behöriga myndigheten bekräfta att den har mottagit en giltig anmälan.

2. Om den behöriga myndigheten inte har tillsänt innehavaren ett negativt yttrande senast 30 dagar efter att ha mottagit en giltig anmälan, ska anmälan anses vara godkänd av den behöriga myndigheten.

Om den behöriga myndigheten godkänner ansökan ska de åtgärder som föreskrivs i artikel 13e vidtas.

3. Om den behöriga myndigheten anser att anmälan inte kan godkännas ska den underrätta innehavaren och ange vilka skäl som ligger till grund för det negativa yttrandet.

Senast 30 dagar efter att ha mottagit ett negativt yttrande får innehavaren till den behöriga myndigheten lämna en ändrad anmälan där det tagits vederbörlig hänsyn till de skäl som åberopats.

Om innehavaren inte ändrar anmälan i enlighet med andra stycket ska den anses vara avslagen.

4. Om en ändrad anmälan har överlämnats ska den behöriga myndigheten bedöma den inom 30 dagar från mottagandet, och de åtgärder som föreskrivs i artikel 13e ska vidtas.

5. Denna artikel är inte tillämplig om en begäran om ändring av typ IB lämnas i en sammanslagen ansökan som innehåller en ändring av typ II men inte ett utvidgat godkännande. I sådana fall ska förfarandet för förhandsgodkännande i artikel 13c tillämpas.

Denna artikel är inte tillämplig om en begäran om ändring av typ IB lämnas i en sammanslagen ansökan som innehåller ett utvidgat godkännande. I sådana fall ska förfarandet i artikel 19 tillämpas.

*Artikel 13c***Förfarande för förhandsgodkännande av större ändringar av typ II**

1. Innehavaren ska lämna en ansökan till den behöriga myndigheten med de uppgifter som anges i bilaga IV.

Om ansökan uppfyller kraven i första stycket ska den behöriga myndigheten bekräfta att den har mottagit en giltig ansökan.

**▼M1**

2. Senast 60 dagar efter det att den behöriga myndigheten har bekräftat att den mottagit en giltig ansökan ska den slutföra bedömningen.

Den behöriga myndigheten får förkorta den tidsfrist som avses i första stycket om frågan är brådskande, eller förlänga den till 90 dagar för de ändringar som anges i del 1 i bilaga V eller för sammanslagningar av ändringar i enlighet med artikel 13d.2 c.

Den tidsfrist som avses i första stycket ska vara 90 dagar för de ändringar som anges i del 2 i bilaga V.

3. Den behöriga myndigheten får, inom de tidsfrister som avses i punkt 2, begära att innehavaren lämnar kompletterande information inom en tidsfrist som fastställs av den behöriga myndigheten. I sådana fall ska förfarandet skjutas upp tills den begärda informationen har lämnats, och den behöriga myndigheten får förlänga den tidsfrist som avses i punkt 2.

4. Senast 30 dagar efter det att bedömningen har slutförts ska de åtgärder som föreskrivs i artikel 13e vidtas.

5. Denna artikel är inte tillämplig om en begäran om ändring av typ II lämnas i en sammanslagen ansökan som innehåller ett utvidgat godkännande. I sådana fall ska förfarandet i artikel 19 tillämpas.

*Artikel 13d***Sammanlagning av ändringar av rent nationella godkännanden för försäljning**

1. Vid anmälan av eller ansökan om flera ändringar ska en separat anmälan eller ansökan enligt artikel 13a, 13b, 13c eller 19 lämnas till den behöriga myndigheten för varje ändring.

2. Genom undantag från punkt 1 gäller följande:

- a) Om samma mindre ändringar av typ IA av villkoren för ett eller flera godkännanden för försäljning med samma innehavare anmäls samtidigt till samma behöriga myndighet, får en enda anmälan i enlighet med artikel 13a omfatta alla dessa ändringar.
- b) Om flera ändringar av villkoren för samma godkännande för försäljning lämnas in samtidigt till samma behöriga myndighet får samtliga ändringar omfattas av ett enda inlämnande, förutsatt att ändringarna uppfyller något av de villkor som anges i bilaga III.
- c) Om samma ändringar av villkoren för ett eller flera godkännanden för försäljning med samma innehavare lämnas in samtidigt till samma behöriga myndighet och de inte omfattas av led a eller b får alla ändringar omfattas av ett enda inlämnande, förutsatt att den behöriga myndigheten går med på att låta ändringarna omfattas av ett enda inlämnande.

Det inlämnande som avses i leden b och c ska utgöras av följande:

- i) En enda anmälan i enlighet med artikel 13b, om minst en av ändringarna är en mindre ändring av typ IB och övriga ändringar är mindre ändringar.

**▼ M1**

- ii) En enda ansökan i enlighet med artikel 13c, om minst en av ändringarna är en större ändring av typ II och ingen av ändringarna är ett utvidgat godkännande.
- iii) En enda ansökan i enlighet med artikel 19, om minst en av ändringarna är ett utvidgat godkännande.

*Artikel 13e***Åtgärder som avslutar förfarandena i artiklarna 13a–13c**

När det hänvisas till denna artikel ska den behöriga myndigheten vidta följande åtgärder:

- a) Den ska meddela innehavaren om ändringen har godkänts eller avslagits.
- b) Om ändringen har avslagits ska den underrätta innehavaren om skälen till detta.
- c) Vid behov ska den ändra beslutet om godkännande för försäljning i enlighet med den godkända ändringen inom den tidsfrist som anges i artikel 23.1.

*Artikel 13f***Humanvaccin mot influensa**

1. Genom undantag från artikel 13c ska förfarandet i punkterna 2–4 tillämpas på granskningen av ändringar som avser ändring av den aktiva substansen i samband med den årliga uppdateringen av ett humanvaccin mot influensa.

2. Innehavaren ska lämna en ansökan till den behöriga myndigheten med de uppgifter som anges i bilaga IV.

Om ansökan uppfyller kraven i första stycket ska den behöriga myndigheten bekräfta att den har mottagit en giltig ansökan.

3. Den behöriga myndigheten ska bedöma den inlämnade ansökan. Om det anses nödvändigt för bedömningen får den behöriga myndigheten begära ytterligare upplysningar av innehavaren.

4. Den behöriga myndigheten ska anta ett beslut senast 45 dagar efter att ha mottagit en giltig ansökan och ska vidta de åtgärder som föreskrivs i artikel 13e.

Den tidsfrist på 45 dagar som avses i första stycket ska avbrytas när den begäran om ytterligare upplysningar som avses i punkt 3 görs och ska börja löpa igen när upplysningarna har lämnats.

**▼ B**

## KAPITEL III

**ÄNDRINGAR AV CENTRALISERADE GODKÄNNANDEN FÖR FÖRSÄLJNING***Artikel 14***Anmälningsförfarande för mindre ändringar av typ IA**

1. Om det görs en mindre ändring av typ IA ska innehavaren lämna en anmälan till läkemedelsmyndigheten med de uppgifter som anges i bilaga IV. Anmälan ska lämnas in senast tolv månader efter det att ändringen har genomförts.

**▼B**

Anmälan ska dock lämnas omedelbart efter det att ändringen har genomförts vid sådana mindre ändringar som måste rapporteras omgående för att det aktuella läkemedlet ska kunna kontrolleras fortlöpande.

2. Senast 30 dagar efter det att anmälan har mottagits ska de åtgärder som föreskrivs i artikel 17 vidtas.

*Artikel 15***Anmälningsförfarande för mindre ändringar av typ IB**

1. Innehavaren ska lämna en anmälan till läkemedelsmyndigheten med de uppgifter som anges i bilaga IV.

Om anmälan uppfyller kraven i första stycket ska läkemedelsmyndigheten bekräfta att den har mottagit en giltig anmälan.

2. Om läkemedelsmyndigheten inte har översänt ett negativt yttrande senast 30 dagar efter det att den har mottagit en giltig anmälan ska dess yttrande anses vara positivt.

Om läkemedelsmyndigheten avger ett positivt yttrande över anmälan ska de åtgärder som föreskrivs i artikel 17 vidtas.

3. Om läkemedelsmyndigheten anser att anmälan inte kan godkännas ska den underrätta innehavaren och ange vilka skäl som ligger till grund för det negativa yttrandet.

Senast 30 dagar efter att ha mottagit ett negativt yttrande får innehavaren till läkemedelsmyndigheten lämna en ändrad anmälan där det tagits vederbörlig hänsyn till de skäl som åberopats.

**▼M1**

Om innehavaren inte ändrar anmälan i enlighet med andra stycket ska den anses vara avslagen.

**▼B**

4. Om en ändrad anmälan har överlämnats ska läkemedelsmyndigheten bedöma den inom 30 dagar från mottagandet, och de åtgärder som föreskrivs i artikel 17 ska vidtas.

**▼M1**

5. Denna artikel är inte tillämplig om en begäran om ändring av typ IB lämnas i en sammanslagen ansökan som innehåller en ändring av typ II men inte ett utvidgat godkännande. I sådana fall ska förfarandet för förhandsgodkännande i artikel 16 tillämpas.

Denna artikel är inte tillämplig om en begäran om ändring av typ IB lämnas i en sammanslagen ansökan som innehåller ett utvidgat godkännande. I sådana fall ska förfarandet i artikel 19 tillämpas.

**▼B***Artikel 16***Förfarande för förhandsgodkännande av större ändringar av typ II**

1. Innehavaren ska lämna en ansökan till läkemedelsmyndigheten med de uppgifter som anges i bilaga IV.

Om ansökan uppfyller kraven i första stycket ska läkemedelsmyndigheten bekräfta att den har mottagit en giltig ansökan.

**▼B**

2. Läkemedelsmyndigheten ska avge ett yttrande över den giltiga ansökan som avses i punkt 1 senast 60 dagar efter att ha mottagit den.

**▼M1**

Läkemedelsmyndigheten får förkorta den tidsfrist som avses i första stycket om frågan är brådskande, eller förlänga den till 90 dagar för de ändringar som anges i del 1 i bilaga V eller för sammanslagningar av ändringar i enlighet med artikel 7.2 c.

**▼B**

Den tidsfrist som avses i första stycket ska vara 90 dagar för de ändringar som förtecknas i del 2 i bilaga V.

3. Läkemedelsmyndigheten får, inom den tidsfrist som avses i punkt 2, begära att innehavaren lämnar kompletterande information inom en tidsfrist som fastställs av läkemedelsmyndigheten. Förfarandet ska skjutas upp tills de begärda upplysningarna har inkommit. I detta fall får läkemedelsmyndigheten förlänga den tidsfrist som avses i punkt 2.

4. Artiklarna 9.1, 9.2, 34.1 och 34.2 i förordning (EG) nr 726/2004 ska tillämpas på yttrandet över den giltiga ansökan.

Senast 15 dagar efter det att det slutliga yttrandet över den giltiga ansökan har antagits ska de åtgärder som föreskrivs i artikel 17 vidtas.

**▼M1**

5. Denna artikel är inte tillämplig om en begäran om ändring av typ II lämnas i en sammanslagen ansökan som innehåller ett utvidgat godkännande. I sådana fall ska förfarandet i artikel 19 tillämpas.

*Artikel 17***Åtgärder som avslutar förfarandena i artiklarna 14–16**

1. När det hänvisas till denna artikel ska läkemedelsmyndigheten vidta följande åtgärder:

- a) Den ska underrätta innehavaren om resultatet av bedömningen.
- b) Om ändringen har avslagits ska den underrätta innehavaren om skälen till detta.
- c) Om resultatet av bedömningen är positivt och ändringen påverkar villkoren för kommissionens beslut om godkännande för försäljning, ska läkemedelsmyndigheten till kommissionen översända sitt yttrande och skälen till detta samt reviderade versioner av de handlingar som avses i artikel 9.4 eller 34.4 i förordning (EG) nr 726/2004, beroende på vad som är lämpligt.

2. I de fall som avses i punkt 1 c ska kommissionen, med beaktande av läkemedelsmyndighetens yttrande och inom den tidsfrist som avses i artikel 23.1a, vid behov ändra beslutet om godkännande för försäljning. Gemenskapens läkemedelsregister enligt artiklarna 13.1 och 38.1 i förordning (EG) nr 726/2004 ska uppdateras i enlighet med detta.



**▼B***Artikel 18***Humanvaccin mot influensa****▼M1**

1. Genom undantag från artikel 16 ska förfarandet i punkterna 2–6 tillämpas på granskningen av ändringar som avser ändring av de aktiva substanserna i samband med den årliga uppdateringen av ett humanvaccin mot influensa.

**▼B**

2. Innehavaren ska lämna en ansökan till läkemedelsmyndigheten med de uppgifter som anges i bilaga IV.

Om ansökan uppfyller kraven i första stycket ska läkemedelsmyndigheten bekräfta att den mottagit en giltig ansökan och meddela innehavaren att förfarandet inleds den dag då bekräftelsen görs.

**▼M1**

3. Läkemedelsmyndigheten ska bedöma den inlämnade ansökan. Om det anses nödvändigt för bedömningen får läkemedelsmyndigheten begära ytterligare upplysningar.

4. Senast 55 dagar efter att ha mottagit en giltig ansökan ska läkemedelsmyndigheten anta ett yttrande. Läkemedelsmyndighetens yttrande över ansökan ska lämnas till den sökande. Om yttrandet är positivt ska läkemedelsmyndigheten till kommissionen översända sitt yttrande och skälen till detta samt reviderade versioner av de handlingar som avses i artikel 9.4 i förordning (EG) nr 726/2004.

5. Den tidsfrist på 55 dagar som avses i punkt 4 ska avbrytas när den begäran om ytterligare upplysningar som avses i punkt 3 görs och ska börja löpa igen när upplysningarna har lämnats.

6. Med beaktande av läkemedelsmyndighetens positiva yttrande ska kommissionen vid behov ändra beslutet om godkännande för försäljning. Gemenskapens läkemedelsregister enligt artikel 13.1 i förordning (EG) nr 726/2004 ska uppdateras i enlighet med detta.

**▼B**

## KAPITEL IV

*AVSNITT 1**Särskilda förfaranden**Artikel 19***Utvidgat godkännande för försäljning**

1. En ansökan om utvidgat godkännande för försäljning ska utvärderas i enlighet med samma förfarande som vid det ursprungliga godkännandet för försäljning.

2. Ett utvidgat godkännande ska antingen beviljas ett godkännande för försäljning i enlighet med samma förfarande som vid beviljandet av det ursprungliga godkännande för försäljning till vilket det hänför sig eller inbegripas i det befintliga godkännandet för försäljning.

**▼B***Artikel 20***Förfarande för arbetsdelning****▼M1**

1. Genom undantag från artiklarna 7.1, 9, 10, 13b, 13c, 13d, 15 och 16 får innehavaren av ett godkännande för försäljning i följande fall tillämpa förfarandet för arbetsdelning i punkterna 3–9:

- a) När det gäller de godkännanden för försäljning som avses i kapitlen II och III, om en mindre ändring av typ IB, en större ändring av typ II eller en grupp ändringar enligt artikel 7.2 b eller c som inte innehåller något utvidgat godkännande rör flera godkännanden för försäljning med samma innehavare.
- b) När det gäller de rent nationella godkännanden för försäljning som avses i kapitel IIa, om en mindre ändring av typ IB, en större ändring av typ II eller en grupp ändringar enligt artikel 13d.2 b eller c som inte innehåller något utvidgat godkännande rör flera godkännanden för försäljning med samma innehavare.
- c) När det gäller de rent nationella godkännanden för försäljning som avses i kapitel IIa, om en mindre ändring av typ IB, en större ändring av typ II eller en grupp ändringar enligt artikel 13d.2 b eller c som inte innehåller något utvidgat godkännande rör ett godkännande för försäljning med samma innehavare i mer än en medlemsstat.

Ändringar enligt leden a, b eller c får ingå i samma förfarande för arbetsdelning.

Referensmyndigheten, eller den behöriga myndigheten om det gäller ett rent nationellt godkännande för försäljning, kan vägra att behandla en ansökan som gjorts enligt förfarandet för arbetsdelning om det för samma ändringar av olika godkännanden för försäljning krävs individuella styrkande uppgifter för varje berört läkemedel eller separata produktspecifika bedömningar.

2. I denna artikel avses med *referensmyndighet* någon av följande:

- a) Läkemedelsmyndigheten, om minst ett av de godkännanden för försäljning som avses i punkt 1 är ett centraliserat godkännande för försäljning.
- b) I övriga fall den behöriga myndigheten i en berörd medlemsstat, som samordningsgruppen har utsett med beaktande av en rekommendation från innehavaren.

3. Innehavaren ska lämna en ansökan till alla berörda myndigheter med de uppgifter som anges i bilaga IV och ange vilken referensmyndighet som föredras.

Samordningsgruppen ska välja en referensmyndighet. Om ansökan uppfyller kraven i första stycket ska referensmyndigheten bekräfta att den har mottagit en giltig ansökan.

**▼B**

Om den referensmyndighet som valts är behörig myndighet i en medlemsstat som inte har beviljat godkännande för försäljning för alla läkemedel som berörs av ansökan, får samordningsgruppen begära att en annan berörd myndighet bistår referensmyndigheten med utvärderingen av den ansökan.

**▼ M1**

4. Referensmyndigheten ska avge ett yttrande över en giltig ansökan enligt punkt 3 inom någon av följande tidsfrister:
- a) Senast 60 dagar efter att ha bekräftat att den mottagit en giltig ansökan, vid mindre ändringar av typ IB eller större ändringar av typ II.
  - b) Senast 90 dagar efter att ha bekräftat att den mottagit en giltig ansökan, vid sådana ändringar som anges i del 2 i bilaga V.
5. Referensmyndigheten får förkorta den tidsfrist som avses i punkt 4 a om frågan är brådskande, eller förlänga den till 90 dagar för de ändringar som anges i del 1 i bilaga V eller för sammanslagningar av ändringar i enlighet med artikel 7.2 c eller 13d.2 c.

**▼ B**

6. Referensmyndigheten får, inom den tidsfrist som avses i punkt 4, begära att innehavaren lämnar kompletterande information inom en tidsfrist som fastställs av referensmyndigheten. Här gäller följande:
- a) Referensmyndigheten ska meddela de övriga berörda myndigheterna att den har begärt kompletterande information.
  - b) Förfarandet ska skjutas upp tills den begärda informationen har lämnats.
  - c) Referensmyndigheten får förlänga den tidsfrist som avses i punkt 4 a.

**▼ M1**

7. Om läkemedelsmyndigheten är referensmyndighet ska artiklarna 9.1, 9.2, 34.1 och 34.2 i förordning (EG) nr 726/2004 tillämpas på det yttrande som avses i punkt 4.

Läkemedelsmyndighetens yttrande över ansökan ska lämnas till den sökande och medlemsstaterna, tillsammans med utredningsrapporten. Om resultatet av bedömningen är positivt och ändringen påverkar villkoren för kommissionens beslut om godkännande för försäljning, ska läkemedelsmyndigheten också översända sitt yttrande och skälen till detta samt reviderade versioner av de handlingar som avses i artikel 9.4 i förordning (EG) nr 726/2004 till kommissionen.

Om läkemedelsmyndigheten avger ett positivt yttrande gäller följande:

- a) Om yttrandet innehåller en rekommendation om att ändra villkoren i ett kommissionsbeslut om godkännande för försäljning, ska kommissionen med beaktande av det slutliga yttrandet och inom den tidsfrist som avses i artikel 23.1a ändra beslutet i enlighet med detta, förutsatt att reviderade versioner av de handlingar som avses i artikel 9.4 eller 34.4 i förordning (EG) nr 726/2004 har mottagits. Gemenskapens läkemedelsregister enligt artiklarna 13.1 och 38.1 i förordning (EG) nr 726/2004 ska uppdateras i enlighet med detta.
- b) De berörda medlemsstaterna ska inom 60 dagar efter att ha mottagit läkemedelsmyndighetens slutliga yttrande godkänna det, underrätta läkemedelsmyndigheten om detta och vid behov ändra de berörda godkännandena för försäljning i enlighet med detta, förutsatt att de handlingar som är nödvändiga för ändringen av godkännandet för försäljning har lämnats till de berörda medlemsstaterna.

**▼ M1**

8. Om referensmyndigheten är den behöriga myndigheten i en medlemsstat ska

- a) referensmyndigheten sända sitt yttrande till innehavaren och till alla berörda myndigheter,
- b) de berörda myndigheterna, utan att det påverkar tillämpningen av artikel 13 och inom 30 dagar efter att ha mottagit yttrandet, godkänna yttrandet och underrätta läkemedelsmyndigheten,
- c) de berörda godkännandena för försäljning ändras i enlighet med detta senast 30 dagar efter det att yttrandet godkänts, förutsatt att de handlingar som är nödvändiga för ändringen av godkännandet för försäljning har lämnats till de berörda medlemsstaterna.

**▼ B**

9. På referensmyndighetens begäran ska de berörda medlemsstaterna lämna information om de godkännanden för försäljning som berörs av ändringen, för att ansökans giltighet ska kunna kontrolleras och yttrandet över den giltiga ansökan ska kunna avges.

**▼ M1**

10. Om en del av produktresumén i ett rent nationellt godkännande för försäljning har harmoniserats genom ett förfarande för arbetsdelning, ska alla senare ansökningar om ändringar som rör den harmoniserade delen översändas samtidigt till alla berörda medlemsstater.

**▼ B***Artikel 21***Pandemisk situation med avseende på influensa hos människor****▼ M1**

1. Vid en pandemisk situation med avseende på influensa hos människor, som i vederbörlig ordning är erkänd av Världshälsoorganisationen eller av unionen inom ramen för Europaparlamentets och rådets beslut nr 2119/98/EG <sup>(1)</sup>, får de berörda myndigheterna eller, vid centraliserade godkännanden för försäljning, kommissionen genom undantag från kapitlen I, II, IIa och III undantagsvis och tillfälligt godkänna en ändring av villkoren för godkännande för försäljning av humanvaccin mot influensa, även om vissa icke-kliniska och kliniska uppgifter saknas.

**▼ B**

2. Om en ändring godkänns i enlighet med punkt 1 ska innehavaren inom den tidsfrist som den berörda myndigheten fastställt lämna in de icke-kliniska och kliniska uppgifter som saknas.

*Artikel 22***Brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl****▼ M1**

1. Om innehavaren på eget initiativ vidtar brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl vid risk för folkhälsan, i fråga om humanläkemedel, eller för människors eller djurs hälsa eller för miljön, i fråga om veterinärmedicinska läkemedel, ska innehavaren omgående underrätta alla berörda myndigheter och, vid ett centraliserat godkännande för försäljning, läkemedelsmyndigheten.

<sup>(1)</sup> EGT L 268, 3.10.1998, s. 1.

**▼ M1**

Om den berörda myndigheten eller, vid ett centraliserat godkännande för försäljning, läkemedelsmyndigheten inte har inkommit med några invändningar inom 24 timmar efter att ha mottagit denna information, ska de brådskande begränsningsåtgärderna som vidtagits av säkerhetsskäl anses vara godkända.

**▼ B**

2. Vid risk för folkhälsan, i fråga om humanläkemedel, eller vid risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön, i fråga om veterinärmedicinska läkemedel, får de berörda myndigheterna eller, vid ett centraliserat godkännande för försäljning, kommissionen kräva att en innehavare vidtar brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl.

3. Om en brådskande begränsningsåtgärd av säkerhetsskäl har vidtagits av innehavaren eller krävts av en berörd myndighet eller kommissionen, ska innehavaren lämna in en motsvarande ansökan om ändring inom 15 dagar efter det att begränsningsåtgärden har inletts.

*AVSNITT 2****Ändringar av beslutet om godkännande för försäljning och genomförande****Artikel 23***Ändringar av beslutet om godkännande för försäljning****▼ M1**

1. Ändringar av beslutet om godkännande för försäljning till följd av förfarandena i kapitlen II och IIa ska göras enligt följande:

- a) Om det gäller större ändringar av typ II, inom två månader efter det att den information som avses i artiklarna 11.1 c och 13e a har mottagits, förutsatt att de handlingar som är nödvändiga för ändringen av godkännandet för försäljning har lämnats till de berörda medlemsstaterna.
- b) I övriga fall inom sex månader efter det att den information som avses i artiklarna 11.1 c och 13e a har mottagits, förutsatt att de handlingar som är nödvändiga för ändringen av godkännandet för försäljning har lämnats till de berörda medlemsstaterna.

1a. Ändringar av beslutet om godkännande för försäljning till följd av förfarandena i kapitel III ska göras enligt följande:

- a) Inom två månader efter det att den information som avses i artikel 17.1 c har mottagits, när det gäller följande ändringar:
  - i) Ändringar som rör tillägg av en ny terapeutisk indikation eller ändring av en befintlig terapeutisk indikation.
  - ii) Ändringar som rör tillägg av nya kontraindikationer.
  - iii) Ändringar som rör dosering.
  - iv) Ändringar som rör tillägg eller ändring av målarter som inte är livsmedelsproducerande när det gäller veterinärmedicinska läkemedel.

**▼ M1**

- v) Ändringar som rör utbyte eller tillägg av en serotyp, stam, antigen eller kombination av serotyper, stammar eller antigener för ett veterinärvaccin.
  - vi) Ändringar som rör ändringar av den aktiva substansen i ett säsongsvaccin, pre-pandemiskt vaccin eller pandemivaccin mot influensa hos människor.
  - vii) Ändringar som rör ändringar av karenstiden för ett veterinärmedicinskt läkemedel.
  - viii) Andra typ II-ändringar som innebär förändringar av beslutet om godkännande för försäljning på grund av ett avsevärt hot mot folkhälsan, eller avsevärt hot mot djurhälsan eller miljöhot när det gäller veterinärmedicinska läkemedel.
- b) I övriga fall inom tolv månader efter det att den information som avses i artikel 17.1 c har mottagits.

Läkemedelsmyndigheten ska fastställa de ändringar som avses i led a viii och ange skälen till beslutet.

2. Om beslutet om godkännande för försäljning ändras till följd av ett av de förfaranden som fastställs i kapitlen II, IIa, III och IV ska den berörda myndigheten eller, vid ett centraliserat godkännande för försäljning, kommissionen utan dröjsmål underrätta innehavaren om det ändrade beslutet.

*Artikel 23a*

Det uttalande om överensstämmelse med ett godkänt och slutfört pediatriskt prövningsprogram som föreskrivs i artikel 28.3 i förordning (EG) nr 1901/2006 ska ingå i den tekniska dokumentationen för godkännandet för försäljning.

Den berörda myndigheten ska lämna en bekräftelse till innehavaren på att uttalandet ingår i den tekniska dokumentationen, senast 30 dagar efter det att den berörda bedömningen har slutförts.

*Artikel 24***Genomförande av ändringar**

1. Mindre ändringar av typ IA får genomföras när som helst innan förfarandena i artiklarna 8, 13a och 14 har avslutats.

Om en anmälan av en eller flera mindre ändringar av typ IA avslås ska innehavaren upphöra att tillämpa den eller de berörda ändringarna omedelbart efter det att den information som avses i artiklarna 11.1 a, 13e a och 17.1 a har mottagits.

2. Mindre ändringar av typ IB får bara genomföras i följande fall:

- a) När det gäller ändringar som lämnas in i enlighet med förfarandena i kapitel II, efter det att den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten har meddelat innehavaren att den har godkänt anmälan i enlighet med artikel 9, eller efter det att anmälan anses vara godkänd i enlighet med artikel 9.2.
- b) När det gäller ändringar som lämnas in i enlighet med förfarandena i kapitel IIa, efter det att den berörda myndigheten har meddelat innehavaren att den har godkänt anmälan i enlighet med artikel 13b, eller efter det att anmälan anses vara godkänd i enlighet med artikel 13b.2.

▼ M1

- c) När det gäller ändringar som lämnas in i enlighet med förfarandena i kapitel III, efter det att läkemedelsmyndigheten har meddelat innehavaren att det yttrande som avses i artikel 15 är positivt, eller efter det att yttrandet ansetts vara positivt i enlighet med artikel 15.2.
  - d) När det gäller ändringar som lämnas in i enlighet med förfarandet i artikel 20, efter det att referensmyndigheten har meddelat innehavaren att dess yttrande är positivt.
3. Större ändringar av typ II får bara genomföras i följande fall:
- a) När det gäller ändringar som lämnas in i enlighet med förfarandena i kapitel II, 30 dagar efter det att den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten har meddelat innehavaren att den har godkänt ändringen enligt artikel 10, förutsatt att de handlingar som är nödvändiga för ändringen av godkännandet för försäljning har lämnats till den berörda medlemsstaten. Om ett skiljedomsförfarande har inletts i enlighet med artikel 13 får innehavaren inte genomföra ändringen förrän skiljedomsförfarandet har resulterat i att ändringen godkänns.
  - b) När det gäller ändringar som lämnas in i enlighet med förfarandena i kapitel IIa, efter det att den behöriga myndigheten har meddelat innehavaren att den har godkänt ändringen enligt artikel 13c.
  - c) När det gäller ändringar som lämnas in i enlighet med förfarandena i kapitel III, efter det att läkemedelsmyndigheten har meddelat innehavaren att det yttrande som avses i artikel 16 är positivt, om ändringen inte är en sådan ändring som avses i artikel 23.1a a.

De ändringar som avses i artikel 23.1a a får genomföras först efter det att kommissionen har ändrat beslutet om godkännande för försäljning och underrättat innehavaren om detta.

- d) När det gäller ändringar som lämnas in i enlighet med förfarandet i artikel 20, 30 dagar efter det att referensmyndigheten har meddelat innehavaren att dess yttrande är positivt, förutsatt att de handlingar som är nödvändiga för ändringen av godkännandet för försäljning har lämnats till den berörda medlemsstaten, om inte ett skiljedomsförfarande har inletts i enlighet med artikel 13 eller förfarandet gäller en ändring av ett centraliserat godkännande för försäljning enligt artikel 23.1a a.

Om ett skiljedomsförfarande har inletts i enlighet med artikel 13 eller om förfarandet för arbetsdelning gäller en ändring av ett centraliserat godkännande för försäljning i enlighet med artikel 23.1a a, får innehavaren inte genomföra ändringen förrän skiljedomsförfarandet har resulterat i att ändringen godkänns eller kommissionen har antagit ett beslut om ändring av godkännandet för försäljning.

4. En utvidgning av ett godkännande får bara genomföras efter att den berörda myndigheten eller, i fråga om centraliserade godkännanden för försäljning, kommissionen har ändrat beslutet om godkännande för försäljning och underrättat innehavaren om detta.
5. Brådskaande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl och ändringar som rör säkerhetsaspekter ska genomföras inom en tidsfrist som innehavaren och den berörda myndigheten och, vid ett centraliserat godkännande för försäljning, läkemedelsmyndigheten har enats om.

**▼ M1**

Genom undantag från första stycket ska brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl och ändringar avseende säkerhetsaspekter som rör godkännanden för försäljning som beviljats i enlighet med kapitel 4 i direktiv 2001/82/EG eller kapitel 4 i direktiv 2001/83/EG genomförs inom en tidsfrist som innehavaren och den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten har enats om i samråd med övriga berörda myndigheter.

*Artikel 24a***Tillämpning av nationella bestämmelser i fråga om ändringar av rent nationella godkännanden för försäljning**

De medlemsstater som i enlighet med artikel 23b.4 i direktiv 2001/83/EG får fortsätta att tillämpa nationella bestämmelser i fråga om ändringar av vissa rent nationella godkännanden för försäljning anges i bilaga VI i denna förordning.

**▼ B**

## KAPITEL V

**SLUTBESTÄMMELSER***Artikel 25***Fortlöpande kontroll**

På begäran av en berörd myndighet ska innehavaren utan dröjsmål tillhandahålla all information om genomförandet av en ändring.

*Artikel 26***Översyn**

Senast två år från den dag som avses i artikel 28 andra stycket ska kommissionens avdelningar bedöma tillämpningen av denna förordning avseende klassificeringen av ändringarna, i syfte att föreslå eventuella ändringar som behövs för att anpassa bilagorna I, II och V med hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen.

*Artikel 27***Upphävande och övergångsbestämmelser**

1. Förordningarna (EG) nr 1084/2003 och (EG) nr 1085/2003 ska upphöra att gälla.

Hänvisningar till de upphävda förordningarna ska anses som hänvisningar till den här förordningen.

2. Genom undantag från punkt 1 ska förordningarna (EG) nr 1084/2003 och (EG) nr 1085/2003 fortsätta att tillämpas på giltiga anmälningar eller ansökningar för ändringar som inte är färdigbehandlade vid det datum som anges i artikel 28 andra stycket.

*Artikel 28***Ikraftträdande**

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

Den ska tillämpas från och med den 1 januari 2010.



**▼B**

Med avvikelse från andra stycket får sådana rekommendationer om oförutsedda ändringar som anges i artikel 5 begäras, lämnas och offentliggöras från och med den dag för ikraftträdande som avses i första stycket.

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

**▼B***BILAGA I***Utvidgat godkännande för försäljning**

1. Ändringar av aktiv substans/aktiva substanser
  - a) Ersättning av en kemisk aktiv substans med ett annat salt/esterkomplex/derivat, som har samma terapeutiska komponent och vars verkan och säkerhet inte väsentligen skiljer sig från den ersatta substansen.
  - b) 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.
  - c) Ersättning av en biologisk aktiv substans med en substans med en något annorlunda molekylstruktur vars effekt och säkerhet inte väsentligen skiljer sig från den ersatta substansen, med undantag av
    - ändringar av den aktiva substansen i ett säsongsvaccin, pre-pandemiskt vaccin eller pandemivaccin mot influensa hos människor,
    - utbyte eller tillägg av en serotyp, stam, antigen eller kombination av serotyper, stammar eller antigener för ett veterinärvaccin mot aviär influensa, mul- och klövsjuka eller blåtunga,
    - ersättning av en stam för ett veterinärvaccin mot hästinfluensa.
  - d) Modifiering av den vektor som används för att producera antigenet eller utgångsmaterialet, inklusive en ny mastercellbank från annan källa, med en effekt och säkerhet som inte väsentligen skiljer sig från den modifierades.
  - e) Ny ligand eller kopplingsmekanism för ett radioaktivt läkemedel, med en verkningsgrad och säkerhet som inte väsentligen skiljer sig från den tidigare.
  - f) 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:
  - a) Ändring av biotillgänglighet.
  - b) Ändring av farmakokinetik, t.ex. ändring av frisättningshastighet.
  - c) Ändring eller tillägg av ny styrka.
  - d) Ändring eller tillägg av ny läkemedelsform.
  - e) Ändring eller tillägg av ny administreringsväg <sup>(1)</sup>.
3. Övriga ändringar som särskilt avser veterinärmedicinska läkemedel avsedda för livsmedelsproducerande djur: ändring eller tillägg av djurarter som medlet är avsett för.

<sup>(1)</sup> 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.

**▼B***BILAGA II***Klassificering av ändringar**

1. Följande ändringar ska klassificeras som mindre ändringar av typ IA:
  - a) Rent administrativa ändringar som gäller namn och kontaktuppgifter för
    - innehavaren,
    - tillverkaren eller leverantören av utgångsmaterial, reagens, intermediärer, aktiva substanser som används i tillverkningsprocessen eller slutprodukter.
  - b) Ändringar rörande uteslutande av tillverkningsställe (för aktiva substanser, för intermediat eller för färdiga läkemedel, förpackningsställe, tillverkare som är ansvarig för frisläppande av tillverkningsatts, anläggning för frisläppningskontroll av tillverkningsatser).
  - c) Ändringar rörande mindre förändringar av ett godkänt fysikaliskt-kemiskt testförfarande, om det visats att det uppdaterade förfarandet är minst likvärdigt med det föregående testförfarandet och det har gjorts valideringsstudier som visar att det uppdaterade testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående.
  - d) Ändringar rörande ändringar av specifikationerna av den aktiva substansen eller av en hjälpsubstans som görs för att uppfylla en uppdatering av relevant monografi från Europafarmakopén eller en medlemsstats nationella farmakopé, om ändringen görs uteslutande för att uppfylla farmakopén och specifikationerna för produktspecifika egenskaper är oförändrade.
  - e) Ändringar som rör förändringar av förpackningsmaterial som inte kommer i kontakt med slutprodukten och som inte påverkar läkemedlets administrering, användning, säkerhet eller hållbarhet.
  - f) Ändringar som rör skärpning av gränsvärden för specifikationer, om ändringen inte är en följd av ett åtagande att granska gränsvärden för specifikationer, gjort i samband med någon tidigare bedömning, och inte beror på oförutsedda händelser under tillverkningen.
2. Följande ändringar ska klassificeras som större ändringar av typ II:
  - a) Ändringar som rör tillägg av en ny terapeutisk indikation eller ändring av en befintlig terapeutisk indikation.
  - b) Ändringar som rör väsentliga ändringar av produktresumén, särskilt till följd av nya undersökningsresultat som rör kvalitet, kliniska eller prekliniska aspekter eller säkerhetsövervakning av läkemedel.
  - c) Ändringar som rör förändringar som faller utanför de godkända specifikationerna, gränsvärdena eller acceptanskriterierna.
  - d) Ändringar som rör väsentliga ändringar i tillverkningsprocessen, sammansättningen, specifikationerna eller renhetsprofilen för den aktiva substansen eller det slutliga läkemedlet och som kan ge en betydande effekt på läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effektivitet.
  - e) Ändringar som rör ändringar i tillverkningsprocessen eller tillverkningsplatsen för den aktiva substansen för ett biologiskt läkemedel.

**▼B**

- f) Ändringar som rör införandet av ett nytt kvalitetssäkrat område (design space) eller utvidgning av ett godkänt sådant, om det kvalitetssäkrade området har utvecklats i enlighet med tillämpliga vetenskapliga riktlinjer i EU och internationellt.
- g) Ändringar som rör ändringar eller tillägg av icke livsmedelsproducerande djurslag.
- h) Ändringar som rör utbyte eller tillägg av en serotyp, stam, antigen eller kombination av serotyper, stammar eller antigener för ett veterinärvaccin mot aviär influensa, mul- och klövsjuka eller blåtunga.
- i) Ändringar som rör ersättning av en stam i ett veterinärvaccin mot hästinfluensa.
- j) Ändringar som rör ändringar av den aktiva substansen i ett säsongsvaccin, pre-pandemiskt vaccin eller pandemivaccin mot influensa hos människor.
- k) Ändringar som rör ändringar av karenstiden för ett veterinärmedicinskt läkemedel.

**▼B***BILAGA III***▼M1****Villkor för sammanslagning av ändringar i enlighet med artiklarna 7.2 b och 13d.2 b****▼B**

1. En av ändringarna i gruppen är ett utvidgat godkännande för försäljning.
2. En av ändringarna i gruppen är en större ändring av typ II; övriga ändringar i gruppen är följdändringar till denna större ändring av typ II.
3. En av ändringarna i gruppen är en mindre ändring av typ IB; övriga ändringar i gruppen är mindre följdändringar till denna mindre ändring av typ IB.
4. Alla ändringar i gruppen rör rent administrativa ändringar av produktresumén, märkningen eller bipacksedeln.
5. Alla ändringar i gruppen är ändringar av en *Active Substance Master File*, *Vaccine Antigen Master File* eller *Plasma Master File*.
6. Alla ändringar i gruppen rör ett projekt avsett att förbättra tillverkningsprocessen och höja kvaliteten på det berörda läkemedlet eller dess aktiva substans eller substanser.
7. Alla ändringar i gruppen berör kvaliteten på ett pandemivaccin mot influensa hos människor.
8. Alla ändringar i gruppen är ändringar av det system för säkerhetsövervakning av läkemedel som avses i artikel 8.3 ia och n i direktiv 2001/83/EG eller artikel 12.3 k och o i direktiv 2001/82/EG.
9. Alla ändringar i gruppen följer av en specifik brådskande begränsningsåtgärd av säkerhetsskäl och har lämnats in i enlighet med artikel 22.
10. Alla ändringar i gruppen rör genomförandet av en klassmärkning.
11. Alla ändringar i gruppen följer av bedömningen av en periodisk säkerhetsrapport.
12. Alla ändringar i gruppen följer av en undersökning efter godkännandet som gjorts under innehavarens överinseende.
13. Alla ändringar i gruppen följer av ett specifikt villkor som uppfyllts i enlighet med artikel 14.7 i förordning (EG) nr 726/2004.
14. Alla ändringar i gruppen följer av ett särskilt förfarande eller villkor i enlighet med artikel 14.8 eller 39.7 i förordning (EG) nr 726/2004, artikel 22 i direktiv 2001/83/EG eller artikel 26.3 i direktiv 2001/82/EG.

*BILAGA IV***Uppgifter som ska lämnas in**

1. En förteckning över alla godkännanden för försäljning som berörs av anmälan eller ansökan.
2. En beskrivning av alla inlämnade ändringar, t.ex.
  - a) vid mindre ändringar av typ IA, datum för varje beskriven ändrings genomförande,
  - b) vid mindre ändringar av typ IA som inte behöver anmälas omgående, en beskrivning av alla mindre ändringar av typ IA av villkoren för godkännande för försäljning som gjorts under de senaste tolv månaderna och som inte redan har anmälts.
3. Alla nödvändiga handlingar som finns förtecknade i de riktlinjer som avses i artikel 4.1 b.
4. Om en ändring leder till eller är en följd av andra ändringar av villkoren för samma godkännande för försäljning, en beskrivning av förhållandet mellan dessa två ändringar.
5. Vid ändringar av centraliserade godkännanden för försäljning, den avgift som fastställs i rådets förordning (EG) nr 297/95 <sup>(1)</sup>.
6. Vid ändringar av godkännanden för försäljning som beviljats av medlemsstaternas behöriga myndigheter:
  - a) En förteckning över dessa medlemsstater med angivande av referensmedlemsstaten i förekommande fall,
  - b) De avgifter som fastställs i de berörda medlemsstaternas nationella bestämmelser.

<sup>(1)</sup> EGT L 35, 15.2.1995, s. 1.

**▼B**

*BILAGA V*

DEL 1:

Ändringar som rör ändring eller tillägg av terapeutiska indikationer.

DEL 2:

1. Ändringar som rör ändring eller tillägg av målgrupper som inte är livsmedelsproducerande.
2. Ändringar som rör utbyte eller tillägg av en serotyp, stam, antigen eller kombination av serotyper, stammar eller antigener för ett veterinärvaccin mot aviär influensa, mul- och klövsjuka eller blåtunga.
3. Ändringar som rör ersättning av en stam för ett veterinärvaccin mot hästinfluensa.

▼ M1

*BILAGA VI*

**Förteckning över de medlemsstater som avses i artikel 24a**

Republiken Bulgarien

Förbundsrepubliken Tyskland