KOMMISSIONENS FORORDNING (EF) Nr. 541/95

af 10. marts 1995

om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser, som er udstedt af medlemsstaternes kompetente myndigheder

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab,

under henvisning til Rådets direktiv 75/319/EØF af 20. maj 1975 om tilnærmelse af lovgivningen om farmaceutiske specialiteter (1), senest ændret ved direktiv 93/39/EØF (2) særlig artikel 15,

under henvisning til Rådets direktiv 81/851/EØF af 28. september 1981 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning for veterinærmedicinske præparater (3), senest ændret ved direktiv 93/40/EØF (4), særlig artikel 23, og

ud fra følgende betragtninger:

Der bør træffes hensigtsmæssige foranstaltninger til at behandle ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser for lægemidler, som har nydt godt af procedurerne for gensidig anerkendelse i henhold til artikel 7 og 7A i Rådets direktiv 65/65/EØF af 26. januar 1965 om tilnærmelse af lovgivningen om farmaceutiske specialiteter (5), senest ændret ved direktiv 93/39/EØF, i artikel 9, stk. 4, i direktiv 75/319/EØF eller i artikel 8, 8A og 17, stk. 4, af direktiv 81/851/EØF og lægemidler, for hvilke der har været henvisning til procedurerne i artikel 13 og 14 i direktiv 75/319/EØF eller artikel 21 og 22 direktiv 81/851/EØF;

disse bestemmelser gælder også behandling af ansøgninger om at ændre betingelserne i en markedsføringstilladelse, som tidligere faldt ind under Rådets direktiv 87/22/EØF af 22. december 1986 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes foranstaltninger vedrørende markedsføring af højteknologiske lægemidler (6), især lægemidler fremstillet ved bioteknologiske metoder;

det er formålstjenligt at inkludere et meddelelsessystem eller administrative procedurer for mindre ændringer, og der må i den forbindelse foretages en præcis definition af mindre ændringer;

endvidere må man sondre mellem ændringer, som ikke kan betragtes som mindre ændringer og ændringer af en sådan størrelsesorden, at markedsføringstilladelsen ændres så grundlæggende, særlig hvad angår lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller effektivitet, at den ny ansøgning om markedsføringstilladelse er påkrævet;

bestemmelserne i denne forordning er i overensstemmelse med udtalelse fra Det Stående Udvalg for Farmaceutiske Specialiteter og Det Stående Udvalg for Veterinærlægemidler —

UDSTEDT FØLGENDE FORORDNING:

Anvendelsesområde og definitioner

Artikel 1

1. Denne forordning fastsætter proceduren for behandling af ansøgninger om ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser for lægemidler, som er blevet behandlet i henhold til direktiv 87/22/EØF, for lægemidler, der er gensidigt anerkendte i henhold til procedurerne i artikel 7 og 7A i direktiv 65/65/EØF, artikel 9, stk. 4, i direktiv 75/319/EØF eller artikel 8, 8A og 17, stk. 4, i direktiv 81/851/EØF samt lægemidler, for hvilke der har været henvist til procedurerne i artikel 13 og 14 i direktiv 75/319/EØF eller artikel 21 og 22 i direktiv 81/851/EØF.

2. Denne forordning hindrer ikke indehavere(n) af markedsføringstilladelser i at træffe foreløbige, hastende sikkerhedsrestriktioner, hvis der foreligger farer for befolkningens eller dyrenes sundhed. Indehavere(n) skal straks informere de kompetente myndigheder. Hvis de kompetente myndigheder ikke har gjort indsigelser inden 24 timer, kan disse hastende sikkerhedsrestriktioner blive indført, og den tilsvarende ansøgning skal straks indsendes til de nationale myndigheder, således at artikel 6 og 7 i denne forordning kan finde anvendelse.

Artikel 2

Følgende definitioner anvendes i forbindelse med denne forordning:

1) Ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser:

— humanmedicinske lægemidler, en ændring til indholdet i dokumenterne, som nævnes i artikel 4 og 4A i direktiv 65/65/EØF, i bilaget til direktiv

(1) EFT nr. L 147 af 9. 6. 1975, s. 13.
(2) EFT nr. L 214 af 24. 8. 1993, s. 22.
(3) EFT nr. L 317 af 6. 11. 1981, s. 1.
(4) EFT nr. L 214 af 24. 8. 1993, s. 31.
(5) EFT nr. 22 af 9. 2. 1965, s. 369/65.
(6) EFT nr. L 15 af 17. 1. 1987, s. 38.

75/318/EØF og i artikel 2 i direktiv 75/319/EØF i den form, hvori de forelå, da beslutningen om markedsføringstilladelsen blev truffet, eller efter godkendelse af eventuelle tidligere ændringer

— for veterinærmedicinske lægemidler, en ændring af indholdet i dokumenterne, som nævnes i artikel 5, 5A og 7 i direktiv 81/851/EØF, i den form, hvori de forelå, da beslutningen om markedsføringstilladelsen blev truffet, eller efter godkendelse af eventuelle tidligere ændringer

undtagen hvis ny ansøgning om markedsføringstilladelse skal indgives i henhold til bilag II i denne forordning.

2) Referencemedlemsstat: Den medlemsstat som, for et givet lægemiddel, har udarbejdet den evalueringsrapport, som har udgjort grundlaget for de i denne forordnings artikel 1 nævnte fællesskabsprocedurer eller den medlemsstat, som indehaveren af tilladelsen har valgt med henblik på gennemførelse af denne forordning.

3) Hastende sikkerhedsrestriktion: En foreløbig ændring af produktresuméet foretaget af indehaveren af markedsføringstilladelsen, som begrænser indikationer og/eller dosis, og/eller målgruppen for lægemidlet, eller som tilføjer en kontraindikation, og/eller advarsel i henhold til nye oplysninger, der har betydning for sikker anvendelse af lægemidlet.

Artikel 3

1. a) »Mindre ændring« (type 1) er en ændring i henhold til artikel 2 og opført i bilag I til denne forordning, hvis betingelserne i bilaget for en sådan ændring er opfyldt.

b) »Større ændring« (type 2) er en ændring som defineret i artikel 2, som ikke kan kaldes en type 1-ændring i henhold til litra a).

2. I denne forordning anses overførelse af en markedsføringstilladelse til en ny indehaver, undtagen under de forhold, der er omfattet af punkt 3 i bilag I til denne forordning, ikke som en ændring i henhold til artikel 2, stk. 1.

Meddelelsesprocedure for mindre ændringer

Artikel 4

1. a) For en type 1-ændring skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indbringe en ansøgning vedlagt dokumenter, der viser, at betingelserne i denne forordnings bilag 1 for den ønskede ændring er blevet opfyldt og alle dokumenter, der ændres som følge af ansøgningen; identiske ansøgninger og dokumenter skal samtidig indbringes for de kompetente myndigheder i alle de medlemsstater, hvor lægemidlet er tilladt.

b) Ovennævnte dokumenter skal omfatte en fortegnelse over de medlemsstater, der berøres af ansøgningen, og angive referencemedlemsstaten for det pågældende lægemiddel.

2. De berørte medlemsstater skal straks meddele referencemedlemsstaten, at de har modtaget ansøgningen. Referencemedlemsstaten meddeler de berørte medlemsstater og indehaveren af markedsføringstilladelsen datoen for procedurens påbegyndelse.

3. En ansøgning i henhold til stk. 1 må kun vedrøre én ændring af markedsføringstilladelsen. Hvis der skal foretages flere ændringer af en enkelt markedsføringstilladelse, skal der indsendes ansøgning i henhold til stk. 1 om hver enkelt ændring; hver af disse ansøgninger skal indeholde en reference til de andre ansøgninger.

4. Der kan gøres en undtagelse fra stk. 3 i de tilfælde, hvor en ændring af markedsføringstilladelsen nødvendiggør en eller flere yderligere ændringer. En enkelt ansøgning kan omfatte alle sådanne følgeændringer. Ansøgningen skal beskrive forholdet mellem den væsentlige ændring og de deraf følgende ændringer.

5. En ansøgning skal, for at være gyldig i henhold til stk. 1, være i overensstemmelse med bestemmelserne i denne artikel og skal være vedlagt det relevante gebyr for dette formål i henhold til de gældende nationale bestemmelser.

Artikel 5

1. Hvis den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten ikke inden 30 dage efter procedurens påbegyndelse har sendt indehaveren af markedsføringstilladelsen en meddelelse, som nævnt i denne artikels stk. 2, anses den pågældende ændring som værende accepteret af alle de medlemsstater, som har modtaget ansøgningen.

2. Hvis en af de nationale kompetente myndigheder ikke kan acceptere ansøgningen om ændring, skal denne myndighed indsende objektive grunde for dette til referencemedlemsstaten inden for en periode på 20 dage efter datoen for procedurens påbegyndelse. Referencemedlemsstaten skal, før udløbet af den i stk. 1 nævnte periode, sende en meddelelse med begrundelse til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

a) indehaveren af markedsføringstilladelsen har inden for 30 dage efter modtagelse af meddelelsen mulighed for en gang at ændre ansøgningen, således at der tages

hensyn til begrundelsen i meddelelsen. I så fald gælder bestemmelserne i denne artikel for den ændrede ansøgning. Alle ansøgninger nævnt i artikel 4 betragtes som værende ændret på samme måde.

b) Hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke ændrer ansøgningen i henhold til litra a), betragtes alle ansøgningerne som afslået. Referencemedlemsstatens kompetente myndighed skal straks meddele dette til indehaveren af markedsføringstilladelsen og de andre nationale kompetente myndigheder.

3. Inden for ti dage efter afslutningen af den i denne artikels stk. 2 nævnte procedure og i tilfælde af divergerende holdninger blandt de nationale kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater, som fører til afslag, kan indehaveren af markedsføringstilladelsen henvise sagen til Lægemiddelagenturet for anvendelse af artikel 15, sidste afsnit, i direktiv 75/319/EØF eller artikel 23, sidste afsnit, i direktiv 81/851/EØF.

Godkendelsesprocedure for større ændringer

Artikel 6

1. a) For en type 2-ændring skal en identisk ansøgning samtidig indsendes til de nationale kompetente myndigheder i de medlemsstater, hvor lægemidlet er blevet godkendt. Det vedlægges relevante oplysninger og støttedokumenter i henhold til artikel 2, punkt 1 i denne forordning.

Ansøgningen skal ligeledes vedlægges:

— baggrundsdokumentation for ændringen

— alle dokumenter, der ændres som følge af ansøgningen

— tillæg til eller ajourføring af eksisterende ekspertrapport(er) vedrørende ændringen.

b) Ovennævnte dokumenter skal omfatte en fortegnelse over de berørte medlemsstater og angive referencemedlemsstaten for det pågældende lægemiddel.

2. De berørte medlemsstater skal straks meddele referencemedlemsstaten, at de har modtaget ansøgningen. Referencemedlemsstaten meddeler de berørte medlemsstater og indehaveren af markedsføringstilladelsen datoen for procedurens påbegyndelse.

3. En ansøgning i henhold til stk. 1 må kun vedrøre én ændring af markedsføringstilladelsen. Hvis der skal foretages flere ændringer af en enkelt markedsføringstilladelse, skal der indsendes ansøgning i henhold til artikel 1 om hver enkelt ændring; hver af disse ansøgninger skal indeholde en reference til de andre ansøgninger.

4. Der kan gøres en undtagelse fra stk. 3 i de tilfælde, hvor en ændring af markedsføringstilladelsen nødvendiggør en eller flere yderligere ændringer. En enkelt ansøgning kan omfatte alle sådanne følgeændringer. Ansøgningen skal beskrive forholdet mellem den væsentlige ændring og de deraf følgende ændringer.

5. En ansøgning skal, for at være gyldig i henhold til stk. 1, være i overensstemmelse med bestemmelserne i denne artikel og skal være vedlagt det relevante gebyr for dette formål i henhold til de gældende nationale bestemmelser.

Artikel 7

1. Referencemedlemsstatens kompetente myndighed skal inden for 60 dage efter procedurens påbegyndelse udarbejde en evalueringsrapport og et udkast til beslutning, som sendes til de kompetente myndigheder i de berørte medlemslande.

2. Inden for dette tidsrum, må den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten sende indehaveren af markedsføringstilladelsen en enkelt anmodning om supplerende oplysninger til de i henhold til artikel 6 vedlagte oplysninger. Den informerer de andre kompetente myndigheder. Denne periode kan yderligere forlænges af den kompetente myndighed på eget initiativ for en af myndigheden fastlagt periode eller på anmodning af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

3. Inden 30 dage efter modtagelse af udkast til beslutning og evalueringsrapporten skal de kompetente myndigheder i de andre berørte medlemsstater acceptere dette udkast til beslutning og informere referencemedlemsstatens kompetente myndighed om dette.

4. Hver enkelt af de nationale kompetente myndigheder, der berøres af ansøgningen om ændringen, skal godkende en beslutning i overensstemmelse med det udkast til beslutning, der nævnes i foregående stykke. De nationale beslutninger træder i kraft på den dato, der opnås enighed om efter drøftelser mellem den nationale kompetente myndighed i referencemedlemsstaten og indehaveren af markedsføringstilladelsen efter konsultation af de andre involverede myndigheder.

5. Hvis en eller flere nationale kompetente myndigheder ikke kan godkende referencestatens udkast til beslutning inden for den i stk. 3 nævnte periode, henvises til bestemmelserne i artikel 15, sidste stykke, i direktiv 75/319/EØF eller artikel 23, sidste stykke, i direktiv 81/851/EØF.

Artikel 8

Denne forordning træder i kraft på tredjedagen efter offentliggørelsen i *De Europæiske Fællesskabers Tidende.*

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

Udfærdiget i Bruxelles, den 10. marts 1995.

På Kommissionens vegne
Martin BANGEMANN
Medlem af Kommissionen

BILAG I

MINDRE ÆNDRINGER (TYPE 1) I EN MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I HENHOLD TIL ARTIKEL 3, STK. 1

Indledende bemærkninger

A. Ved dispensation gælder proceduren i artikel 6 og 7 i nærværende forordning for mindre ændringer nr. 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 24, 25 og 30 som nedenfor beskrevet for lægemidler, der falder ind under Rådets direktiv 89/342/EØF [1], 89/381/EØF [2] eller 90/677/EØF [3], eller som stammer fra liste A i direktiv 87/22/EØF.

B. Hvis en ændring kræver, at produktinformationen skal ajourføres (produktresumé, etikettering, indlægsseddel) betragtes dette som en del af ændringen, og tidsperioden til gennemførelse af denne ajourføring skal godkendes af de kompetente myndigheder på samme tidspunkt som godkendelse af ændringen.

1. *Ændring i indholdet af fremstillingstilladelsen*

   Betingelse : Den nye fremstillingstilladelse, som er godkendt af den overvågende kompetente myndighed, skal forelægges de øvrige kompetente myndigheder.

2. *Ændring af betegnelsen på lægemidlet (særnavn eller fællesnavn)*

   Betingelse : Forveksling med navne på andre eksisterende lægemidler eller INN navne må undgås ; når navnet er et fællesnavn, skal ændringen foregå, som følger : fællesnavn til navn i farmakopéen eller til INN-navn.

3. *Ændring i indehaveren af markedsføringstilladelsens navn og/eller adresse (Se artikel 4, stk. a, i direktiv 65/65/EØF eller artikel 5, stk. 1, i direktiv 81/851/EØF)*

   Betingelse : Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal forblive samme person.

4. *Udskiftning af et hjælpestof med et tilsvarende hjælpestof (eksklusive hjælpestoffer for vacciner og hjælpestoffer af biologisk oprindelse)*

   Betingelse : Samme funktionelle egenskaber, ingen ændring i udløsningsprofilen for midler i fast form.

5. *Farvestof udgår eller udskiftes med et andet farvestof*

6. *Aromastof tilsættes, udgår eller erstattes med et andet aromastof*

   Betingelse : Foreslået aromastof skal være i overensstemmelse med Rådets direktiv 88/388/EØF [4].

7. *Ændring i vægten af tabletters overtræk eller ændring i vægten af kapslers ydre skal*

   Betingelse : Ingen ændring af udløsningsprofilen.

8. *Ændring af den kvalitative sammensætning af primæremballagen*

   Betingelse : Det foreslåede pakningsmateriale skal mindst svare til det godkendte materiale, hvad angår relevante egenskaber, og ændringen vedrører ikke sterile lægemidler.

9. *En indikation udgår*

   Betingelser : Den fortsatte sikkerhed ved anvendelse af lægemidlet giver ikke anledning til bekymring på grundlag af data fra bivirkninger, præklinisk sikkerhed eller kvalitet. Skal begrundes.

10. *Administrationsmåde udgår*

    Betingelser : Den fortsatte sikkerhed ved anvendelse af lægemidlet giver ikke anledning til bekymring på grundlag af data fra bivirkninger, præklinisk sikkerhed eller kvalitet. Skal begrundes.

---

[1] EFT nr. L 142 af 25. 5. 1989, s. 14.
[2] EFT nr. L 181 af 28. 6. 1989, s. 44.
[3] EFT nr. L 373 af 31. 12. 1990, s. 26.
[4] EFT nr. L 184 af 15. 7. 1988, s. 61.

11. *Ændring af producenten af lægemiddelstof*

Betingelse : Specifikationerne, syntesevejen og kvalitetskontrolprocedurerne skal være de samme, som de allerede godkendte, eller man skal forelægge et certifikat fra den europæiske farmakopé omfattende lægemiddelstoffet.

12. *Mindre ændring af lægemiddelstoffets fremstillingsproces*

Betingelse : Specifikationerne må ikke påvirkes negativt ; ingen ændring af de fysiske egenskaber, ingen nye urenheder eller ændringer i urenhedsniveauet, som kræver yderligere sikkerhedsundersøgelser.

13. *Batchstørrelse for lægemiddelstof*

Betingelse : Det skal fremgå af batchdata, at ændringen ikke påvirker produktionens konsistens eller lægemiddelstoffets fysiske egenskaber.

14. *Ændring i råvarespecifikation for lægemiddelstoffet*

Betingelse : Specifikationerne skal strammes, eller der skal tilføjes nye afprøvninger og grænseværdier.

15. *Mindre ændringer i fremstillingen af lægemidlet*

Betingelser : Lægemidlets specifikationer påvirkes ikke negativt ; den nye proces skal føre til et identisk produkt, hvad angår alle kvalitets-, sikkerheds- og effektivitetsaspekter.

16. *Ændring af færdigvarens batchstørrelse*

Betingelse : Ændringen påvirker ikke produktionens konsistens.

17. *Ændringer i specifikationerne for lægemidlet*

Betingelse : Specifikationerne skal strammes, eller der skal tilføjes nye afprøvninger og grænseværdier.

18. *Syntese eller fremstilling af ikke-farmakopé-beskrevne hjælpestoffer, som blev beskrevet i det originale dossier*

Betingelser : Specifikationerne påvirkes ikke negativt, der er ingen urenheder eller ændringer i urenhedsniveauet, som kræver yderligere betingelser for sikkerhedsundersøgelser, ingen ændring i de fysisk-kemiske egenskaber.

19. *Ændring i specifikationerne for hjælpestoffer i lægemidler (eklsklusive hjælpestoffer for vacciner)*

Betingelser : Specifikationerne skal strammes, eller der skal tilføjes nye afprøvninger og grænseværdier.

20. *Udvidelse af holdbarheden, som forventet på det tidspunkt, hvor tilladelsen blev udstedt*

Betingelser : Der er blevet foretaget holdbarhedsundersøgelser efter den protokol, som blev godkendt, da markedsføringstilladelsen blev udstedt ; undersøgelserne skal vise, at holdbarhedsspecifikationerne stadig opfyldes ; holdbarheden er maksimalt fem år.

21. *Ændringer i holdbarhed efter åbning*

Betingelser : Undersøgelser skal vise, at holdbarhedsspecifikationerne stadig opfyldes.

22. *Ændringer i holdbarhed efter rekonstituering*

Betingelser : Undersøgelser skal vise, at holdbarhedsspecifikationerne stadig opfyldes for det rekonstituerede produkt.

23. *Ændring i opbevaringsbetingelser*

Betingelse : Der er blevet foretaget holdbarhedsundersøgelser efter den protokol, som blev godkendt, da markedsføringstilladelsen blev udstedt ; undersøgelserne skal vise, at holdbarhedsspecifikationerne stadig opfyldes.

24. *Ændring i analysemetode for lægemiddelstoffet*

Betingelse : Resultater af metodevalideringen viser, at den nye analysemetode mindst svarer til den tidligere procedure.

25. *Ændring i analysemetode for lægemidlet*

Betingelser : Lægemiddelspecifikationerne påvirkes ikke negativt ; resultater af metodevalideringen viser, at den nye analysemetode mindst svarer til den tidligere procedure.

26. *Ændringer med henblik på at efterleve tilføjelser til farmakopéen* (1)

Betingelser : Ændringer foretages udelukkende med henblik på at gennemføre de nye betingelser i tilføjelserne.

27. *Ændring af analysemetoder for ikke-farmakopé-beskrevne hjælpestoffer*

Betingelse : Resultater af metodevalideringen viser, at den nye analysemetode mindst svarer til den tidligere procedure.

28. *Ændring i analysemetoder for primæremballage*

Betingelse : Resultater af metodevalideringen viser, at den nye analysemetode mindst svarer til den tidligere procedure.

29. *Ændring i analysemetode for indgivningsanordning*

Betingelse : Resultater af metodevalideringen viser, at den nye analysemetode mindst svarer til den tidligere procedure.

30. *Ændring i pakningsstørrelse af et veterinærlægemiddel*

Betingelser : Lægemidlets specifikationer påvirkes ikke. Den nye størrelse passer til doseringen og anvendelsesvarigheden som godkendt i produktresuméet ; ændringen vedrører ikke parentale lægemidler.

31. *Ændring af beholderens form*

Betingelser : Ingen ændring af kvaliteten og stabiliteten af produktet i beholderen, ingen ændring af interaktioner mellem beholderen og produktet.

32. *Ændring af prægning eller andre mærker (undtagen delekærv) på tabletter eller påtryk på kapsler*

Betingelse : Nye markeringer må ikke bevirke, at de kan forveksles med andre tabletter eller kapsler.

33. *Ændring i dimensionen af tabletter, kapsler, suppositorier eller vagitorier uden ændring af den kvantitative sammensætning og gennemsnitlige masse*

Betingelse : Ingen ændring i udløsningsprofilen.

---

(1) Hvis henvisningen i dokumentationen er til den »gældende« udgave af farmakopéen, er ansøgning ikke påkrævet, forudsat ændringen gennemføres inden for seks måneder efter ikrafttræden af monografien.

BILAG II

Ændringer i en markedsføringstilladelse, som kræver en ny ansøgning i henhold til artikel 2

Visse ændringer af en markedsføringstilladelse må betragtes som udgørende en så grundlæggende ændring af tilladelsens betingelser, at de ikke kan betragtes som værende ændringer i henhold til artikel 15 i direktiv 75/319/EØF eller i henhold til artikel 23 i direktiv 81/851/EØF. Der må for disse ændringer, som er opført i det følgende, indsendes ansøgning om ny markedsføringstilladelse. Dette bilag er med forbehold af bestemmelserne i artikel 4 i direktiv 65/65/EØF og artikel 5 i direktiv 81/851/EØF.

Når de kompetente myndigheder behandler ansøgning om ny markedsføringstilladelse, tages der også stilling til, om det tidligere lægemiddel skal inddrages i henhold til fællesskabslovgivningen.

Ændringer, som kræver en ny ansøgning

1. *Ændringer af lægemiddelstoffer:*

   i) tilføjelse af et eller flere lægemiddelstoffer, herunder antigene komponenter til vacciner

   ii) et eller flere lægemiddelstoffer udgår, herunder antigene komponenter til vacciner

   iii) kvantitative ændringer af lægemiddelstofferne

   iv) udskiftning af lægemiddelstoffer med et andet salt/ester-kompleks/derivat (med samme terapeutiske del)

   v) udskiftning med en anden isomer, en anden blanding af isomerer, af en blanding af en isoleret isomer (f.eks. et racemat af en enkelt enantiomer)

   vi) udskiftning af et biologisk eller bioteknologisk stof med et stof med en anden molekylestruktur; ændring af vektoren anvendt til at producere antigen/kildemateriale inklusive en mastercellebank fra en anden kilde

   vii) ny ligand eller koblingsmekanisme i radioaktivt lægemiddel.

2. *Ændringer af indikationer* [1]

   i) tilføjelse af en indikation i et andet terapeutisk område, enten behandling, diagnose eller forebyggelse

   ii) ændring af indikationen til et andet terapeutisk område, enten behandling, diagnose eller forebyggelse.

3. *Ændring af styrke, dispenseringsform og administrationsområde* [2]

   i) ændring af biotilgængelighed

   ii) ændring af farmakokinetik, f.eks. ændringer af frigivelseshastigheden

   iii) tilføjelse af ny styrke

   iv) ændring eller tilføjelse af ny lægemiddelform

   v) tilføjelse af ny administrationsområde.

4. *Andre ændringer specielt vedrørende veterinærlægemidler anvendt til fødevareproducerende dyr*

   i) tilføjelse til eller ændring af dyreart

   ii) nedskæring af tilbageholdelsestiden for veterinærmedicin, der anvendes til fødevareproducerende dyr.

---

[1] Det terapeutiske område defineres som tredje niveau i Anamotical Therapeutic Chemical (A.T.C./A.T.C Vet) code.
[2] Til parenteral administration må der skelnes mellem interarterel, intravenøs, intramuskulær, subkutan og andre administrationsmåder. For administration til fjerkræ anses respiratorisk, oral, okular (spray) indgivelse ved vaccinering for at være ækvivalente administrationsmåder.