KOMMISSIONENS FÖRORDNING (EG) nr 541/95

av den 10 mars 1995

om granskning av ändringar av villkoren för ett försäljningstillstånd för ett läkemedel utfärdat av den behöriga myndigheten i en medlemsstat

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS KOMMISSION HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av Fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen,

med beaktande av rådets direktiv 75/319/EEG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter (1), senast ändrat genom direktiv 93/39/EEG (2), särskilt artikel 15 i detta,

med beaktande av rådets direktiv 81/851/EEG av den 28 september 1981 om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om veterinärmedicinska läkemedel (3), senast ändrat genom direktiv 93/40/EEG (4), särskilt artikel 23 i detta, och

med beaktande av följande:

Det är nödvändigt att fastställa lämpliga bestämmelser för granskningen av ansökningar om ändring av villkoren för ett försäljningstillstånd för läkemedel som varit föremål för de förfaranden för ömsesidigt erkännande som föreskrivs i artiklarna 7 och 7a i rådets direktiv 65/65/EEG av den 26 januari 1965 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter (5), senast ändrat i direktiv 93/39/EEG, i artikel 9.4 i direktiv 75/319/EEG eller i artiklarna 8, 8a och 17.4 i direktiv 81/851/EEG, och av läkemedel som har varit föremål för de förfaranden som föreskrivs i artiklarna 13 och 14 i direktiv 75/319/EEG eller i artiklarna 21 och 22 i direktiv 81/851/EEG.

Dessa bestämmelser gäller även vid granskningen av ansökningar som syftar till att ändra villkoren för ett försäljningstillstånd som faller inom tillämpningsområdet för rådets direktiv 87/22/EEG av den 22 december 1986 om tillnärmning av medlemsstaternas åtgärder vad gäller utsläppande på marknaden av högteknologiska läkemedel, särskilt sådana som framställts genom bioteknologi (6).

Det finns anledning att inom ramen för dessa bestämmelser fastställa ett system för anmälan av eller administrativa förfaranden vid mindre ändringar och det bör därför närmare fastställas vad som avses med en mindre ändring.

Det är vidare lämpligt att bland ändringarna särskilja sådana som inte är att betrakta som mindre omfattande därför att de innebär en väsentlig ändring med avseende på läkemedlets kvalitet, säkerhet eller verkningsgrad, och därför kräver att en ny tillståndsansökan inlämnas.

De åtgärder som föreskrivs i denna förordning är förenliga med yttrandet från Ständiga kommittén för humanläkemedel och från Ständiga kommittén för veterinärmedicinska läkemedel.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Räckvidd och definitioner

Artikel 1

1. I denna förordning fastställs bestämmelserna för granskning av ansökningar om ändring av villkoren för försäljningstillstånd för läkemedel som faller inom tillämpningsområdet för direktiv 87/22/EEG, som varit föremål för de förfaranden för ömsesidigt erkännande som föreskrivs i artiklarna 7 och 7a i direktiv 65/65/EEG, i artikel 9.4 i direktiv 75/319/EEG eller i artiklarna 8, 8a och 17.4 i direktiv 81/851/EEG, och av läkemedel som har varit föremål för de förfaranden som föreskrivs i artiklarna 13 och 14 i direktiv 75/319/EEG eller i artiklarna 21 och 22 i direktiv 81/851/EEG.

2. Denna förordning utgör inget hinder för innehavaren eller innehavarna av försäljningstillståndet, att vidta tillfälliga brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl, när risk föreligger för människors och djurs hälsa. Innehavaren eller innehavarna skall omedelbart underrätta de berörda behöriga nationella myndigheterna. Om dessa myndigheter inte har redovisat några invändningar inom 24 timmar, får dessa brådskande begränsningsåtgärder sättas i verket, och ansökningarna om motsvarande ändringar överförs utan dröjsmål till de behöriga nationella myndigheterna i enlighet med bestämmelserna i artiklarna 6 och 7 i denna förordning.

Artikel 2

I denna förordning avses med

1. Ändring av villkoren för ett försäljningstillstånd

   — vad avser humanläkemedel, en ändring av innehållet i de handlingar som avses i artiklarna 4 och 4a i direktiv 65/65/EEG, i bilagan till direktiv

(1) EGT nr L 147, 9.6.1975, s. 13.
(2) EGT nr L 214, 24.8.1993, s. 22.
(3) EGT nr L 317, 6.11.1981, s. 1.
(4) EGT nr L 214, 24.8.1993, s. 31.
(5) EGT nr 22, 9.2.1965, s. 369/65.
(6) EGT nr L 15, 17.1.1987, s. 38.

75/318/EEG och i artikel 2 i direktiv 75/319/EEG, i den form som de förelåg vid tidpunkten för utfärdandet av försäljningstillståndet eller till följd av redan godkända ändringar.

— vad avser veterinärmedicinska läkemedel, en ändring av innehållet i de handlingar som avses i artiklarna 5, 5a och 7 i direktiv 81/851/EEG, i den form som de förelåg vid tidpunkten för beslut om försäljningstillstånd eller till följd av redan godkända ändringar.

Detta gäller i den mån som inlämningen av en ny ansökan om tillstånd inte är nödvändig enligt bilaga II till denna förordning.

2. Referensmedlemsstat: den medlemsstat som för ett visst läkemedel, har utarbetat den granskningsrapport som tjänar som referens inom ramen för de gemenskapsförfaranden som avses i artikel 1 i denna förordning eller i avsaknad därav den medlemsstat som innehavaren av försäljningstillståndet utser som referensmedlemsstat för tillämpningen av denna förordning.

3. Brådskande begränsningsåtgärd av säkerhetsskäl: det faktum att innehavaren av försäljningstillståndet tillfälligt ändrar uppgifterna om produkterna för att begränsa indikationerna, doseringen och/eller de djurarter som läkemedlet är avsett för eller att han lägger till en kontraindikation och/eller en varning till följd av att nya uppgifter framkommit om säkerheten vid användningen av läkemedlet.

Artikel 3

1. a) Med en mindre ändring (typ I) avses en ändring enligt artikel 2 som anges i bilaga I till denna förordning, om de villkor för ändringen som fastställs i nämnda bilaga är uppfyllda.

b) Med en betydande ändring (typ II) avses en ändring enligt artikel 2 som inte kan betraktas som en ändring av typ 1 enligt föregående punkt.

2. Vid tillämpningen av denna förordning, skall den överlåtelse av försäljningstillståndet till en ny innehavare enligt andra villkor än dem som anges i punkt 3 i bilaga I till denna förordning, inte betraktas som en ändring enligt artikel 2.1.

Anmälningsförfarande vid mindre ändringar

Artikel 4

1. a) Föratt få tillstånd för en ändring av typ I, skall en likalydande ansökan samtidigt inlämnas till de behöriga nationella myndigheterna i de olika medlemsstater som har gett tillstånd till försäljning av det berörda läkemedlet. Denna ansökan skall åtföljas av dokument som bestyrker att de villkor är uppfyllda som anges i bilaga I till denna förordning med avseende på den ändring som ansökan avser, och att alla handlingar har ändrats till följd av detta.

b) De ovannämnda handlingarna skall innehålla en förteckning över de medlemsstater som berörs av ändringsansökan och en angivelse av referensmedlemsstaten för läkemedlet i fråga.

2. De berörda medlemsstaterna skall omedelbart meddela referensmedlemsstaten att en ansökan har inkommit. Den sistnämnda skall underrätta de berörda medlemsstaterna och tillståndsinnehavaren eller tillståndsinnehavarna om det datum då förfarandet inleddes.

3. En ansökan enligt punkt 1 får bara omfatta en enda ändring av försäljningstillståndet. Om flera ändringar krävs av ett och samma försäljningstillstånd, lämnar innehavaren av detta tillstånd in så många ansökningar enligt punkt 1 som önskas, och anger i var och en av dessa att de andra ansökningarna har inlämnats.

4. Trots punkt 3, om en ändring av försäljningstillståndet genom sin beskaffenhet medför en eller flera andra ändringar, får denna rad av ändringar omfattas av en enda ansökan. I denna enda ansökan skall det förhållande beskrivas som föreligger mellan huvudändringen och de ändringar som följer därav.

5. För att vara giltig, skall varje ansökan enligt punkt 1 följa samtliga bestämmelser i denna artikel och åtföljas av motsvarande avgift som föreskrivs i gällande nationell lagstiftning.

Artikel 5

1. Om inom en frist på 30 dagar från dagen då förfarandet inleddes, den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten inte anmäler en avvikande åsikt enligt punkt 2 i denna artikel, till den innehavare av försäljningstillståndet som inlämnade ansökan, skall den ansökta ändringen anses vara godkänd av samtliga medlemsstater som berörs av denna ansökan.

2. Om någon av de berörda nationella myndigheterna inte kan godkänna ändringsansökan, skall den redovisa skälen för detta avslag för referensmedlemsstaten inom 20 dagar från dagen då förfarandet inleddes. Referensmedlemsstaten skall inom den frist som anges i punkt 1, överlämna ett detaljerat yttrande till den innehavare av försäljningstillståndet som inlämnade ansökan i fråga.

a) Inom 30 dagar från mottagandet av yttrandet, får innehavaren av försäljningstillståndet ändra ansökan endast en gång för att ta vederbörlig hänsyn till de skäl som

åberopats. I så fall gäller bestämmelserna i denna artikel. Den ändrade ansökan och samtliga de ansökningar som avses i artikel 4 betraktas som ändrade på samma sätt.

b) Om innehavaren inte ändrar ansökan som det anges i a, gäller avslaget samtliga ansökningar. Den behöriga nationella myndigheten i referensmedlemsstaten underrättar omedelbart innehavaren av försäljningstillståndet och de övriga berörda nationella myndigheterna om avslaget.

3. Inom 10 dagar från det att det förfarande avslutas som avses i punkt 2 i denna artikel och i de fall då ansökan har avslagits på grund av meningsskiljaktigheter mellan de behöriga nationella myndigheterna i de berörda medlemsstaterna, får innehavaren av försäljningstillståndet hänskjuta ärendet till det organ som hanterar denna fråga, i enlighet med bestämmelserna i artikel 15 sista stycket i direktiv 75/319/EEG eller artikel 23 sista stycket i direktiv 81/851/EEG.

Förfarande vid tillståndsgivning för betydande ändringar

Artikel 6

1. a) Föratt få tillstånd för en ändring av typ II, skall en likalydande ansökan samtidigt inlämnas till de behöriga nationella myndigheterna i de olika medlemsstater som har gett tillstånd till försäljning av det berörda läkemedlet. Denna ansökan skall åtföljas av de tillhörande uppgifter och handlingar som avses i artikel 2.1 i denna förordning.

Vidare skall följande bifogas ansökan:

— De fakta som ligger till grund för den ändring som ansökan avser.

— Samtliga handlingar som har ändrats i enlighet med ansökan.

— De tillägg i eller den àjourhållning av befintliga expertrapporter som krävs med hänsyn till den ändring som ansökan avser.

b) De ovannämnda handlingarna skall innehålla en förteckning över de medlemsstater som berörs av ändringsansökan och en angivelse av referensmedlemsstaten för läkemedlet i fråga.

2. De berörda medlemsstaterna skall omedelbart meddela referensmedlemsstaten att en ansökan har inkommit. Referensmedlemsstaten skall underrätta de berörda medlemsstaterna och tillståndsinnehavaren eller tillståndsinnehavarna om det datum då förfarandet inleddes.

3. En ansökan enligt punkt 1 får bara omfatta en ändring av försäljningstillståndet. Om flera ändringar krävs av ett och samma försäljningstillstånd, lämnar innehavaren eller innehavarna av detta tillstånd in så många ansökningar enligt punkt 1 som önskas, och anger i var och en av dessa att de andra ansökningarna har inlämnats.

4. Trots punkt 3, om en ändring av försäljningstillståndet genom sin beskaffenhet medför en eller flera andra ändringar, får denna rad av ändringar omfattas av en enda ansökan. I denna enda ansökan skall det förhållande beskrivas som föreligger mellan huvudändringen och de ändringar som följer därav.

5. För att vara giltig, skall varje ansökan enligt punkt 1 följa samtliga bestämmelser i denna artikel och åtföljas av motsvarande avgift som föreskrivs i gällande nationell lagstiftning.

Artikel 7

1. Inom 60 dagar från dagen då förfarandet inleddes, utarbetar den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten en granskningsrapport och ett förslag till beslut som tillställs de övriga berörda nationella myndigheterna.

2. Under denna frist, får den behöriga nationella myndigheten i referensmedlemsstaten till innehavaren av försäljningstillståndet rikta en enda begäran om kompletterande uppgifter till dem som lämnats enligt artikel 6. Referensmedlemsstaten underrättar de övriga berörda behöriga nationella myndigheterna om detta. I så fall beviljas en frist på ytterligare 60 dagar. Denna frist får förlängas av den behöriga nationella myndigheten i referensmedlemsstaten till en längd som den fastställer på eget initiativ eller på begäran av tillståndsinnehavaren.

3. Inom 30 dagar från dagen då beslutsförslaget och granskningsrapporten inkom, skall de övriga berörda nationella myndigheterna godkänna beslutsförslaget och meddela detta till den behöriga nationella myndighet som anges i punkt 1.

4. De behöriga nationella myndigheter som berörs av ändringsansökan antar var för sig ett beslut som överensstämmer med det beslutsförslag som avses i föregående punkt. De nationella besluten träder i kraft vid den tidpunkt som avtalats mellan den behöriga nationella myndigheten i referensmedlemsstaten och innehavaren av försäljningstillståndet i samråd med de övriga berörda nationella myndigheterna.

5. Om, inom den frist som föreskrivs i punkt 3, det visar sig omöjligt för en eller flera behöriga nationella myndigheter att godkänna beslutsförslaget från den nationella myndighet som anges i punkt 3, skall bestämmelserna i artikel 15 sista stycket i direktiv 75/319/EEG eller artikel 23 sista stycket i direktiv 81/851/EEG tillgripas.

Artikel 8

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

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

Utfärdad i Bryssel den 10 mars 1995.

På kommissionens vägnar
Martin BANGEMANN
Ledamot av kommissionen

BILAGA I

MINDRE ÄNDRINGAR (TYP 1) AV ETT FÖRSÄLJNINGSTILLSTÅND ENLIGT ARTIKEL 3.1

Inledande upplysningar

A. Genom avvikelse, för de läkemedel som faller inom tillämpningsområdet för direktiv 89/342/EEG [1], 89/381/EEG [2] eller 90/677/EEG [3], eller som omfattas av lista A i direktiv 87/22/EEG, är det förfarande tillämpligt som fastställs i artiklarna 6 och 7 i denna förordning vid de mindre ändringar nr 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 24, 25 och 30 som anges nedan.

B. Om en ändring gör det nödvändigt att uppdatera uppgifterna om produkten (sammanfattningen av produktens egenskaper, märkning och/eller bipacksedel), skall detta anses utgöra en integrerad del av ändringen och den frist som föreskrivs för denna uppdatering skall beslutas efter överenskommelse med de behöriga myndigheterna i samband att ändringen godkännes.

1. *Ändring av innehållet i tillverkningstillståndet*

   Villkor som skall uppfyllas: det nya tillverkningstillståndet, godkänt av den behöriga kontrollmyndigheten, skall framläggas för den behöriga myndigheten.

2. *Ändring av läkemedlets namn (varumärkesnamn eller generiskt namn)*

   Villkor som skall uppfyllas: det är nödvändigt att undvika förväxlingar med andra existerande läkemedel eller med namn enligt INN (International non-proprietary name). När det rör sig om ett generiskt namn, skall ändringen göras i följande ordning: från generiskt namn, till namn enligt farmakopén eller enligt INN.

3. *Ändring av namn och/eller adress för den som innehar försäljningstillståndet (jfr. artikel 4 a i direktiv 65/65/EEG eller artikel 5.1 i direktiv 81/851/EEG)*

   Villkor som skall uppfyllas: innehavaren av försäljningstillståndet skall fortfarande vara samma person.

4. *Utbyte av en konstituens mot en jämförbar konstituens (med undantag av katalysatorer i vacciner och konstituenser av biologiskt ursprung)*

   Villkor som skall uppfyllas: samma funktionella egenskaper, ingen ändring av upplösningskurvan för de produkter som föreligger i fast form.

5. *Borttagande av ett färgämne eller utbyte av ett färgämne mot ett annat*

6. *Tillsats, borttagande eller utbyte av ett smakämne*

   Villkor som skall uppfyllas: det föreslagna smakämnet skall följa bestämmelserna i rådets direktiv 88/388/EEG [4].

7. *Ändring av vikten av tabletternas dragering eller vikten av de tomma kapslarna*

   Villkor som skall uppfyllas: ingen ändring av upplösningskurvan.

8. *Kvalitativ ändring av materialsammansättningen i den inre förpackningen*

   Villkor som skall uppfyllas: det föreslagna förpackningsmaterialet skall minst vara likvärdighet med det godkända materialet med avseende på de bestämmande egenskaperna hos det sistnämnda, och ändringen skall inte beröra sterila produkter.

9. *Borttagande av en indikation*

   Villkor som skall uppfyllas: upplysningar om försiktighet med avseende på läkemedlet, preklinisk säkerhet och kvalitet skall inte ge anledning till oro vad avser upprätthållandet av säkerheten vid användningen av läkemedlet. Denna försäkran skall bestyrkas.

10. *Borttagande av ett administreringssätt*

    Villkor som skall uppfyllas: upplysningar om försiktighet med avseende på läkemedlet, preklinisk säkerhet och kvalitet skall inte ge anledning till oro vad avser upprätthållandet av säkerheten vid användningen av läkemedlet. Denna försäkran skall bestyrkas.

---

[1] EGT nr L 142, 25.5.1989, s. 14.
[2] EGT nr L 181, 28.6.1989, s. 44.
[3] EGT nr L 373, 31.12.1990, s. 26.
[4] EGT nr L 184, 15.7.1988, s. 61.

11. *Ändring av tillverkare av den verksamma substansen*

Villkor som skall uppfyllas: specifikationerna, syntesen och förfarandena vid kvalitetskontroll skall vara desamma som de redan godkända, eller ett intyg skall framläggas om den/de verksamma substansens/substansernas överensstämmelse med den europeiska farmakopén.

12. *Mindre ändring i processen för tillverkning av den verksamma substansen*

Villkor som skall uppfyllas: specifikationerna skall inte ha ändrats; ingen ändring av de fysiska egenskaperna, inga nya orenheter och/eller ingen ändring i halten orenheter som gör det nödvändigt att nya krav införs i samband med säkerhetsundersökningar.

13. *Ändring av andelen verksam substans*

Villkor som skall uppfyllas: uppgifterna om andelen verksam substans skall visa att ändringen inte påverkar enhetligheten i produktionen eller de fysiska egenskaperna.

14. *Ändring i specifikationerna vad avser den verksamma substansen*

Villkor som skall uppfyllas: specifikationerna skall ha utökats eller nya tester och nya gränser lagts till.

15. *Mindre ändringar i tillverkningen av läkemedlet*

Villkor som skall uppfyllas: specifikationerna med avseende på läkemedlet skall inte ha ändrats; den nya processen skall medge framställning av en likvärdig produkt vad avser alla aspekter på kvalitet, säkerhet och effekt/verkan.

16. *Ändring av mängden slutprodukt*

Villkor som skall uppfyllas: ändringen skall inte påverka enhetligheten i produktionen.

17. *Ändringen i specifikationerna vad avser läkemedlet*

Villkor som skall uppfyllas: specifikationerna skall ha utökats eller nya tester och nya gränser lagts till.

18. *Syntes eller extraktion av konstituenser som inte förekommer i farmakopén och som beskrivs i ursprungsakten*

Villkor som skall uppfyllas: specifikationerna skall inte ha ändrats; inga nya orenheter och/eller ingen ändring i halten orenheter som gör det nödvändigt att nya krav införs i samband med säkerhetsundersökningar. Ingen ändring av fysikalisk-kemiska egenskaper.

19. *Ändring i specifikationerna vad avser de konstituenser som ingår i läkemedlet (med undantag av katalysatorer i vacciner)*

Villkor som skall uppfyllas: specifikationerna skall ha utökats eller nya tester och nya gränser lagts till.

20. *Förlängning av den hållbarhet som förutsågs vid utfärdandet av tillståndet*

Villkor som skall uppfyllas: stabilitetsundersökningar skall ha utförts enligt den prövningsplan som godkändes vid utfärdandet av försäljningstillståndet; undersökningarna skall visa att de godkända specifikationerna vad avser hållbarhetstid fortfarande uppfylls; hållbarheten skall inte vara längre än fem år.

21. *Ändring av hållbarheten sedan förpackningen brutits*

Villkor som skall uppfyllas: undersökningarna skall visa att de godkända specifikationerna vad avser hållbarhetstid fortfarande uppfylls.

22. *Ändring av hållbarheten efter beredning*

Villkor som skall uppfyllas: undersökningarna skall visa att den beredda produkten fortfarande uppfyller de godkända specifikationerna vad avser hållbarhetstid.

23. *Ändring av lagringsförhållanden*

Villkor som skall uppfyllas: stabilitetsundersökningar skall ha utförts enligt den prövningsplan som godkändes vid utfärdandet av försäljningstillståndet; undersökningarna skall visa att de godkända specifikationerna vad avser hållbarhetstid fortfarande uppfylls.

24. *Ändring av prövningsförfarandet vad avser den verksamma substansen*

Villkor som skall uppfyllas: resultaten av utvärderingen av metoden skall visa att det nya förfarandet minst är likvärdigt med det gamla förfarandet.

25. *Ändring av prövningsförfarandet vad avser läkemedlet*

Villkor som skall uppfyllas: specifikationerna med avseende på läkemedlet skall vara oförändrade; resultaten av utvärderingen av metoden skall visa att det nya förfarandet minst är likvärdigt med det gamla förfarandet.

26. *Ändring för anpassning till supplement till farmakopéer*(1)

Villkor som skall uppfyllas: ändringen skall uteslutande genomföras för tillämpning av de nya bestämmelserna i det berörda supplementet.

27. *Ändring av det prövningsförfarande som används för konstituenser som inte förekommer i farmakopén*

Villkor som skall uppfyllas: resultaten av utvärderingen av metoden skall visa att det nya förfarandet minst är likvärdigt med det gamla förfarandet.

28. *Ändring av det prövningsförfarande som används för den inre förpackningen*

Villkor som skall uppfyllas: resultaten av utvärderingen av metoden skall visa att det nya förfarandet minst är likvärdigt med det gamla förfarandet.

29. *Ändring av det prövningsförfarande som används för administreringsåtgärden*

Villkor som skall uppfyllas: resultaten av utvärderingen av metoden skall visa att det nya förfarandet minst är likvärdigt med det gamla förfarandet.

30. *Ändring av storleken av emballaget för ett veterinärmedicinskt läkemedel*

Villkor som skall uppfyllas: specifikationerna med avseende på läkemedlet berörs inte, det nya formatet anpassas till doseringen och till användningens längd som godkänts i sammanfattningen över produktens egenskaper; ändringen berör inte parenterala preparat.

31. *Ändring av emballagets form*

Villkor som skall uppfyllas: ingen ändring av produktens kvalitet och stabilitet när den är placerad i emballaget, ingen ändring av interaktionens emballageprodukt.

32. *Ändring av prägling som avtryck eller relief, annan märkning (med undantag av skåran på delbara tabletter) på tabletter eller av präglingen på kapslar*

Villkor som skall uppfyllas: den nya märkningen skall inte medföra sammanblandning med andra tabletter eller kapslar.

33. *Ändring av storleken av tabletter, kapslar, stolpiller eller vagitorier*

Villkor som skall uppfyllas: ingen ändring av upplösningskurvan.

---

(1) I de fall då det i akten hänvisas till den aktuella utgåvan av farmakopén, krävs ingen anmälan under förutsättning att ändringen genomfördes inom sex månader efter antagandet av monografin.

BILAGA II

Ändringar av försäljningstillståndet som gör det nödvändigt att en ny ansökan om tillstånd lämnas i enlighet med artikel 2

Vissa ändringar av ett försäljningstillstånd är att betrakta som så omfattande att de väsentligt ändrar villkoren för detta tillstånd, och de kan därför inte betraktas som ändringar enligt artikel 15 i direktiv 75/319/EEG eller artikel 23 i direktiv 81/851/EEG. När det gäller dessa ändringar, vilka förtecknas nedan, skall en ny ansökan om försäljningstillstånd lämnas in. Denna bilaga fastställs utan att det påverkar tillämpningen av bestämmelserna i artikel 4 i direktiv 65/65/EEG och artikel 5 i direktiv 81/851/EEG.

Vid prövningen av den nya ansökan om tillstånd kontrollerar myndigheten även om det finns anledning att, i enlighet med den gemenskapslagstiftningen, dra in det gamla försäljningstillståndet.

Ändringar som kräver att en ny ansökan inlämnas

1. *Ändring av den/de verksamma substansen/substanserna*

   i) Tillsats av en eller flera verksamma substanser, däribland antigena beståndsdelar för vacciner.

   ii) Borttagande av en eller flera verksamma substanser, däribland antigena beståndsdelar för vacciner.

   iii) Ändring av mängden verksam(ma) substans(er).

   iv) Utbyte av verksam(ma) substans(er) mot ett salt, ett esterkomplex eller ett annat derivat (med samma terapeutiska fraktion).

   v) Utbyte av den verksamma substansen mot en isomer eller en blandning av olika isomerer, utbyte av en blandning mot en enskild isomer (t.ex. utbyte av en racemisk blandning mot en enskild enantiomer).

   vi) Utbyte av en biologisk substans eller en bioteknisk produkt mot en annan med annan molekylär struktur. Ändring av den bärare som används vid framställning av antigenet eller ursprungsämnet, särskilt en bank av moderceller som härstammar från en annan källa.

   vii) En ny ligand eller kopplingsmekanism i ett radiofarmakon.

2. *Ändring av farmaceutiska indikationer* [1]

   i) Tillägg av en indikation inom ett annat terapeutiskt område, om det gäller behandling, diagnos eller profylax.

   ii) Överföring av en indikation till ett annat terapeutiskt område, om det gäller behandling, diagnos eller profylax.

3. *Ändring av dosering, läkemedelsform eller administreringssätt* [2]

   i) Ändring av biologisk tillgänglighet.

   ii) Ändring av farmakokinetiken, dvs. ändring av frisättningshastigheten.

   iii) Tillägg av en ny dosering.

   iv) Ändring av en läkemedelsform eller tillägg av en ny.

   v) Tillägg av ett nytt administreringssätt.

4. *Andra ändringar som berör veterinärmedicinska läkemedel avsedda för administrering till djur som används för livsmedelsproduktion*

   i) Tillägg eller ändring av de djurarter som läkemedlet är avsett för.

   ii) Förkortning av karenstiden.

---

(1) Terapeutiskt område definieras som den tredje nivån i anatomiskt terapeutiskt kemiskt klassifikationssystem (Anatomical Therapeutic Chemical Classification system, ATC/ATC Vet).

(2) För parenteral administrering, är det lämpligt att skilja på intraarteriell, intravenös, intramuskulär och subkutan administrering, och andra administreringssätt. För administrering till fjäderfä anses administrering genom inhalation, oralt och okulärt (nebulisation) som likvärdiga administreringssätt.