

KOMMISSIONENS FORORDNING (EF) Nr. 1234/2008

af 24. november 2008

om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler

(EØS-relevant tekst)

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER HAR —

det formål at etablere en enklere, klarere og mere fleksibel retlig ramme og samtidig sikre det samme niveau for beskyttelse af folke- og dyresundheden.

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab,

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

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler ⁽²⁾, særlig artikel 35, stk. 1,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 af 31. marts 2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur ⁽³⁾, særlig artikel 16, stk. 4, og artikel 41, stk. 6, og

ud fra følgende betragtninger:

(1) Fællesskabets retlige ramme vedrørende ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser er fastlagt i Kommissionens forordning (EF) nr. 1084/2003 af 3. juni 2003 om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler, som er udstedt af medlemsstaternes kompetente myndigheder ⁽⁴⁾, og Kommissionens forordning (EF) nr. 1085/2003 af 3. juni 2003 om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler, som er omfattet af Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93 ⁽⁵⁾. På baggrund af de praktiske erfaringer med anvendelsen af disse to forordninger bør der foretages en revision af disse med

(2) Procedurene i forordning (EF) nr. 1084/2003 og (EF) nr. 1085/2003 bør derfor tilpasses, uden at man afviger fra de generelle principper, som disse procedurer bygger på. Af hensyn til proportionalitetsprincippet bør forordningen ikke omfatte homøopatiske lægemidler og traditionelle plantelægemidler, for hvilke der ikke er udstedt markedsføringstilladelse, men som er omfattet af en forenklet registreringsprocedure.

(3) Ændringer af lægemidler kan inddeles i forskellige kategorier afhængigt af risikoen for folke- eller dyresundheden og indvirkningen på det pågældende lægemiddels kvalitet, sikkerhed og virkning. Der bør derfor fastlægges definitioner for hver af disse kategorier. For at opnå større forudsigelighed for de forskellige kategorier af ændringer bør der fastsættes retningslinjer, som opdateres regelmæssigt i lyset af den videnskabelige og tekniske udvikling, idet der især tages hensyn til udviklingen inden for den internationale harmonisering. Det Europæiske Lægemiddelagentur (i det følgende benævnt »agenturet«) og medlemsstaterne bør også have beføjelser til at udarbejde anbefalinger om klassificeringen af uforudsete ændringer.

(4) Det bør gøres klart, at visse ændringer, som har den største potentielle indvirkning på lægemidlers kvalitet, sikkerhed eller virkning, kræver en fuldstændig videnskabelig vurdering på samme måde som for vurderingen af ansøgninger om nye markedsføringstilladelser.

(5) For yderligere at nedbringe det samlede antal af ændringsprocedurer og for at give de kompetente myndigheder mulighed for at koncentrere sig om de ændringer, der har en reel indvirkning på kvalitet, sikkerhed og virkning, bør der indføres en ordning for årlig rapportering for visse mindre ændringer. Sådanne ændringer bør ikke kræve forudgående godkendelse og bør meddeles senest 12 måneder efter gennemførelsen. Andre typer mindre ændringer, som skal rapporteres øjeblikkeligt af hensyn til den løbende overvågning af det pågældende lægemiddel, bør ikke være omfattet af ordningen for årlig rapportering.

⁽¹⁾ EFT L 311 af 28.11.2001, s. 1.

⁽²⁾ EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67.

⁽³⁾ EUT L 136 af 30.4.2004, s. 1.

⁽⁴⁾ EUT L 159 af 27.6.2003, s. 1.

⁽⁵⁾ EUT L 159 af 27.6.2003, s. 24.

- (6) Hver ændring bør kræve en separat indgivelse. Der bør dog i visse tilfælde være mulighed for at samle ændringerne i grupper for at gøre det lettere at gennemgå ændringerne og mindske den administrative byrde. Det bør kun være muligt at samle ændringer af betingelserne i flere markedsføringstilladelser fra den samme indehaver af markedsføringstilladelser, for så vidt alle de pågældende markedsføringstilladelser er berørt af nøjagtig den samme gruppe af ændringer.
- (7) For at undgå dobbeltarbejde i forbindelse med vurderingen af ændringer af betingelserne i flere markedsføringstilladelser bør der indføres en arbejdsdelingsprocedure, efter hvilken en myndighed, der er valgt blandt medlemsstaternes kompetente myndigheder og agenturet, behandler ændringer på vegne af de øvrige berørte myndigheder.
- (8) For at styrke samarbejdet mellem medlemsstaterne og åbne mulighed for bilæggelse af uoverensstemmelser om vurderingen af visse ændringer bør der fastsættes bestemmelser, som afspejler bestemmelserne i direktiv 2001/82/EF og direktiv 2001/83/EF, for så vidt angår den rolle, som de koordinationsgrupper, der er nedsat i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/82/EF og artikel 27 i direktiv 2001/83/EF, skal spille.
- (9) I denne forordning bør det præciseres, hvornår indehaveren af en markedsføringstilladelse må gennemføre en given ændring, da en sådan præcisering er af største betydning for de økonomiske aktører.
- (10) Der bør fastsættes en overgangsperiode for at give alle interesserede parter, navnlig myndighederne i medlemsstaterne og industrien, tid til at tilpasse sig til den nye retlige ramme.
- (11) Foranstaltningerne i denne forordning er i overensstemmelse med udtalelse fra Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler og Det Stående Udvalg for Veterinærlægemidler —
- a) Markedsføringstilladelser, der er udstedt i overensstemmelse med Rådets direktiv 87/22/EØF⁽¹⁾, artikel 32 og 33 i direktiv 2001/82/EF, artikel 28 og 29 i direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004.
- b) Markedsføringstilladelser, der er udstedt efter en indbringelse, som fastsat i artikel 36, 37 og 38 i direktiv 2001/82/EF eller artikel 32, 33 og 34 i direktiv 2001/83/EF, hvilket har ført til fuldstændig harmonisering.
2. Denne forordning finder ikke anvendelse på overførsel af en markedsføringstilladelse fra en indehaver af en markedsføringstilladelse (i det følgende benævnt »indehaveren») til en anden.
3. Kapitel II finder kun anvendelse på ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser, der er udstedt i overensstemmelse med direktiv 87/22/EØF, kapitel 4 i direktiv 2001/82/EF eller kapitel 4 i direktiv 2001/83/EF.
4. Kapitel III finder kun anvendelse på ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser, der er udstedt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 726/2004 (i det følgende benævnt »centraliserede markedsføringstilladelser«).

Artikel 2

Definitioner

I denne forordning forstås ved:

- 1) »ændring af betingelserne i en markedsføringstilladelse« eller »ændring«: en ændring af indholdet i de oplysninger og dokumenter, der er nævnt i:
- a) artikel 12, stk. 3, samt artikel 13, 13a, 13b, 13c, 13d og 14 i direktiv 2001/82/EF og bilag I hertil og artikel 31, stk. 2, i forordning (EF) nr. 726/2004, for så vidt angår veterinærlægemidler
- b) artikel 8, stk. 3, samt artikel 9, 10, 10a, 10b, 10c og 11 i direktiv 2001/83/EF og bilag I hertil, artikel 6, stk. 2, i forordning (EF) nr. 726/2004, artikel 7, stk. 1, litra a), og artikel 34, stk. 1, i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1901/2006⁽²⁾ og artikel 7 og artikel 14, stk. 1, i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007⁽³⁾, for så vidt angår humanmedicinske lægemidler

UDSTEDT FØLGENDE FORORDNING:

KAPITEL I

ALMINDELIGE BESTEMMELSER

Artikel 1

Formål og anvendelsesområde

1. I denne forordning fastsættes bestemmelser om behandling af ændringer af betingelserne i følgende markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler:

⁽¹⁾ EFT L 15 af 17.1.1987, s. 38.

⁽²⁾ EUT L 378 af 27.12.2006, s. 1.

⁽³⁾ EUT L 324 af 10.12.2007, s. 121.

- 2) »mindre ændring af type IA«: en ændring, der kun har en minimal indvirkning, eller slet ingen indvirkning, på det pågældende lægemiddels kvalitet, sikkerhed eller virkning
- 3) »større ændring af type II«: en ændring, der ikke er en udvidelse, og som kan have en væsentlig indvirkning på det pågældende lægemiddels kvalitet, sikkerhed eller virkning
- 4) »udvidelse af en markedsføringstilladelse« eller »udvidelse«: en ændring, som er anført i bilag I, og som opfylder de dér anførte betingelser
- 5) »mindre ændring af type IB«: en ændring, som hverken er en mindre ændring af type IA eller en større ændring af type II eller en udvidelse
- 6) »berørt medlemsstat«: en medlemsstat, hvis kompetente myndighed har udstedt en markedsføringstilladelse for det pågældende lægemiddel
- 7) »relevant myndighed«:
 - a) den kompetente myndighed i hver af de berørte medlemsstater
 - b) agenturet, hvis der er tale om centraliserede markedsføringstilladelser
- 8) »hastende sikkerhedsrestriktion«: en foreløbig ændring af produktinformationen som følge af nye oplysninger, der har betydning for sikkerheden ved anvendelsen af lægemidlet, navnlig vedrørende et eller flere af følgende punkter i produktresuméet: terapeutiske indikationer, posologi, kontraindikationer, advarsler, målarter og tilbageholdelsestider.

Artikel 3

Klassificering af ændringer

1. For enhver ændring, som ikke er en udvidelse, finder klassificeringen i bilag II anvendelse.

2. En ændring, som ikke er en udvidelse, og hvis klassificering er uafklaret efter anvendelsen af bestemmelserne i denne forordning, idet der tages hensyn til de retningslinjer, der er omhandlet i artikel 4, stk. 1, litra a), og, hvis det er relevant, de anbefalinger, der afgives i henhold til artikel 5, betragtes automatisk som en mindre ændring af type IB.

3. Som en undtagelse fra stk. 2 betragtes en ændring, som ikke er en udvidelse, og hvis klassificering er uafklaret efter anvendelse af bestemmelserne i denne forordning, som en større ændring af type II i følgende tilfælde:

- a) efter anmodning fra indehaveren ved indgivelsen af ændringen
- b) når referencemedlemsstatens kompetente myndighed, jf. artikel 32 i direktiv 2001/82/EF og artikel 28 i direktiv 2001/83/EF, (i det følgende benævnt »referencemedlemsstaten«) i samråd med de øvrige berørte medlemsstater eller agenturet, hvis der er tale om en centraliseret markedsføringstilladelse, efter en vurdering af en meddelelses gyldighed i overensstemmelse med artikel 9, stk. 1, eller artikel 15, stk. 1, og under hensyntagen til de anbefalinger, der er afgivet i henhold til artikel 5, konkluderer, at ændringen kan have en væsentlig indvirkning på det pågældende lægemiddels kvalitet, sikkerhed eller virkning.

Artikel 4

Retningslinjer

1. Kommissionen udarbejder efter høring af medlemsstaterne, agenturet og de berørte parter:

- a) udførlige retningslinjer for de forskellige kategorier af ændringer
- b) retningslinjer for anvendelsen af procedurerne i kapitel II, III og IV i denne forordning samt for den dokumentation, der skal indgives i henhold til disse procedurer.

2. De i stk. 1, litra a), omhandlede retningslinjer skal være udarbejdet senest på datoen i artikel 28, andet afsnit, og skal regelmæssigt opdateres, idet der tages hensyn til de anbefalinger, der afgives i overensstemmelse med artikel 5, og til den videnskabelige og tekniske udvikling.

Artikel 5

Anbefalinger vedrørende uforudsete ændringer

1. Før indgivelse eller undersøgelse af en ændring, hvis klassificering ikke er fastlagt i denne forordning, kan en indehaver eller en kompetent myndighed i en medlemsstat anmode koordinationsgruppen, jf. artikel 31 i direktiv 2001/82/EF eller artikel 27 i direktiv 2001/83/EF, (i det følgende benævnt »koordinationsgruppen«), eller hvis der er tale om en ændring af betingelserne i en centraliseret markedsføringstilladelse, agenturet om at komme med en anbefaling til klassificering af ændringen.

Den anbefaling, der er nævnt i første afsnit, skal være i overensstemmelse med de retningslinjer, der er omhandlet i artikel 4, stk. 1, litra a). Den afgives senest 45 dage efter modtagelse af anmodningen og sendes til indehaveren, agenturet og de kompetente myndigheder i alle medlemsstaterne.

2. Agenturet og de to koordinationsgrupper, jf. stk. 1, samarbejder for at sikre sammenhængen i de anbefalinger, der afgives i overensstemmelse med nævnte stykke, og offentliggør disse anbefalinger, efter at alle oplysninger af kommerciel fortrolig art er fjernet.

Artikel 6

Ændringer, der fører til revidering af produktinformationen

Fører en ændring til revision af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, anses denne revision for at være en del af denne ændring.

Artikel 7

Gruppering af ændringer

1. Ved meddelelser eller ansøgninger om flere ændringer indgives der en separat meddelelse eller ansøgning, som fastlagt i kapitel II, III og IV, om hver ændring.

2. Uanset stk. 1 gælder følgende:

a) hvis de samme mindre ændringer af type IA af betingelserne i en eller flere markedsføringstilladelser, som indehaves af samme indehaver, meddeles samtidig til den samme relevante myndighed, kan en enkelt meddelelse, jf. artikel 8 og 14, omfatte alle sådanne ændringer

b) hvis flere ændringer af betingelserne i den samme markedsføringstilladelse indgives samtidig, kan en enkelt indgivelse omfatte alle sådanne ændringer, forudsat at de pågældende ændringer falder ind under et af de tilfælde, der er anført i bilag III eller, hvis de ikke falder ind under et af disse tilfælde, forudsat at referencemedlemsstatens kompetente myndighed i samråd med de øvrige berørte medlemsstater eller agenturet, hvis der er tale om en centraliseret markedsføringstilladelse, accepterer, at samme procedure anvendes for disse ændringer.

Den indgivelse, der er nævnt i stk. 2, litra b), finder sted ved hjælp af:

- en enkelt meddelelse, jf. artikel 9 og 15, hvis mindst en af ændringerne er en mindre ændring af type IB, og alle ændringer er mindre ændringer
- en enkelt ansøgning, jf. artikel 10 og 16, hvis mindst en af ændringerne er en større ændring af type II, og ingen af ændringerne er en udvidelse
- en enkelt ansøgning, jf. artikel 19, hvis mindst en af ændringerne er en udvidelse.

KAPITEL II

**ÆNDRINGER AF BETINGELSERNE I
MARKEDSFØRINGSTILLADELSER, DER ER UDSTEDT I
OVERENSSTEMMELSE MED DIREKTIV 87/22/EØF, KAPITEL 4 I
DIREKTIV 2001/82/EF ELLER KAPITEL 4 I DIREKTIV 2001/83/EF**

Artikel 8

Meddelelsesprocedure for mindre ændringer af type IA

1. Hvis der foretages en mindre ændring af type IA, indgiver indehaveren samtidigt til alle relevante myndigheder en meddelelse, der indeholder de oplysninger, der er anført i bilag IV. Denne meddelelse indgives senest 12 måneder efter gennemførelsen af ændringen.

Meddelelsen indgives dog umiddelbart efter gennemførelsen af ændringen, hvis der er tale om mindre ændringer, hvor en øjeblikkelig meddelelse er nødvendig af hensyn til den løbende overvågning af det pågældende lægemiddel.

2. Senest 30 dage efter modtagelse af meddelelsen træffes de i artikel 11 fastsatte foranstaltninger.

Artikel 9

Meddelelsesprocedure for mindre ændringer af type IB

1. Indehaveren indgiver samtidigt til alle relevante myndigheder en meddelelse, der indeholder de oplysninger, der er anført i bilag IV.

Opfylder meddelelsen den i første afsnit anførte betingelse, anerkender referencemedlemsstatens kompetente myndighed, efter at have hørt de øvrige berørte medlemsstater, modtagelsen af en gyldig meddelelse.

2. Har referencemedlemsstatens kompetente myndighed ikke senest 30 dage efter at have anerkendt modtagelsen af en gyldig meddelelse sendt indehaveren en negativ udtalelse, anses meddelelsen for at være godkendt af alle relevante myndigheder.

Godkendes meddelelsen af referencemedlemsstatens kompetente myndighed, træffes de i artikel 11 fastsatte foranstaltninger.

3. Indtager referencemedlemsstatens kompetente myndighed den holdning, at meddelelsen ikke kan godkendes, underretter den indehaveren og de øvrige relevante myndigheder herom med angivelse af, på hvilket grundlag den støtter sin negative holdning.

Senest 30 dage efter modtagelsen af den negative udtalelse kan indehaveren indgive en ændret meddelelse til alle relevante myndigheder for at tage hensyn til den begrundelse, der er anført i udtalelsen.

Ændrer indehaveren ikke meddelelsen i overensstemmelse med andet afsnit, anses meddelelsen for at være afvist af alle relevante myndigheder, og de i artikel 11 fastsatte foranstaltninger træffes.

4. Er der indgivet en ændret meddelelse, vurderer referencemedlemsstatens kompetente myndighed den senest 30 dage efter modtagelsen, og de i artikel 11 fastsatte foranstaltninger træffes

Artikel 10

Forhåndsgodkendelsesprocedure for større ændringer af type II

1. Indehaveren indgiver samtidigt til alle relevante myndigheder en ansøgning, der indeholder de oplysninger, der er anført i bilag IV.

Opfylder ansøgningen de i første afsnit anførte betingelser, anerkender referencemedlemsstatens kompetente myndighed modtagelsen af en gyldig ansøgning og underretter indehaveren

og de øvrige relevante myndigheder om, at proceduren indledes på dagen for en sådan anerkendelse.

2. Senest 60 dage efter at have anerkendt modtagelsen af en gyldig ansøgning udarbejder referencemedlemsstatens kompetente myndighed en vurderingsrapport og en afgørelse om ansøgningen, som meddeles de øvrige relevante kompetente myndigheder.

Referencemedlemsstatens kompetente myndighed kan afkorte den frist, der er nævnt i første afsnit, hvis der er tale om et hastende spørgsmål, eller forlænge den til 90 dage for så vidt angår de ændringer, der er anført i del 1 i bilag V.

Den frist, der er nævnt i første afsnit, er 90 dage for de ændringer, der er anført i del 2 i bilag V.

3. Inden for den i stk. 2 omhandlede frist kan referencemedlemsstatens kompetente myndighed anmode indehaveren om at indgive supplerende oplysninger inden for en frist, der fastsættes af denne kompetente myndighed. I så fald

a) underretter referencemedlemsstatens kompetente myndighed de øvrige berørte kompetente myndigheder om dens anmodning om supplerende oplysninger

b) indstilles proceduren, indtil de supplerende oplysninger foreligger

c) kan referencemedlemsstatens kompetente myndighed forlænge den i stk. 2 omhandlede frist.

4. Med forbehold af artikel 13 og senest 30 dage efter modtagelsen af afgørelsen og den i stk. 2 omhandlede vurderingsrapport godkender de relevante myndigheder afgørelsen og underretter referencemedlemsstatens kompetente myndighed herom.

Har en relevant myndighed ikke inden for den i første afsnit omhandlede frist givet udtryk for sin uenighed i overensstemmelse med artikel 13, anses afgørelsen for at være godkendt af denne relevante myndighed.

5. Er den i stk. 2 omhandlede afgørelse blevet godkendt af alle relevante myndigheder i overensstemmelse med stk. 4, træffes de i artikel 11 fastsatte foranstaltninger.

Artikel 11

Foranstaltninger til afslutning af procedurerne i artikel 8, 9 og 10

1. Når der henvises til denne artikel, træffer referencemedlemsstatens kompetente myndighed følgende foranstaltninger:

- a) Den underretter indehaveren og de øvrige relevante myndigheder om, hvorvidt ændringen godkendes eller afvises.
- b) Afvises ændringen, underretter den indehaveren og de øvrige relevante myndigheder om begrundelsen for afvisningen.
- c) Den underretter indehaveren og de øvrige relevante myndigheder om, hvorvidt ændringen kræver en ændring af afgørelsen om udstedelse af markedsføringstilladelse.

2. Når der henvises til denne artikel, ændrer hver relevant myndighed om nødvendigt og inden for den frist, der er fastsat i artikel 23, stk. 1, afgørelsen om udstedelse af markedsføringstilladelsen i overensstemmelse med den godkendte ændring.

Artikel 12

Humaninfluenzavacciner

1. Uanset artikel 10 finder proceduren i stk. 2-6 anvendelse på behandling af ændringer vedrørende ændringer af det virksomme stof med henblik på den årlige opdatering af en humaninfluenzavaccine.

2. Indehaveren indgiver samtidigt til alle relevante myndigheder en ansøgning, der indeholder de oplysninger, der er anført i bilag IV.

Opfylder ansøgningen de i første afsnit anførte betingelser, anerkender referencemedlemsstatens kompetente myndighed modtagelsen af en gyldig ansøgning og underretter indehaveren og de øvrige relevante myndigheder om, at proceduren indledes på dagen for en sådan anerkendelse.

3. Senest 30 dage efter at have anerkendt modtagelsen af en gyldig ansøgning udarbejder referencemedlemsstatens kompetente myndighed en vurderingsrapport og en afgørelse om ansøgningen, som meddeles de øvrige relevante kompetente myndigheder.

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

5. Senest 12 dage efter modtagelsen af afgørelsen og den i stk. 3 omhandlede vurderingsrapport godkender de relevante myndigheder afgørelsen og underretter referencemedlemsstaten kompetente myndighed herom.

6. Anmoder referencemedlemsstatens kompetente myndighed herom, sender indehaveren de kliniske data og data vedrørende lægemidlets stabilitet til alle relevante myndigheder senest 12 dage efter udløbet af den i stk. 5 omhandlede frist.

Referencemedlemsstatens kompetente myndighed vurderer de i første afsnit omhandlede data og udarbejder en endelige afgørelse senest syv dage efter modtagelsen af dataene. De øvrige relevante myndigheder godkender senest syv dage efter modtagelsen denne endelige afgørelse og vedtager en afgørelse i overensstemmelse med den endelige afgørelse.

Artikel 13

Koordinationsgruppe og voldgift

1. Hvis en afgørelse i overensstemmelse med artikel 10, stk. 4, eller en godkendelse af en udtalelse i overensstemmelse med artikel 20, stk. 8, litra b), ikke kan godkendes på grund af en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden, hvis der er tale om humanmedicinske lægemidler, eller på grund af en potentiel alvorlig risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet, hvis der er tale om veterinærlægemidler, skal en relevant myndighed anmode om, at det spørgsmål, der er uenighed om, straks forelægges koordinationsgruppen.

Den uenige part forelægger alle de berørte medlemsstater og ansøgeren en detaljeret redegørelse for grundene til sin holdning.

2. Artikel 33, stk. 3, 4 og 5, i direktiv 2001/82/EF eller artikel 29, stk. 3, 4 og 5, i direktiv 2001/83/EF finder anvendelse på det spørgsmål, der er uenighed om, jf. stk. 1.

KAPITEL III

**ÆNDRINGER AF CENTRALISEREDE
MARKEDSFØRINGSTILLADELSER**

Artikel 14

Meddelelsesprocedure for mindre ændringer af type IA

1. Hvis der foretages en mindre ændring af type IA, indgiver indehaveren en meddelelse til agenturet, der indeholder de oplysninger, der er anført i bilag IV. Denne meddelelse indgives senest 12 måneder efter gennemførelsen af ændringen.

Meddelelsen indgives dog umiddelbart efter gennemførelse af ændringen, hvis der er tale om mindre ændringer, hvor en øjeblikkelig meddelelse er nødvendig af hensyn til den løbende overvågning af det pågældende lægemiddel.

2. Senest 30 dage efter modtagelse af meddelelsen træffes de i artikel 17 fastsatte foranstaltninger.

Artikel 15

Meddelelsesprocedure for mindre ændringer af type IB

1. Indehaveren indgiver en meddelelse til agenturet, der indeholder de oplysninger, der er anført i bilag IV.

Opfylder meddelelsen den i første afsnit anførte betingelse, anerkender agenturet modtagelsen af en gyldig meddelelse.

2. Har agenturet ikke senest 30 dage efter at have anerkendt modtagelsen af en gyldig meddelelse sendt indehaveren en negativ udtalelse, anses dens holdning for at være positiv.

Hvis agenturets holdning til meddelelsen er positiv, træffes de i artikel 17 fastsatte foranstaltninger.

3. Indtager agenturet den holdning, at meddelelsen ikke kan godkendes, underretter det indehaveren herom med angivelse af, på hvilket grundlag det støtter sin negative holdning.

Inden for 30 dage efter modtagelsen af den negative udtalelse kan indehaveren indgive en ændret meddelelse til agenturet for at tage hensyn til den begrundelse, der er anført i udtalelsen.

Ændrer indehaveren ikke meddelelsen i overensstemmelse med andet afsnit, anses meddelelsen for at være afvist, og de i artikel 17 fastsatte foranstaltninger træffes.

4. Er der indgivet en ændret meddelelse, vurderer agenturet den senest 30 dage efter modtagelsen, og de i artikel 17 fastsatte foranstaltninger træffes.

Artikel 16

Forhåndsgodkendelsesprocedure for større ændringer af type II

1. Indehaveren indgiver en ansøgning til agenturet, der indeholder de oplysninger, der er anført i bilag IV.

Opfylder ansøgningen de i første afsnit anførte betingelser, anerkender agenturet modtagelsen af en gyldig ansøgning.

2. Agenturet afgiver en udtalelse om den gyldige ansøgning, der er nævnt i stk. 1, senest 60 dage efter modtagelsen.

Agenturet kan afkorte den frist, der er nævnt i første afsnit, hvis der er tale om et hastende spørgsmål, eller forlænge den til 90 dage for så vidt angår de ændringer, der er anført i del 1 i bilag V.

Den frist, der er nævnt i første afsnit, er 90 dage for de ændringer, der er anført i del 2 i bilag V.

3. Inden for den i stk. 2 omhandlede frist kan agenturet anmode indehaveren om at indgive supplerende oplysninger inden for en frist, der fastsættes af agenturet. Proceduren indstilles indtil det tidspunkt, hvor de supplerende oplysninger foreligger. I så fald kan agenturet forlænge den i stk. 2 omhandlede frist.

4. Artikel 9, stk. 1, og 2, og artikel 34, stk. 1 og 2, i forordning (EF) nr. 726/2004 finder anvendelse på udtalelsen om den gyldige ansøgning.

Senest 15 dage efter vedtagelsen af den endelige udtalelse om den gyldige ansøgning træffes de i artikel 17 fastsatte foranstaltninger.

*Artikel 17***Foranstaltninger til afslutning af procedurerne i artikel 14, 15 og 16**

1. Når der henvises til denne artikel, træffer agenturet følgende foranstaltninger:

- a) Det underretter indehaveren og Kommissionen om, hvorvidt dets holdning til ændringen er positiv eller negativ.
- b) Hvis dets holdning til ændringen er negativ, underretter det indehaveren og Kommissionen herom med angivelse af, på hvilket grundlag det støtter sin holdning.
- c) Det underretter indehaveren og Kommissionen om, hvorvidt ændringen kræver en ændring af afgørelsen om udstedelse af markedsføringstilladelse.

2. Når der henvises til denne artikel, ændrer Kommissionen om nødvendigt og på grundlag af et forslag fra agenturet og inden for den frist, der er fastsat i artikel 23, stk. 1, afgørelsen om udstedelse af markedsføringstilladelse og ajourfører EF-registret for lægemidler, jf. artikel 13, stk. 1, og artikel 38, stk. 1, i forordning (EF) nr. 726/2004, i overensstemmelse hermed.

*Artikel 18***Humaninfluenzavacciner**

1. Uanset artikel 16 finder proceduren i stk. 2-7 anvendelse på behandling af ændringer vedrørende ændringer af det virksomme stof med henblik på den årlige opdatering af en humaninfluenzavaccine.

2. Indehaveren indgiver en ansøgning til agenturet, der indeholder de oplysninger, der er anført i bilag IV.

Opfylder ansøgningen de i første afsnit anførte betingelser, anerkender agenturet modtagelsen af en gyldig ansøgning og underretter indehaveren om, at proceduren indledes på dagen for en sådan anerkendelse.

3. Senest 45 dage efter at have anerkendt modtagelsen af en gyldig ansøgning afgiver agenturet en udtalelse om ansøgningen.

4. Inden for den i stk. 3 omhandlede frist kan agenturet anmode indehaveren om supplerende oplysninger.

5. Agenturet sender straks sin udtalelse til Kommissionen.

Om nødvendigt og på grundlag af denne udtalelse vedtager Kommissionen en afgørelse om ændringen af betingelserne i markedsføringstilladelsen og underretter indehaveren herom.

6. Indehaveren sender efter anmodning de kliniske data og data vedrørende lægemidlets stabilitet til agenturet senest 12 dage efter udløbet af den i stk. 3 omhandlede frist.

Agenturet vurderer de i første afsnit omhandlede data og afgiver sin endelige udtalelse senest ti dage efter modtagelsen af dataene. Agenturet meddeler Kommissionen og indehaveren sin endelige udtalelse senest tre dage efter datoen for afgivelsen heraf.

7. Om nødvendigt og på grundlag af agenturets endelige udtalelse ændrer Kommissionen afgørelsen om udstedelse af markedsføringstilladelse og ajourfører EF-registret for lægemidler, jf. artikel 13, stk. 1, i forordning (EF) nr. 726/2004, i overensstemmelse hermed.

KAPITEL IV

AFDELING 1

Særlige procedurer*Artikel 19***Udvidelser af markedsføringstilladelser**

1. En ansøgning om en udvidelse af en markedsføringstilladelse vurderes efter samme procedure som den oprindelige markedsføringstilladelse, som den vedrører.

2. En udvidelse tildeles enten en markedsføringstilladelse efter samme procedure som udstedelsen af den oprindelige markedsføringstilladelse, som den vedrører, eller omfattes af den oprindelige markedsføringstilladelse.

*Artikel 20***Arbejdsdelingsprocedure**

1. Uanset artikel 7, stk. 1, og artikel 9, 10, 15 og 16 gælder, at hvis en mindre ændring af type IB, en større ændring af type II eller en gruppe af ændringer i de tilfælde i artikel 7, stk. 2, litra b), der ikke indeholder en udvidelse, vedrører flere markedsføringstilladelser, der indehaves af samme indehaver, kan indehaveren af disse tilladelser følge proceduren i stk. 3-9 i nærværende artikel.

2. I stk. 3-9 forstås ved »referencemyndighed«:

- a) agenturet, hvis mindst en af de i stk. 1 omhandlede markedsføringstilladelser er en centraliseret markedsføringstilladelse
- b) i de øvrige tilfælde den kompetente myndighed i en berørt medlemsstat udvalgt af koordinationsgruppen, idet der tages hensyn til en anbefaling fra indehaveren.

3. Indehaveren indgiver til alle relevante myndigheder en ansøgning, der indeholder de oplysninger, der er anført i bilag IV, med angivelse af den anbefalede referencemyndighed.

Opfylder ansøgningen de i første afsnit anførte betingelser, vælger koordinationsgruppen en referencemyndighed, og denne referencemyndighed anerkender modtagelsen af en gyldig ansøgning.

Hvis den valgte referencemyndighed er den kompetente myndighed i en medlemsstat, som ikke har udstedt en markedsføringstilladelse for alle de lægemidler, der er berørt af ansøgningen, kan koordinationsgruppen anmode en anden relevant myndighed om at bistå referencemyndigheden med at vurdere ansøgningen.

4. Referencemyndigheden afgiver en udtalelse om den gyldige ansøgning, der er nævnt i stk. 1, inden for en af følgende frister:

- a) 60 dage efter at have anerkendt modtagelsen af en gyldig ansøgning, hvis der er tale om mindre ændringer af type IB eller større ændringer af type II
- b) 90 dage efter at have anerkendt modtagelsen af en gyldig ansøgning, hvis der er tale om ændringer, der er anført i del 2 i bilag V.

5. Referencemyndigheden kan afkorte den frist, der er nævnt i stk. 4, litra a), hvis der er tale om et hastende spørgsmål, eller forlænge den til 90 dage for så vidt angår de ændringer, der er anført i del 1 i bilag V.

6. Inden for den i stk. 4 omhandlede frist kan referencemyndigheden anmode indehaveren om at indgive supplerende oplys-

ninger inden for en frist, der fastsættes af referencemyndigheden. I så fald:

- a) underretter referencemyndigheden de øvrige relevante myndigheder om dens anmodning om supplerende oplysninger
- b) indstilles proceduren, indtil de supplerende oplysninger foreligger
- c) kan referencemyndigheden forlænge den i stk. 4, litra a), omhandlede frist.

7. Hvis referencemyndigheden er agenturet finder artikel 9, stk. 1, 2 og 3, og artikel 34, stk. 1, 2 og 3, i forordning (EF) nr. 726/2004 anvendelse på udtalelsen om en gyldig ansøgning, jf. stk. 4.

Er udtalelsen om en gyldig ansøgning positiv:

- a) ændrer Kommissionen om nødvendigt senest 30 dage efter modtagelsen af den endelige udtalelse og på grundlag af et forslag fra agenturet de berørte centraliserede markedsføringstilladelser og ajourfører EF-registret for lægemidler, jf. artikel 13, stk. 1, og artikel 38, stk. 1, i forordning (EF) nr. 726/2004, i overensstemmelse hermed
- b) godkender de berørte medlemsstater senest 30 dage efter modtagelsen af agenturets endelige udtalelse denne endelige udtalelse, underretter agenturet herom og ændrer om nødvendigt de berørte markedsføringstilladelser i overensstemmelse hermed, medmindre en indbringelsesprocedure i overensstemmelse med artikel 35 i direktiv 2001/82/EF eller artikel 31 i direktiv 2001/83/EF er blevet indledt senest 30 dage efter modtagelsen af den endelige udtalelse.

8. Hvis referencemyndigheden er en medlemsstats kompetente myndighed:

- a) sender den sin udtalelse om den gyldige ansøgning til indehaveren og alle relevante myndigheder

b) godkender de relevante myndigheder, med forbehold af artikel 13, udtalelsen senest 30 dage efter modtagelsen heraf, og de underretter referencemyndigheden og ændrer de berørte markedsføringstilladelser i overensstemmelse hermed.

9. Efter anmodning fra referencemyndigheden forelægger de berørte medlemsstater oplysninger vedrørende de markedsføringstilladelser, der er berørt af ændringen, med henblik på kontrol af ansøgningens gyldighed og afgivelse af udtalelsen om den gyldige ansøgning.

Artikel 21

Pandemisk situation vedrørende humaninfluenza

1. Uanset artikel 12, 18 og 19 og hvis der foreligger en pandemisk situation vedrørende humaninflenzavirus, der er anerkendt af Verdenssundhedsorganisationen eller af Fællesskabet inden for rammerne af Europa-Parlamentets og Rådets beslutning nr. 2119/98/EF⁽¹⁾, kan de relevante myndigheder eller Kommissionen, hvis der er tale om centraliserede markedsføringstilladelser, undtagelsesvis og midlertidigt godkende en ændring af betingelserne i en markedsføringstilladelse for en humaninflenzavaccine, for hvilken visse ikke-kliniske eller kliniske data mangler.

2. Hvis en ændring godkendes i henhold til stk. 1, forelægger indehaveren de manglende ikke-kliniske og kliniske data inden for en frist, der fastsættes af den relevante myndighed.

Artikel 22

Hastende sikkerhedsrestriktioner

1. Træffer indehaveren i tilfælde af fare for folkesundheden, hvis der er tale om humanmedicinske lægemidler, eller i tilfælde af fare for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet, hvis der er tale om veterinærlægemidler, hastende sikkerhedsrestriktioner på eget initiativ, underretter vedkommende straks alle relevante myndigheder og, hvis der er tale om en centraliseret markedsføringstilladelse, Kommissionen.

Har de relevante myndigheder eller, hvis der er tale om en centraliseret markedsføringstilladelse, Kommissionen ikke gjort indsigelse senest 24 timer efter modtagelsen af disse oplysninger, anses de hastende sikkerhedsrestriktioner for at være godkendt.

2. I tilfælde af fare for folkesundheden, hvis der er tale om humanmedicinske lægemidler, eller i tilfælde af fare for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet, hvis der er tale om veterinærlægemidler, kan de relevante myndigheder eller, hvis der er tale om centraliserede markedsføringstilladelser, Kommissionen pålægge indehaveren hastende sikkerhedsrestriktioner.

3. Hvis en hastende sikkerhedsrestriktion træffes af indehaveren eller pålægges af en relevant myndighed eller af Kommissionen, indgiver indehaveren en ansøgning om den relevante ændring senest 15 dage efter iværksættelsen af restriktionen.

AFDELING 2

Ændringer af afgørelsen om udstedelse af markedsføringstilladelse og gennemførelse

Artikel 23

Ændringer af afgørelsen om udstedelse af markedsføringstilladelse

1. Ændringen af afgørelsen om udstedelse af markedsføringstilladelse som følge af procedurerne i kapitel II og III skal foretages:

a) senest 30 dage efter modtagelsen af de oplysninger, der er nævnt i artikel 11, stk. 1, litra c), og i artikel 17, stk. 1, litra c), hvis den pågældende ændring medfører en seks måneders forlængelse af den periode, der er nævnt i artikel 13, stk. 1 og 2, i Rådets forordning (EØF) nr. 1768/92⁽²⁾, i overensstemmelse med artikel 36 i forordning (EF) nr. 1901/2006

b) senest to måneder efter modtagelsen af de oplysninger, der er nævnt i artikel 11, stk. 1, litra c), og i artikel 17, stk. 1, litra c), hvis der er tale om større ændringer af type II og mindre ændringer af type IA, hvor en øjeblikkelig meddelelse ikke er nødvendig af hensyn til den løbende overvågning af det pågældende lægemiddel

c) senest seks måneder efter modtagelsen af de oplysninger, der er nævnt i artikel 11, stk. 1, litra c), og i artikel 17, stk. 1, litra c), i alle andre tilfælde.

2. Ændres afgørelsen om udstedelse af markedsføringstilladelse som følge af en af de procedurer, der er fastsat i kapitel II, III og IV, underretter den relevante myndighed eller, hvis der er tale om centraliserede markedsføringstilladelser, Kommissionen straks indehaveren om den ændrede afgørelse.

⁽¹⁾ EFT L 268 af 3.10.1998, s. 1.

⁽²⁾ EFT L 182 af 2.7.1992, s. 1.

*Artikel 24***Gennemførelse af ændringer**

1. En mindre ændring af type IA kan gennemføres på et hvilket som helst tidspunkt før afslutningen af de procedurer, der er fastlagt i artikel 8 og 14.

Afvises en meddelelse vedrørende en eller flere mindre ændringer af type IA, ophører indehaveren med at anvende den eller de pågældende ændringer straks efter modtagelsen af de oplysninger, der er nævnt i artikel 11, stk. 1, litra a), og i artikel 17, stk. 1, litra a).

2. Mindre ændringer af type IB kan kun gennemføres i følgende tilfælde:

- a) efter at referencemedlemsstatens kompetente myndighed har underrettet indehaveren om, at den har godkendt meddelelsen i henhold til artikel 9, eller efter at meddelelsen anses for godkendt i henhold til artikel 9, stk. 2
- b) efter at agenturet har underrettet indehaveren om, at dets udtalelse, jf. artikel 15, er positiv, eller efter at denne udtalelse er blevet anset for at være positiv i henhold til artikel 15, stk. 2
- c) efter at den i artikel 20 nævnte referencemyndighed har underrettet indehaveren om, at dens udtalelse er positiv.

3. Større ændringer af type II kan kun gennemføres i følgende tilfælde:

- a) 30 dage efter at referencemedlemsstatens kompetente myndighed har underrettet indehaveren om, at den har godkendt ændringen i henhold til artikel 10, på betingelse af at de dokumenter, der er nødvendige for ændringen af markedsføringstilladelsen, er blevet forelagt de berørte medlemsstater
- b) efter at Kommissionen har ændret afgørelsen om udstedelse af markedsføringstilladelse i overensstemmelse med den godkendte ændring og underrettet indehaveren herom
- c) 30 dage efter at den i artikel 20 nævnte referencemyndighed har underrettet indehaveren om, at dens endelige udtalelse er positiv, medmindre der er indledt en voldgiftsprocedure i overensstemmelse med artikel 13 eller en indbringelsesprocedure i overensstemmelse med artikel 35 i direktiv 2001/82/EF eller artikel 31 i direktiv 2001/83/EF.

4. En udvidelse kan kun gennemføres, efter at den relevante myndighed eller, hvis der er tale om udvidelser af en centraliseret markedsføringstilladelse, Kommissionen har ændret afgørelsen om udstedelse af markedsføringstilladelse i overensstemmelse med den godkendte udvidelse og har underrettet indehaveren herom.

5. Hastende sikkerhedsrestriktioner og ændringer, der vedrører sikkerhedsspørgsmål, gennemføres inden for en frist, der fastsættes af indehaveren og den relevante myndighed og af Kommissionen, hvis der er tale om en centraliseret markedsføringstilladelse.

Uanset første afsnit gennemføres hastende sikkerhedsrestriktioner og ændringer vedrørende sikkerhedsspørgsmål, som berører markedsføringstilladelser, der er udstedt i overensstemmelse med kapitel 4 i direktiv 2001/82/EF eller kapitel 4 i direktiv 2001/83/EF, inden for en frist, der fastsættes af indehaveren og referencemedlemsstatens kompetente myndighed i samråd med de øvrige relevante myndigheder.

KAPITEL V

AFSLUTTENDE BESTEMMELSER

*Artikel 25***Løbende overvågning**

Anmoder en relevant myndighed herom, forelægger indehaveren straks alle oplysninger vedrørende gennemførelsen af en given ændring.

*Artikel 26***Revidering**

Senest to år efter datoen i artikel 28, andet afsnit, vurderer Kommissionens tjenestegrene anvendelsen af denne forordning, for så vidt angår klassificeringen af ændringer, med henblik på at foreslå eventuelle ændringer, der er nødvendige for at tilpasse bilag I, II og V til den videnskabelige og tekniske udvikling.

*Artikel 27***Ophævelse og overgangsbestemmelser**

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

Henvisninger til de ophævede forordninger gælder som henvisninger til nærværende forordning.

2. Uanset stk. 1 finder forordning (EF) nr. 1084/2003 og (EF) nr. 1085/2003 fortsat anvendelse på gyldige meddelelser eller ansøgninger om ændringer, der ikke er færdigbehandlet på datoen i artikel 28, andet afsnit.

*Artikel 28***Ikrafttræden**

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

Den anvendes fra den 1. januar 2010.

Som en undtagelse fra andet afsnit kan der fra den dato for ikrafttræden, der er omhandlet i første afsnit, anmodes om, afgives og offentliggøres anbefalinger vedrørende uforudsete ændringer, jf. artikel 5.

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

Udfærdiget i Bruxelles, den 24. november 2008.

På Kommissionens vegne

Günter VERHEUGEN

Næstformand

BILAG I

Udvidelser af markedsføringstilladelser

1. Ændringer af det eller de virksomme stoffer:
 - a) udskiftning af et kemisk virksomt stof med et andet salt/ester/kompleks/derivat, med samme terapeutiske fraktion, hvor virknings- og sikkerhedsegenskaberne ikke er væsentligt anderledes
 - b) udskiftning med en anden isomer, en anden blanding af isomerer, af en blanding med en isoleret isomer (f.eks. et racemat med en enkelt enantiomer), hvor virknings- og sikkerhedsegenskaberne ikke er væsentligt anderledes
 - c) udskiftning af et biologisk virksomt stof med et med en lidt anden molekylestruktur, hvor virknings- og sikkerhedsegenskaberne ikke er væsentligt anderledes, med undtagelse af:
 - ændringer af det virksomme stof i en sæsonvaccine, en præpandemisk vaccine eller en pandemisk vaccine mod humaninfluenza
 - udskiftning eller tilføjelse af en serotype, en stamme, et antigen eller en kombination af serotyper, stammer eller antigener i en veterinærvaccine mod aviær influenza, mund- og klovsyge eller bluetongue
 - udskiftning af en stamme i en veterinærvaccine mod hesteinfluenza
 - d) ændring af den vektor, der anvendes til at producere antigenet eller kildematerialet, herunder en ny mastercellebank fra en anden kilde, hvor virknings- og sikkerhedsegenskaberne ikke er væsentligt anderledes
 - e) en ny ligand eller koblingsmekanisme i et radioaktivt lægemiddel, hvor virknings- og sikkerhedsegenskaberne ikke er væsentligt anderledes
 - f) ændring af ekstraktionsmidlet eller forholdet mellem plantestof og det færdige plantelægemiddel, hvor virknings- og sikkerhedsegenskaberne ikke er væsentligt anderledes.
2. Ændringer af styrken, dispenseringsformen og indgiftsmåden:
 - a) ændring af biotilgængelighed
 - b) ændring af farmakokinetik, f.eks. ændring i frigivelseshastigheden
 - c) ændring eller tilføjelse af en ny styrke
 - d) ændring eller tilføjelse af en ny dispenseringsform
 - e) ændring eller tilføjelse af en ny indgiftsmåde ⁽¹⁾.
3. Andre ændringer, der er specifikke for veterinærlægemidler til behandling af dyr bestemt til fødevareproduktion: ændring eller tilføjelse af måltart.

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

BILAG II

Klassificering af ændringer

1. Følgende ændringer skal klassificeres som mindre ændringer af type IA:
 - a) ændringer af ren administrativ art, der vedrører identitet og kontaktoplysninger for:
 - indehaveren
 - fremstilleren eller leverandøren af alle råvarer, reagenser, mellemprodukter, virksomme stoffer, der anvendes i fremstillingsprocessen eller i det færdige lægemiddel
 - b) ændringer vedrørende fjernelse af et fremstillingssted, herunder for et virksomt stof, et mellemprodukt eller et færdigt lægemiddel, emballeringssted, fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelsen, sted hvor der foretages batchkontrol
 - c) ændringer vedrørende mindre ændringer i en godkendt fysisk-kemisk afprøvningsprocedure, hvor det påvises, at den opdaterede procedure mindst svarer til den tidligere afprøvningsprocedure, og hvor der er gennemført passende valideringsundersøgelser, der viser, at den opdaterede afprøvningsprocedure mindst svarer til den tidligere
 - d) ændringer vedrørende ændringer i specifikationerne for det virksomme stof eller for et hjælpestof for at overholde en ajourføring af den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé eller en medlemsstats nationale farmakopé, hvis ændringen udelukkende har til formål at overholde farmakopéen, og specifikationerne vedrørende produkt-specifikke egenskaber er uændrede
 - e) ændringer vedrørende ændringer af emballagemateriale, som ikke er i berøring med det færdige lægemiddel, og som ikke påvirker lægemidlets udlevering, anvendelse, sikkerhed eller stabilitet
 - f) ændringer vedrørende skærpelse af specifikationsgrænseværdier, hvis ændringen ikke er en følge af en i forbindelse med tidligere vurderinger indgået forpligtelse til at revurdere specifikationsgrænseværdierne og ikke er et resultat af uventede hændelser under fremstillingen.
2. Følgende ændringer skal klassificeres som større ændringer af type II:
 - a) ændringer vedrørende tilføjelse af en ny terapeutisk indikation eller ændringer af en eksisterende
 - b) ændringer vedrørende betydelige ændringer af produktresuméet navnlig som følge af nye resultater vedrørende kvalitet, nye prækliniske eller kliniske resultater, eller nye lægemiddelovervågningsresultater
 - c) ændringer vedrørende ændringer uden for rammerne af de godkendte specifikationer, grænseværdier eller acceptkriterier
 - d) ændringer vedrørende væsentlige ændringer i lægemidlets eller det virksomme stofs fremstillingsproces, formulering, specifikationer eller urenhedsprofil, som kan få betydelig indflydelse på lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning
 - e) ændringer vedrørende ændringer i fremstillingsprocessen eller -stedet for det virksomme stof til et biologisk lægemiddel
 - f) ændringer vedrørende indførelse af et nyt designrum eller udvidelsen af et godkendt, hvis designrummet er udviklet i overensstemmelse med de relevante europæiske og internationale videnskabelige retningslinjer.
 - g) ændringer vedrørende en ændring eller en tilføjelse af en målart, der ikke er bestemt til fødevarerproduktion

- h) ændringer vedrørende udskiftning eller tilføjelse af en serotype, en stamme, et antigen eller en kombination af serotyper, stammer eller antigener i en veterinærvaccine mod aviær influenza, mund- og klovsyge eller bluetongue
 - i) ændringer vedrørende udskiftning af en stamme i en veterinærvaccine mod hesteinfluenza
 - j) ændringer vedrørende ændringer af det virksomme stof i en sæsonvaccine, en præpandemisk vaccine eller en pandemisk vaccine mod humaninfluenza
 - k) ændringer vedrørende ændringer af tilbageholdelsestider for et veterinærlægemiddel.
-

BILAG III

Tilfælde, hvor ændringer kan grupperes, jf. artikel 7, stk. 2, litra b)

1. En af ændringer i gruppen er en udvidelse af markedsføringstilladelsen.
2. En af ændringerne i gruppen er en større ændring af type II; alle andre ændringer i gruppen er ændringer, som er en følge af denne større ændring af type II.
3. En af ændringerne i gruppen er en mindre ændring af type IB; alle andre ændringer i gruppen er ændringer, som er en følge af denne mindre ændring af type IB.
4. Alle ændringer i gruppen vedrører udelukkende ændringer af administrativ art af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen.
5. Alle ændringer i gruppen er ændringer af en Active Substance Master File, Vaccine Antigen Master File eller Plasma Master File.
6. Alle ændringer i gruppen vedrører et projekt, der skal forbedre fremstillingsprocessen og kvaliteten af det pågældende lægemiddel eller dets virksomme stof/stoffer.
7. Alle ændringer i gruppen er ændringer, der påvirker kvaliteten af en pandemisk vaccine mod humaninfluenza.
8. Alle ændringer i gruppen er ændringer af det lægemiddelovervågningssystem, der er nævnt i artikel 8, stk. 3, litra ia) og n), i direktiv 2001/83/EF eller artikel 12, stk. 3, litra k) og o), i direktiv 2001/82/EF.
9. Alle ændringer i gruppen er en følge af en given hastende sikkerhedsrestriktion og indgivet i overensstemmelse med artikel 22.
10. Alle ændringer i gruppen vedrører gennemførelsen af en etikettering af en given klasse.
11. Alle ændringer i gruppen er en følge af vurderingen af en given periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning.
12. Alle ændringer i gruppen er en følge af en given undersøgelse, der er gennemført efter, at der er givet tilladelse til markedsføring, og under overvågning af indehaveren.
13. Alle ændringer i gruppen er en følge af en særlig forpligtelse, jf. artikel 14, stk. 7, i forordning (EF) nr. 726/2004.
14. Alle ændringer i gruppen er en følge af en særlig procedure eller betingelse, jf. artikel 14, stk. 8, eller artikel 39, stk. 7, i forordning (EF) nr. 726/2004, artikel 22 i direktiv 2001/83/EF eller artikel 26, stk. 3, i direktiv 2001/82/EF.

BILAG IV

Oplysninger, der skal forelægges

1. En liste over alle de markedsføringstilladelser, der er berørt af meddelelsen eller ansøgningen.
2. En beskrivelse af alle de indgivne ændringer herunder:
 - a) for mindre ændringer af type IA datoen for gennemførelsen af hver af de beskrevne ændringer
 - b) for mindre ændringer af type IA, hvor en øjeblikkelig meddelelse ikke er nødvendig, en beskrivelse af alle de mindre ændringer af type IA, der i de sidste 12 måneder er foretaget af betingelserne i den eller de berørte markedsføringstilladelser, og som der ikke allerede er givet meddelelse om.
3. Alle nødvendige dokumenter som anført i de retningslinjer, der er nævnt i artikel 4, stk. 1, litra b).
4. Hvis en ændring medfører eller er en følge af andre ændringer af betingelserne i den samme markedsføringstilladelse, en beskrivelse af forholdet mellem disse ændringer.
5. Hvis der er tale om ændringer af centraliserede markedsføringstilladelser, det relevante gebyr, der er fastsat i Rådets forordning (EF) nr. 297/95 ⁽¹⁾.
6. Hvis der er tale om ændringer af markedsføringstilladelser, der er udstedt af medlemsstaternes kompetente myndighed:
 - a) en liste over disse medlemsstater med en angivelse af eventuel referencemedlemsstat
 - b) de relevante gebyrer, der er fastsat i de pågældende medlemsstaters nationale bestemmelser.

⁽¹⁾ EFT L 35 af 15.2.1995, s. 1.

BILAG V

DEL 1

Ændringer vedrørende en ændring eller tilføjelse af terapeutiske indikationer.

DEL 2

- 1) Ændringer vedrørende en ændring eller en tilføjelse af en mållart, der ikke er bestemt til fødevareproduktion.
 - 2) Ændringer vedrørende udskiftning eller tilføjelse af en serotype, en stamme, et antigen eller en kombination af serotyper, stammer eller antigener i en veterinærvaccine mod aviær influenza, mund- og klovsyge eller bluetongue.
 - 3) Ændringer vedrørende udskiftning af en stamme i en veterinærvaccine mod hesteinfluenza.
-