



Läkemedelsverkets föreskrifter om godkännande av läkemedel för försäljning m.m

LVFS 2006:11

Utkom från trycket
den 30 juni 2006

beslutade den 30 maj 2006

Med stöd av 3 kap. 2, 4 och 20 §§ samt 10 kap. 5 § läkemedelsförordningen (2006:272) meddelar Läkemedelsverket följande föreskrifter om ansökningsförfarande och dokumentationskrav m.m. för godkännande av läkemedel för försäljning m.m.¹.

1 kap. Inledande bestämmelser

Tillämpningsområde

1 § Dessa föreskrifter gäller i fråga om läkemedel som enligt 5 § p. 1 och p. 2, 1 st. läkemedelslagen (1992:859) får säljas först sedan de godkänts för försäljning.

Föreskrifterna skall tillämpas på radionuklidgeneratorer, kit, radionuklidprekursorer till radiofarmaka och industriellt framställda radiofarmaka. De gäller dock inte i fråga om radiofarmakon som med stöd av 19 § andra stycket läkemedelslagen beretts på sjukhus eller apotek vid den tidpunkt då det skall användas med användning av enbart godkända radionuklidgeneratorer, kit eller radionuklidprekursorer i enlighet med fabrikantens instruktioner.

Föreskrifterna gäller inte heller i fråga om ändringar av villkoren för godkännande för försäljning enligt kommissionens förordning (EG) nr 1084/2003² beträffande läkemedel som betraktas som godkända i Sverige enligt 6 c § läkemedelslagen (1992:859) eller som godkänts enligt 6 d § samma lag.

Definitioner

2 § De termer och definitioner som används i läkemedelslagen (1992:859) har samma betydelse i dessa föreskrifter.

Med *radioaktiva läkemedel* förstås läkemedel som i bruksfärdig form innehåller en eller flera radionuklider (radioaktiva isotoper) för medicinskt ändamål.

¹ Jfr Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG (EGT L 311, 28.11.2001, s. 67, Celex 32001L0083), senast ändrat genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/27/EG (EUT L 136, 30.4.2004, s. 34, Celex 32004L0027) samt Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG (EGT L 311, 28.11.2001, s. 1, Celex 32001L0082), senast ändrat genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/28/EG (EUT L 136, 30.4.2004, s. 58, Celex 32004L0028)

² EUT L 159, 27.6.2003, s. 1 (Celex 32003R1084)

Med *naturläkemedel* förstås läkemedel där den eller de verksamma beståndsdelarna har ett naturligt ursprung, inte är alltför bearbetade och utgör en djurdel, bakteriekultur, mineral eller saltlösning. Naturläkemedel får endast utgöra produkter lämpliga för egenvård i enlighet med väl beprövad inhemsk tradition eller tradition i länder som med avseende på läkemedelsanvändning står Sverige nära.

Med *växtbaserat läkemedel* förstås läkemedel som uteslutande innehåller ett eller flera växtbaserade material eller en eller flera växtbaserade beredningar som verksam(ma) beståndsdel(ar) eller ett eller flera sådana material i kombination med en eller flera sådana beredningar.

Med *vissa utvärtes läkemedel* förstås läkemedel för behandling av enklare sjukdomstillstånd hos människor och djur, såsom sårsalvor, inandningsoljor, antiseptiska lösningar, liniment och dylikt, där den eller de aktiva beståndsdelarna har en väletablerad medicinsk användning med erkänd effekt och en godtagbar säkerhetsmarginal.

Med *referensläkemedel* avses läkemedel som godkänts för försäljning med stöd av 5 § p. 1 och p. 2, 1 st. läkemedelslagen (1992:859), i enlighet med bestämmelserna i 3 kap.1 § respektive 4 kap. 1 § i dessa föreskrifter.

Med *referensmedlemsstat* avses den medlemsstat vars godkännande sökanden åberopar vid ansökan om erkännande av ett godkännande som har meddelats i en annan medlemsstat i Europeiska unionen eller den medlemsstat som fungerar som referensmedlemsstat i det decentraliserade förfarandet för godkännande av läkemedel.

2 kap. Ansökan och godkännande för försäljning

1 § Ansökan om godkännande för försäljning av läkemedel, radioaktiva läkemedel, naturläkemedel eller vissa utvärtes läkemedel skall göras skriftligen hos Läkemedelsverket för varje beredningsform och styrka av läkemedlet.

Ansökan om erkännande av ett godkännande för försäljning som har meddelats i en annan stat inom Europeiska Ekonomiska Samarbetsområdet (EES) skall göras skriftligen hos Läkemedelsverket.

2 § Avser ansökan nationellt godkännande för försäljning skall ansökan med tillhörande dokumentation göras på svenska eller engelska, med undantag för sammanfattningen av produktens egenskaper (produktresumén) och märkningen, inklusive bipacksedeln, vilka alltid skall vara avfattade på svenska.

Avser ansökan erkännande av godkännande för försäljning eller godkännande för försäljning enligt det decentraliserade förfarandet skall ansökan med tillhörande dokumentation göras på svenska eller engelska. Sammanfattningen av produktens egenskaper (produktresumé) och märkningen, inklusive bipacksedeln, skall dock alltid ges in till Läkemedelsverket i svensk version innan produkten godkänns.

3 § Görs ansökan om godkännande för försäljning i mer än en medlemsstat skall sökanden i ansökan intyga att den ansökningsdokumentation som ges in i Sverige är identisk med den som ges in i övriga medlemsstater. Ansökan skall innehålla en förteckning över de medlemsstater som berörs av ansökan.

4 § Avser ansökan ett generiskt läkemedel, vars referensläkemedel inte är eller har varit godkänt i Sverige, skall ansökan innehålla uppgift om i vilken medlemsstat referensläkemedlet är eller har varit godkänt.

5 § Ett veterinärmedicinskt läkemedel som är avsett för ett eller flera djurslag som används för livsmedelsproduktion får godkännas för försäljning endast om de farmakologiskt aktiva substanserna i läkemedlet finns upptagna i bilaga I, II eller III till förordning (EEG) nr 2377/90³.

Innehåller ett veterinärmedicinskt läkemedel enligt första stycket farmakologiskt aktiva substanser som ännu inte har införts i bilaga I, II eller III till förordning (EEG) nr 2377/90 för de berörda djurslagen, får ansökan om godkännande för försäljning göras tidigast sex månader efter det att en giltig ansökan om fastställande av maximalt tillåtna resthalter givits in i enlighet med förordningen.

6 § För godkännande av ett veterinärmedicinskt läkemedel för hästdjur som förklarats inte vara avsedda för livsmedelsproduktion enligt Statens Jordbruksverks föreskrifter (SJVFS 1994:82, ändrade och omtryckta genom SJVFS2005:71) om hästdjur som används till avel och om identifiering av hästdjur gäller följande:

1. Läkemedel behöver inte vara upptaget i bilaga I, II eller III till förordning (EEG) 2377/90,

2. Läkemedlet får inte innehålla de aktiva substanser som upptas i bilaga IV till förordning (EEG) 2377/90,

3. Läkemedlet får inte vara avsett att användas vid behandling av tillstånd för vilka det finns ett godkänt veterinärmedicinskt läkemedel avsett för hästdjur.

7 § Dessa föreskrifter tillämpas även vid ansökan om förnyat godkännande enligt 8 e § läkemedelslagen (1992:859).

3 kap. Dokumentationskrav för humanläkemedel

1 § Till ansökan om godkännande för försäljning av humanläkemedel och ansökan om erkännande av godkännande för försäljning av humanläkemedel skall fogas följande uppgifter och dokumentation i enlighet med vad som anges i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 1995:21, ändrade och omtryckta genom LVFS 2003:7) om dokumentationskrav vid ansökningar om godkännande av läkemedel för försäljning:

1. Sökandens namn eller firma och postadress samt i tillämpliga fall motsvarande uppgifter för tillverkaren.

2. Läkemedlets namn, läkemedelsform och i förekommande fall styrka.

3. Uppgift om art och mängd av samtliga beståndsdelar som ingår i läkemedlet, med hänvisning till det internationella generiska namn (INN-namn) som rekommenderas av Världshälsoorganisationen, om det finns ett sådant rekommenderat generiskt namn, eller uppgift om det kemiska namnet.

³ EGT L 224, 18.8.1990, s. 1 (Celex 390R2377)

4. Bedömning av läkemedlets eventuella miljörisker. Denna miljöpåverkan skall utvärderas och särskilda åtgärder för att minska den skall tas fram i varje enskilt fall.

5. Beskrivning av tillverkningsmetoden.

6. Terapeutiska indikationer, kontraindikationer och biverkningar.

7. Dosering, användnings- och administreringssätt samt förväntad hållbarhetstid.

8. Skälen för eventuella försiktighets- och säkerhetsåtgärder som skall vidtas vid lagring av läkemedlet, administrering till patienter och bortskaffande av avfallsprodukter samt uppgift om potentiella miljörisker som läkemedlet kan medföra.

9. Beskrivning av de kontrollmetoder som används av tillverkaren.

10. Resultat av

– farmaceutiska undersökningar (fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska),

– prekliniska studier (toxikologiska och farmakologiska),

– kliniska prövningar.

11. En detaljerad beskrivning av det system för säkerhetsövervakning och i förekommande fall det system för riskhantering som sökanden skall införa.

12. En försäkran att de kliniska prövningar som genomförts utanför EU uppfyller de etiska kraven i direktiv 2001/20/EG⁴.

13. En sammanfattning av produktens egenskaper (produktresumé), en modell av den yttre förpackningen, en modell av läkemedelsbehållaren, en bipacksedel samt resultatet av de utvärderingar rörande förståelse av innehåll som har gjorts i samarbete med patienter i aktuella målgrupper.

14. Dokument som visar att tillverkaren i sitt hemland har tillstånd att tillverka läkemedel.

15. Kopia av varje godkännande för försäljning som meddelats i en annan medlemsstat eller i tredje land samt en förteckning över de medlemsstater där granskning pågår av en ansökan om godkännande för försäljning. Kopia av den sammanfattning av produktens egenskaper och den bipacksedel som sökanden har föreslagit eller som den ansvariga myndigheten i medlemsstaten har godkänt. Uppgift om varje beslut att vägra godkännande för försäljning som fattats inom gemenskapen eller i tredje land samt motiveringen till varje sådant beslut. All denna information skall uppdateras regelbundet.

16. En kopia av eventuell klassificering av läkemedlet som säräkemedel i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 141/2000 av den 16 december 1999 om säräkemedel⁵, tillsammans med en kopia av den europeiska läkemedelsmyndighetens yttrande i ärendet.

17. Bevis för att sökanden har tillgång till en kvalificerad person som skall ansvara för säkerhetsövervakningen och för att sökanden har de resurser som behövs för rapportering av varje misstänkt biverkning i gemenskapen eller i tredje land.

2 § Utöver de krav som uppställts i 8 a § läkemedelslagen och i 2 kap. 1 § dessa föreskrifter skall en ansökan om godkännande för försäljning av en radionuklidgenerator också innehålla följande information och uppgifter:

⁴ EGT L 121, 1.5.2001, s. 34 (Celex 32001L0020)

⁵ EGT L 18, 22.1.2000, s. 1 (Celex 32000R0141)

- En allmän beskrivning av systemet tillsammans med en ingående beskrivning av de komponenter i systemet som kan inverka på sammansättningen eller kvaliteten hos dotternuklidpreparatet.
- Kvalitativa och kvantitativa uppgifter om eluatet eller sublimatet.

3 § Den dokumentation som avses i 1 § p. 10 skall åtföljas av detaljerade sammanfattningar upprättade och undertecknade av personer med tillräckliga tekniska och yrkesmässiga kvalifikationer. Dessa personers kvalifikationer skall redovisas i en kortfattad meritförteckning.

Sammanfattning av produktens egenskaper

4 § Den sammanfattning av produktens egenskaper (produktresumé) som avses i 1 § p. 13 skall innehålla följande uppgifter i den ordning som anges nedan:

1. Läkemedlets namn åtföljt av läkemedlets styrka och läkemedelsform.
2. Art och mängd av de aktiva substanser och beståndsdelarna i de hjälpämnen som det är väsentligt att känna till för att administrera läkemedlet korrekt. De gängse benämningarna eller kemiska beteckningar skall användas.
3. Läkemedelsform.
4. Kliniska uppgifter:
 - 4.1 Terapeutiska indikationer
 - 4.2 Dosering och administrationssätt för vuxna och, om så erfordras, för barn.
 - 4.3 Kontraindikationer.
 - 4.4 Särskilda varningar och försiktighetsåtgärder vid användningen, och för immunologiska läkemedel, uppgifter om alla de särskilda försiktighetsåtgärder som skall iaktas av dem som hanterar det immunologiska läkemedlet och av personer som administrerar det till patienter, tillsammans med eventuella försiktighetsåtgärder som patienten skall iaktta.
 - 4.5 Interaktion med andra läkemedel och andra former av interaktion.
 - 4.6 Användning under graviditet och amning.
 - 4.7 Effekter på förmågan att köra fordon och använda maskiner.
 - 4.8 Oönskade effekter.
 - 4.9 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, antidoter).
5. Farmakologiska egenskaper:
 - 5.1 Farmakodynamiska egenskaper.
 - 5.2 Farmakokinetiska egenskaper.
 - 5.3 Prekliniska säkerhetsdata.
6. Farmaceutiska uppgifter:
 - 6.1 Förteckning över hjälpämnen.
 - 6.2 Betydelsefulla inkompatibiliteter.
 - 6.3 Hållbarhetstid, om så erfordras efter beredning av läkemedlet eller efter det att läkemedelsbehållaren öppnats första gången.
 - 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar.
 - 6.5 Läkemedelsbehållarens art, sammansättning och innehåll.
 - 6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder vid bortskaffande av använda läkemedel (t.ex. öppnade förpackningar eller förpackningar vars sista förbrukningsdag passerats), eller avfall som härrör från sådana läkemedel, om så erfordras.

7. Innehavaren av godkännandet för försäljning.
8. Nummer på godkännande för försäljning.
9. Datum för det första godkännandet eller förnyat godkännande.
10. Datum för revidering av texten.
11. För radiofarmaka, fullständiga uppgifter om intern strålningsmätning.
12. För radiofarmaka, ytterligare utförliga anvisningar för extemporeframställning och kvalitetskontroll av dessa läkemedel tillsammans med, i tillämpliga fall, den längsta lagringstid under vilken preparatet uppfyller specifikationerna, vare sig det utgör ett mellansteg, såsom ett eluat, eller ett bruksfärdigt preparat.

5 § När det gäller läkemedel som godkänns enligt 8 a § läkemedelslagen (1992:859) är det inte nödvändigt att inkludera de delar i sammanfattningen av referensläkemedlets egenskaper, vilka avser indikationer eller doseringsformer som fortfarande omfattades av patentskydd vid den tidpunkt det generiska läkemedlet sattes på marknaden.

Förnyat godkännande

6 § Till ansökan om förnyat godkännande skall fogas en konsoliderad version av dokumentationen rörande kvalitet, säkerhet och effekt, med alla ändringar som gjorts efter det att läkemedlet godkänts.

4 kap. Dokumentationskrav för veterinärläkemedel

1 § Till ansökan om godkännande för försäljning av veterinärmedicinskt läkemedel och ansökan om erkännande av godkännande för försäljning av veterinärmedicinskt läkemedel skall fogas följande uppgifter och dokumentation i enlighet med vad som anges i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 1995:21, ändrade och omtryckta genom LVFS 2003:7) om dokumentationskrav vid ansökningar om godkännande av läkemedel för försäljning.

1. Sökandens namn eller firma och postadress samt i tillämpliga fall motsvarande uppgifter för tillverkaren samt uppgift om tillverkningsställe.

2. Det veterinärmedicinska läkemedlets namn.

3. Uppgift om art och mängd av samtliga beståndsdelar som ingår i det veterinärmedicinska läkemedlet samt uppgift om det internationella generiska namn (INN-namn) som rekommenderas av Världshälsoorganisationen, om det finns ett sådant namn på läkemedlet, eller uppgift om det kemiska namnet.

4. Beskrivning av tillverkningsmetoden.

5. Terapeutiska indikationer, kontraindikationer och biverkningar.

6. Dosering för de olika djurslag för vilka det veterinärmedicinska läkemedlet är avsett, dess läkemedelsform, användnings- och administreringssätt samt förväntad hållbarhetstid.

7. Skälen för eventuella försiktighets- och säkerhetsåtgärder som skall vidtas vid lagring av det veterinärmedicinska läkemedlet, administrering till djur och bortskaffande av avfallsprodukter samt uppgift om potentiella risker som det veterinärmedicinska läkemedlet kan medföra för miljön och för människors, djurs eller växters hälsa.

8. Angivande av karenstiden för läkemedel avsedda för djurslag som används för livsmedelsproduktion.

9. Beskrivning av de kontrollmetoder som används av tillverkaren.
10. Resultat av
- farmaceutiska undersökningar (fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska),
 - undersökningar av säkerheten,
 - studier av resthalter när det gäller läkemedel avsedda för djurslag som används för livsmedelsproduktion
 - prekliniska och kliniska prövningar,
 - undersökningar för att utvärdera ett läkemedels eventuella miljörisker; denna miljöpåverkan skall studeras och särskilda åtgärder i i syfte att begränsa den skall tas under övervägande i varje enskilt fall.
 - studier av resthalter när det gäller läkemedel avsedda för djurslag som används för livsmedelsproduktion
11. En detaljerad beskrivning av det system för säkerhetsövervakning och i förekommande fall för riskhantering som sökanden skall införa.
12. En sammanfattning av produktens egenskaper (produktresumé), en modell av den yttre förpackningen, en modell av läkemedelsbehållaren och en bipacksedel.
13. Dokument som visar att tillverkaren i sitt hemland har tillstånd att tillverka veterinärmedicinska läkemedel.
14. Kopia av varje godkännande för försäljning som meddelats i en annan medlemsstat eller i tredje land samt en förteckning över de medlemsstater där granskning pågår av en ansökan om godkännande för försäljning. Kopia av den sammanfattning av produktens egenskaper och den bipacksedel som sökanden har föreslagit eller som den ansvariga myndigheten i medlemsstaten har godkänt. Uppgift om varje beslut att vägra godkännande för försäljning som fattats inom gemenskapen eller i tredje land samt motiveringen till varje sådant beslut.
- All denna information skall uppdateras regelbundet.
15. Bevis för att sökanden har tillgång till en kvalificerad person som skall ansvara för säkerhetsövervakningen och för att sökanden har de resurser som behövs för rapportering av varje misstänkt biverkning i gemenskapen eller i tredje land.
16. Intyg om att en giltig ansökan om fastställande av maximalt tillåtna resthalter har givits in till Europeiska läkemedelsmyndigheten i enlighet med förordning (EEG) nr 2377/90 när det är fråga om veterinärmedicinska läkemedel avsedda för ett eller flera djurslag som används för livsmedelsproduktion och som innehåller en eller flera farmakologiskt aktiva substanser som ännu inte införts i bilaga I, II eller III i förordningen för det eller de berörda djurslagen.

2 § Den dokumentation som avses i 1 § p. 10 skall åtföljas av detaljerade sammanfattningar upprättade och undertecknade av personer med tillräckliga tekniska och yrkesmässiga kvalifikationer. Dessa personers kvalifikationer skall redovisas i en kortfattad meritförteckning.

3 § Den sammanfattning av produktens egenskaper (produktresumé) som avses i 4 kap. 1 § p. 12 skall innehålla följande uppgifter i den ordning som anges nedan:

1. Det veterinärmedicinska läkemedlets namn åtföljt av läkemedlets styrka och läkemedelsform.
2. Art och mängd av de aktiva substanser och hjälpämnen som det är väsentligt att känna till för att administrera läkemedlet korrekt. De gängse benämningarna eller kemiska beskrivningarna skall användas.
3. Läkemedelsform.
4. Kliniska uppgifter:
 - 4.1 Vilka djurslag läkemedlet är avsett för.
 - 4.2 Indikationer för användningen med angivande av vilka djurslag läkemedlet är avsett för.
 - 4.3 Kontraindikationer.
 - 4.4 Särskilda varningar för varje avsett djurslag.
 - 4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder, bl.a. de som skall vidtas av den som administrerar läkemedlet till djur.
 - 4.6 Biverkningar (frekvens och svårighetsgrad).
 - 4.7 Användning under dräktighet, laktation och äggläggning.
 - 4.8 Interaktion med andra läkemedel och andra former av interaktion.
 - 4.9 Dosering och administreringsväg.
 - 4.10 Överdoser (symtom, akuta åtgärder, antidoter) i tillämpliga fall.
 - 4.11 Karenstid för olika livsmedelsprodukter, inbegripet uppgift om när denna tidsperiod är noll.
5. Farmakologiska egenskaper:
 - 5.1 Farmakodynamiska egenskaper.
 - 5.2 Farmakokinetiska egenskaper.
6. Farmaceutiska uppgifter:
 - 6.1 Förteckning över hjälpämnen.
 - 6.2 Betydande inkompatibilitet.
 - 6.3 Hållbarhetstid, om så erfordras efter beredning av läkemedlet eller efter det att läkemedelsbehållaren öppnats första gången.
 - 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar.
 - 6.5 Läkemedelsbehållarens art, sammansättning och innehåll.
 - 6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder vid bortskaffande av oanvända veterinärläkemedel (t.ex. öppnade förpackningar eller förpackningar vars sista förbrukningsdatum passerats), eller avfall som härrör från sådana läkemedel, om så erfordras.
7. Innehavaren av godkännandet för försäljning.
8. Nummer på godkännande för försäljning.
9. Datum för det första godkännandet eller förnyat godkännande.
10. Datum för revidering av texten.

4 § När det gäller godkännanden enligt 8 a § läkemedelslagen (1992:859) är det inte nödvändigt att inkludera de delar av sammanfattningen av referensläkemedlets egenskaper, vilka avser indikationer eller doseringsformer, som fortfarande omfattades av patentskydd vid den tidpunkt det generiska läkemedlet sattes på marknaden.

5 § Till ansökan om förnyat godkännande skall fogas en konsoliderad version av dokumentationen rörande kvalitet, säkerhet och effekt, med alla ändringar som gjorts efter det att läkemedlet godkänts.

5 kap. Undantag från dokumentationskraven i 3 och 4 kap.

Generiska läkemedel m.m.

1 § I 8 a § läkemedelslagen (1992:859) finns bestämmelser om godkännande för försäljning av generiska läkemedel enligt 1 § fjärde stycket samma lag.

2 § Motsvarar ett läkemedel kriterierna för ett generiskt läkemedel i 1 § fjärde stycket läkemedelslagen (1992:859), med undantag av att

1. den aktiva substansen skiljer sig från referensläkemedlets i fråga om salter, estrar, etrar, isomerer, blandningar av isomerer, komplex eller derivat av en aktiv substans och att

2. det generiska läkemedlets aktiva substans har avsevärt skilda egenskaper med avseende på säkerhet och effekt,

skall sökanden tillhandahålla ytterligare uppgifter för att påvisa säkerheten och/eller effekten hos de olika salterna, estrarna eller derivaten av den godkända aktiva substansen.

3 § Sökanden kan befrias från kravet att genomföra biotillgänglighetsstudier om han/hon kan påvisa att det generiska läkemedlet motsvarar de relevanta kriterier som fastställts i de tillämpliga detaljerade riktlinjerna.

4 § Omfattas läkemedlet inte av definitionen av ett generiskt läkemedel i 1 § fjärde stycket läkemedelslagen, eller kan bioekvivalens inte påvisas genom biotillgänglighetsstudier, eller ändras den eller de aktiva substanserna, de terapeutiska indikationerna, styrkan, läkemedelsformen eller administreringsvägen i jämförelse med referensläkemedlet, skall resultaten av lämpliga prekliniska studier eller kliniska prövningar tillhandahållas. I fråga om veterinärmedicinska läkemedel skall även resultatet av lämpliga undersökningar av säkerheten läggas fram. När det gäller läkemedel som är avsedda för djurslag som används för livsmedelsproduktion skall härutöver studier av restmängder till handahållas.

5 § I det fall ett biologiskt läkemedel som liknar ett biologiskt referensläkemedel inte uppfyller villkoren i definitionen av generiska läkemedel på grund av skillnader som hänför sig till utgångsmaterial eller skillnader i tillverkningsprocesser mellan det biologiska läkemedlet och det biologiska referensläkemedlet, skall resultaten av lämpliga prekliniska studier eller kliniska prövningar som avser dessa förhållanden tillhandahållas. De ytterligare uppgifter som skall lämnas skall i fråga om typ och antal uppfylla de relevanta kriterierna i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 1995:21, ändrade och omtryckta genom LVFS 2003:7) om dokumentationskrav vid ansökningar om godkännande av läkemedel för försäljning.

Bibliografisk ansökan

6 § För läkemedel som avses i 3 kap. 3 a § läkemedelsförordningen (2006:272) skall dokumentation i form av resultatet av prekliniska studier och kliniska prövningar ersättas med lämplig vetenskaplig litteratur. I fråga om veterinärmedicinska läkemedel gäller detta även resultatet av undersökningar av säkerheten och, beträffande läkemedel avsedda för djurslag som används för livsmedelsproduktion, studier av resthalter.

7 § Litteraturhänvisningar enligt 6 § skall motiveras av personer med tillräckliga tekniska och yrkesmässiga kvalifikationer i enlighet med de villkor som fastställs i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 1995:21, ändrade och omtryckta genom LVFS 2003:7) om dokumentationskrav vid ansökningar om godkännande för försäljning. Dessa personers kvalifikationer skall redovisas i en kortfattad meritförteckning.

8 § Det utredningsprotokoll som Europeiska läkemedelsmyndigheten offentliggör efter prövningen av en ansökan om fastställande av maximalt tillåtna resthalter med stöd av förordning (EEG) nr 2377/90 får användas som litteratur vid ansökan enligt 6 §.

Nya kombinationer av aktiva substanser

9 § För läkemedel som avses i 3 kap. 3 b § läkemedelsförordningen skall resultaten av nya prekliniska studier eller nya kliniska prövningar som avser kombinationen av substanser tillhandahållas i enlighet med 3 kap. 1 § p. 10 respektive 4 kap. 1 § p. 10, men det är inte nödvändigt att lämna vetenskapliga referenser för varje enskild aktiv substans. I fråga om veterinärmedicinska läkemedel skall även resultatet av undersökningar av säkerheten läggas fram. Beträffande läkemedel avsedda för djurslag som används för livsmedelsproduktion gäller detta också studier av resthalter.

Samtycke

10 § I det fall som avses i 3 kap. 3 c § läkemedelsförordningen får innehavaren av godkännandet för försäljning samtycka till att den farmaceutiska, prekliniska och kliniska dokumentation som tillhandahållits om läkemedlet används av annan sökande. I fråga om veterinärmedicinska läkemedel gäller detta även dokumentation om säkerhet och, beträffande läkemedel avsedda för djurslag som används för livsmedelsproduktion, dokumentation om resthalter.

Immunologiska veterinärmedicinska läkemedel

11 § Sökanden skall i fråga om immunologiska veterinärmedicinska läkemedel inte åläggas att tillhandahålla resultatet av fältstudier av den berörda arten i enlighet med 4 kap. 1 § p. 10, om han kan visa att sådana studier inte kan eller får genomföras.

1 § Ett läkemedels förpackningsstorlek skall anpassas efter läkemedlets terapeutiska användning och hållbarhet.

Förpackningsmaterialet skall vara ändamålsenligt i fysikaliskt och mekaniskt hänseende. Förpackningarna skall vara utformade så att missförstånd om hur läkemedlet skall användas inte uppstår samt att förväxling med livsmedel eller hygieniska-kosmetiska produkter inte kan ske. S.k. multipelförpackningar utformas lämpligen så att delförpackningarna kan förvaras i ytterförpackningen sedan denna öppnats.

2 § Bestämmelser om märkning av läkemedelsförpackningar m.m. finns i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2005:11) om märkning och bipacksedlar för läkemedel.

7 kap. Receptbeläggning av läkemedel

1 § Ett godkänt läkemedel skall vara receptbelagt om det:

1. kan utgöra en direkt eller indirekt fara för patienten, även då det används på ett korrekt sätt, om patienten inte står under tillsyn av behörig personal,
2. ofta och i betydande omfattning används på ett felaktigt sätt och därigenom kan medföra direkt eller indirekt fara för människors eller djurs hälsa,
3. innehåller substanser, eller beredningar av substanser, vilkas verkan och/eller biverkningar behöver undersökas ytterligare, eller
4. normalt förordnas för att administreras parenteralt.

2 § Ett godkänt veterinärmedicinskt läkemedel skall utöver vad som sägs i 1 § vara receptbelagt om det:

1. omfattas av begränsningar på grund av tillämpning av FN-konventioner som rör narkotiska och psykotropa substanser,
2. omfattas av begränsningar i användningen på grund av gemenskapsrättsliga bestämmelser,
3. är avsett för ett eller flera djurslag som används för livsmedelsproduktion,
4. kräver särskild försiktighet från veterinärens sida för att undvika onödig risk för det djurslag som läkemedlet är avsett för eller den som administrerar läkemedlet till djuret.

Undantag från kravet på receptbeläggning av läkemedel avsedda för djurslag som används för livsmedelsproduktion kan medges enligt kriterier som fastställs i enlighet med förfarandet i artikel 89.2 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG.

8 kap. Ändring av godkännande för försäljning

1 § Dessa föreskrifter skall inte hindra en innehavare av ett godkännande att av säkerhetsskäl införa tillfälliga brådskande begränsningar vid fara för människors eller djurs hälsa. Innehavaren skall genast underrätta Läkemedelsverket härom. Om Läkemedelsverket har godkänt dessa eller inte har meddelat några invändningar inom 24 timmar, får de brådskande begränsningarna införas. Den därmed sammanhängande ansökan om ändring av vill-

koren i detta avseende skall utan dröjsmål lämnas till Läkemedelsverket enligt förfarandena i 8 och 9 §§ i detta kapitel. Ansökan skall ges in senast 15 dagar efter det att den brådskande begränsningsåtgärden har inletts.

De brådskande begränsningsåtgärderna skall genomföras inom den tid som överenskommits med Läkemedelsverket.

2 § I dessa föreskrifter avses med:

1. *ändring av villkoren i ett godkännande*: I fråga om humanläkemedel; ändring av innehållet i de dokument som avses i 3 kapitlet och i 9 § punkt 3, i den form de hade antingen då beslutet om godkännande meddelades eller efter det att eventuella tidigare ändringar godkänts.

I fråga om veterinärmedicinska läkemedel; ändring av innehållet i de dokument som avses i 4 kapitlet och i 9 § punkt 3, i den form de hade antingen då beslutet om godkännande meddelades eller efter det att eventuella tidigare ändringar godkänts, med undantag för de fall då en ny ansökan om godkännande måste lämnas in enligt bilaga 2 till dessa föreskrifter.

2. *brådskande begränsning av säkerhetsskäl*: Tillfällig inskränkning av produktinformationen som införs av innehavaren av godkännandet och som begränsar läkemedlets indikation(er) och/eller dosering och/eller de djurslag det är avsett för eller inför en kontraindikation och/eller en varning på grund av ny information som är av betydelse för säkerheten i användningen av läkemedlet. Om Läkemedelsverket ålägger innehavaren av ett godkännande för försäljning att vidta tillfälliga brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl skall innehavaren lämna in en ansökan om ändring som tar hänsyn till de säkerhetsföreskrifter som utfärdats av Läkemedelsverket. Denna ansökan skall lämnas snarast möjligt till Läkemedelsverket, dock senast 15 dagar efter det att den brådskande begränsningsåtgärden har inletts.

De brådskande begränsningsåtgärderna skall genomföras inom den tid som överenskommits med Läkemedelsverket.

3. *mindre ändring (typ 1A eller typ 1B)*: En ändring enligt definitionen i punkt 1 som upptas i bilaga 1 till dessa föreskrifter, förutsatt att de villkor för ändringen som fastställs i samma bilaga är uppfyllda.

4. *större ändring (typ 2)*: En ändring enligt definitionen i punkt 1 som inte kan anses utgöra en typ 1A- eller 1B-ändring i den mening som avses i föregående punkt och som inte kräver en ny ansökan enligt bilaga 2 till dessa föreskrifter.

3 § I dessa föreskrifter skall överförande av ett godkännande till en ny innehavare – med undantag av sådana fall som omfattas av punkt 1 i bilaga 1 till dessa föreskrifter – inte anses som en ändring enligt definitionen i 2 § punkt 1. Inte heller skall förändringar av det gränsvärde för högsta tillåtna restmängd som avses i artikel 1.1 b i rådets förordning (EEG) nr 2377/90 av den 26 juni 1990 om inrättandet av ett gemenskapsförfarande för att fastställa gränsvärden för högsta tillåtna restmängder av veterinärmedicinska läkemedel i livsmedel med animaliskt ursprung anses som en ändring enligt definitionen i 2 § punkt 1.

4 § För att en mindre ändring (typ 1A) skall kunna beviljas skall innehavaren av godkännandet lämna en anmälan härom till Läkemedelsverket. Anmälan skall åtföljas av dokument som styrker att villkoren i bilaga 1 till dessa föreskrifter för den begärda ändringen är uppfyllda och en förteckning över samtliga tidigare dokument som ändrats till följd av anmälan.

Anmälan bör göras på särskild blankett som återges i de riktlinjer som utfärdats av Europeiska kommissionen⁶.

5 § För anmälan enligt 4 § gäller följande:

1. Anmälan skall endast gälla en ändring av typ 1A. Om flera ändringar av typ 1A skall göras för ett och samma godkännande skall en separat anmälan lämnas in för varje ändring av typ 1A. En sådan anmälan skall innehålla en hänvisning till den eller de övriga anmälningarna.

2. Då en ändring av typ 1A av ett godkännande för försäljning medför följdändringar av typ 1A, får dessa ändringar trots bestämmelserna i punkt 1 samlas i en anmälan. Denna anmälan skall innehålla en beskrivning av förhållandet mellan följdändringarna av typ 1A.

3. Om en ändring föranleder revidering av produktresumén, märkningen eller bipacksedeln skall detta anses vara en del av den anmälda ändringen.

Ansökingsförfarande för mindre ändringar av typ 1B

6 § För att en mindre ändring (typ 1B) skall kunna beviljas skall innehavaren av godkännandet lämna en ansökan härom till Läkemedelsverket. Ansökan skall åtföljas av dokument som styrker att villkoren i bilaga 1 till dessa föreskrifter för den begärda ändringen är uppfyllda och en förteckning över samtliga tidigare dokument som ändrats till följd av ansökan.

Ansökan bör göras på särskild blankett som återges i de riktlinjer som utfärdats av Europeiska kommissionen⁷.

7 § För ansökan enligt 6 § gäller följande:

1. Ansökan skall endast gälla en ändring av typ 1B. Om flera ändringar av typ 1B skall göras för ett och samma godkännande skall en separat ansökan lämnas in för varje ändring av typ 1B. En sådan ansökan skall innehålla en hänvisning till den eller de övriga ansökningarna.

2. Då en ändring av typ 1B av ett godkännande för försäljning medför följdändringar av typ 1A eller 1B, får dessa ändringar trots bestämmelserna i punkt 1 samlas i en ansökan av typ 1B. Denna ansökan skall innehålla en beskrivning av förhållandet mellan följdändringarna av typ 1.

3. Om en ändring föranleder revidering av produktresumén, märkningen eller bipacksedeln skall detta anses vara en del av den ansökta ändringen.

Ansökingsförfarandet för större ändringar

8 § För att en större ändring (typ 2) skall kunna beviljas skall innehavaren av godkännandet lämna in en ansökan härom till Läkemedelsverket. Till an-

⁶ Se "Notice to Applicants" Volume 2C

⁷ Se "Notice to Applicants" Volume 2C

sökan skall bifogas de relevanta uppgifter och stödjande dokument som avses i 1 § punkt 1.

Till ansökan skall även fogas

- uppgifter till stöd för den ändring som begärs,
- en förteckning över samtliga tidigare dokument som ändrats till följd av ansökan, och
- ett tillägg till eller en uppdatering av den eller de befintliga expertrapporterna/översynerna/sammanfattningarna med hänsyn till den ändring som begärs.

Ansökan bör göras på särskild blankett som återges i de riktlinjer som utfärdats av Europeiska kommissionen⁸.

9 § För ansökan enligt 8 § gäller följande:

1. Ansökan skall endast gälla en ändring av typ 2. Om flera ändringar av typ 2 skall göras för ett och samma godkännande skall en separat ansökan lämnas in för varje ändring. En sådan ansökan skall innehålla en hänvisning till den eller de övriga ansökningarna.

2. Då en ändring av typ 2 medför följdändringar, får dessa ändringar trots bestämmelserna i punkt 1 samlas i en ansökan. Denna ansökan skall innehålla en beskrivning av förhållandet mellan följdändringarna.

3. Om en ändring föranleder revidering av produktresumén, märkningen eller bipacksedeln skall detta anses vara en del av den ansökta ändringen.

10 § Vid ändring av bilagorna till förordning (EEG) nr 2377/90 skall innehavaren av godkännandet för försäljning av det veterinärmedicinska läkemedlet, inom 60 dagar efter det att ändringen offentliggjordes i *Europeiska unionens officiella tidning*, vidta de åtgärder som krävs för att ändra eller upphäva godkännandet för försäljning.

9 kap. Dispens

1 § Om det finns särskilda skäl kan Läkemedelsverket i enskilda fall meddela undantag (dispens) från bestämmelserna i dessa föreskrifter.

Undantag får dock inte medges från bestämmelser som utgör införlivande av regler i en EG-rättsakt.

Dessa föreskrifter träder i kraft den dag föreskrifterna utkommer från trycket. Samtidigt upphävs Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 1995:8) om godkännande av läkemedel för försäljning.

Läkemedelsverket

GUNNAR ALVAN

Anna Maria Åslundh-Nilsson

Förteckning över och villkor för mindre ändringar (typ 1A och 1B) av ett godkännande för försäljning enligt 8 kap. 2 § punkt 3.*Inledande anmärkningar*

Ändringarna är numrerade och undergrupperna anges med bokstäver eller siffror i ett mindre teckensnitt. Villkoren för att en ändring skall följa ett förfarande för typ 1A eller 1B beskrivs för varje underkategori och anges under varje ändring.

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

För anmälningar som innehåller certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet, och där ändringen gäller den dokumentation som lämnats som underlag för certifikatet, skall erforderlig dokumentation inlämnas till Europeiska direktoratet för Läkemedelskvalitet (EDQM). Om certifikatet revideras efter en utvärdering av ändringen måste även de godkännanden för försäljning som är knutna till detta uppdateras. Ofta kan detta göras med en typ 1A-anmälan.

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

Följande produkter skall därför anses vara biologiska läkemedel: immunologiska läkemedel och läkemedel som härrör från blod eller plasma från människor enligt definition i artikel 1.4 och 1.10 i direktiv 2001/83/EG, immunologiska veterinärmedicinska läkemedel enligt definition i artikel 1.7 i direktiv 2001/82/EG, läkemedel som omfattas av punkt 1 och 2 i bilagan till Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004⁹ samt läkemedel för avancerad terapi enligt definition i del IV i bilaga I¹⁰ till direktiv 2001/83/EG.

En ändring i tillverkningsprocessen för en icke-proteinhaltig komponent på grund av ett senare införande av ett biotekniskt steg kan göras i enlighet med bestämmelse nr 15 eller 21 (beroende på omständigheterna) för typ 1-ändringar. Denna ändring påverkar inte andra ändringar som beskrivs i den här bilagan och som är tillämpliga i detta speciella sammanhang. En proteinhaltig komponent, framställd genom en bioteknisk process som finns upptagen i punkt 1 i bilagan till förordning (EG) nr 726/2004, som tillsätts ett läkemedel, omfattas av denna förordning. Tillämplig gemenskapslagstiftning för särskilda varugrupper¹¹ skall iakttas.

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

⁹ EUT L 136, 30.4.2004, s. 1 (Celex 32004R0726)

¹⁰ Se Kommissionens direktiv 2003/63/EG om ändring av direktiv 2001/83/EG (EUT L 159, 27.6.2003, s. 46, Celex 32003L0063)

Kommissionen har i samråd med medlemsstaterna, läkemedelsmyndigheten och berörda parter utarbetat och offentliggjort en detaljerad vägledning om de dokument som skall lämnas in.¹²

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

¹¹ Livsmedel och livsmedelsingredienser i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 258/97 (EGT nr L 43, 14.2.1997, s. 1), färgämnen för användning i livsmedel som omfattas av Europaparlamentets och rådets direktiv 94/36/EG (EGT nr L 237, 10.9.1994, s. 13), livsmedelstillsatser som omfattas av rådets direktiv 88/388/EEG (EGT nr L 184, 15.7.1988, s. 61), extraktionsmedel i enlighet med rådets direktiv 88/344/EEG (EGT nr L 157, 24.6.1988, s. 28), senast ändrat genom direktiv 92/115/EEG (EGT nr L 409, 31.12.1992, s. 31) och livsmedel och livsmedelsingredienser som härrör från en bioteknisk process som har introducerats i tillverkningen/produktionen behöver inte anmälas som en ändring av villkoren för godkännandet för försäljning.

¹² Se ”Guideline on dossier requirements for Type IA and IB notifications”, Notice to Applicants, Volume 2C.

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

Ändring/villkor som skall uppfyllas	Typ
<p>Villkor:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tillfredsställande inspektion skall ha utförts under de senaste 3 åren av ett kontrollorgan i en av medlemsstaterna i EES eller i ett land som har ett avtal om ömsesidigt erkännande av god tillverkningsked (GMP) med EU. 2. Tillverkningsstället har vederbörligt tillstånd (att tillverka den läkemedelsform eller det läkemedel som berörs). 3. Läkemedlet är inte en steril produkt. 4. Det finns en valideringsplan, eller det har gjorts en validering enligt gällande protokoll av tillverkningen på det nya tillverkningsstället omfattande minst tre tillverkningsbatcher av produktionsstorlek. 5. Läkemedlet är inte ett biologiskt läkemedel. 	

8. Ändring av frisläppningsförfarande för tillverkningsbatcher och kvalitetskontroll av det färdiga läkemedlet		
a) Byte eller tillägg av anläggning för kontroll/testning av tillverkningsbatcher	Villkor: 2, 3, 4 (se nedan)	1A
b) Byte eller tillägg av ansvarig tillverkare för frisläppande av tillverkningsbatcher		
1. Undantaget kontroll/testning av tillverkningsbatcher	Villkor: 1, 2	1A
2. Inklusive kontroll/testning av tillverkningsbatcher	Villkor: 1, 2, 3, 4	1A
<p>Villkor:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Den tillverkare som är ansvarig för frisläppande av tillverkningsbatcher skall ha sitt säte inom EES. 2. Tillverkningsstället är godkänt. 3. Produkten är inte ett biologiskt läkemedel. 4. Metodöverföring från det gamla till det nya tillverkningsstället eller testlaboratoriet har slutförts. 		
9. Uteslutande av tillverkningsställe (för aktiva substanser, för intermediat eller för färdiga läkemedel, förpackningsställe, tillverkare som är ansvarig för frisläppande av tillverkningsbatcher, kontrollanläggning för tillverkningsbatcher)		1A
Villkor: Inga		
10. Mindre ändring i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen		1B

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
Villkor: 1. Medför ingen ändring av den kvalitativa eller kvantitativa föreningsprofilen och ingen ändring av de fysikal-kemiska egenskaperna. 2. Den aktiva substansen är inte en biologisk substans. 3. Syntesvägen är oförändrad, dvs. intermediaten är desamma. När det gäller växtbaserade läkemedel är det geografiska ursprunget, produktionen av den växtbaserade substansen och tillverkningsprocessen oförändrade.		
11. Ändring i satsstorlek för en aktiv substans eller intermediat		
a) Upp till ett tiofaldigande av den satsstorlek som gällde då godkännandet för försäljning utfärdades	Villkor: 1, 2, 3, 4 (se nedan)	1A
b) Minskning av satsstorlek	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5	1A
c) Mer än ett tiofaldigande av satsstorleken jämfört med den som gällde vid godkännandet	Villkor: 1, 2, 3, 4	1B
Villkor: 1. Eventuella ändringar av tillverkningsmetoder är enbart sådana som är nödvändiga på grund av den ökade satsstorleken, t.ex. användning av utrustning av en annan storlek. 2. Det skall finnas testresultat från minst två tillverkningssetter som följer specifikationerna för den föreslagna satsstorleken. 3. Den aktiva substansen är inte en biologisk substans.		
4. Ändringen berör inte processens reproducerbarhet. 5. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på problem med hållbarheten.		

12. Ändring av specifikationer för aktiv substans eller utgångsmaterial, intermediat eller reagens som används i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen		
a) Skärpning av gränsvärden i specifikationer	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	1A
	Villkor: 2, 3	1B
b) Tillägg av ny testparameter i specifikationen för:		
1. en aktiv substans	Villkor: 2, 4, 5	1B
2. utgångsmaterial/intermediat/reagens som används i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen	Villkor: 2, 4	1B

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
Villkor: 1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att se över gränsvärden för specifikationer, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. i samband med ansökan om godkännande för försäljning eller typ 2-ändring). 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen. 3. Eventuella ändringar skall ligga inom godkända gränsvärden. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt. 5. Den aktiva substansen är inte en biologisk substans.		
13. Ändring av testförfarande för aktiv substans eller utgångsmaterial, intermediat eller reagens som används i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen		
a) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	Villkor: 1, 2, 3, 5 (se nedan)	1A
b) Övriga ändringar av ett testförfarande, t.ex. utbyte eller tillägg av testförfarande	Villkor: 2, 3, 4, 5	1B
Villkor: 1. Analysmetoden skall vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonnyp eller metod). Inga nya föroreningar upptäcks. 2. Lämpliga (re-)valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer. 3. Valideringsresultat visar att det nya testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt. 5. Aktiv substans, utgångsmaterial, intermediat eller reagens är inte en biologisk substans.		
14. Ändring av tillverkaren av den aktiva substansen eller av utgångsmaterial/reagens/intermediat i tillverkningsprocessen av den aktiva substansen i de fall certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet saknas		
a) Ändring av tillverkningsställe för redan godkänd tillverkare (byte eller tillägg)	Villkor: 1, 2, 4 (se nedan)	1B
b) Ny tillverkare (byte eller tillägg)	Villkor: 1, 2, 3, 4	1B

Ändring/villkor som skall uppfyllas	Typ
<p>Villkor:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Specifikationer (t.ex. kontroller under tillverkningsprocessen och analysmetoder för alla material), framställningsmetod (t.ex. satsstorlek) och detaljerad syntesväg är identiska med dem som redan är godkända. 2. Om material av humant eller animaliskt ursprung används i tillverkningsprocessen använder inte tillverkaren någon ny leverantör för vilken utredning krävs angående virussäkerhet eller uppfyllande av aktuell utgåva av <i>Vägledning om minimering av risken för överföring via medicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur</i>. 3. Tillverkaren av den nuvarande eller nya aktiva substansen använder inte en drug master file. 4. Ändringen gäller inte ett läkemedel med en biologisk aktiv substans. 	
<p>15. Inlämning av nytt eller uppdaterat certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet för aktiv substans eller utgångsmaterial/ reagens/intermediat som används vid tillverkningen av den aktiva substansen</p>	
<p>a) Från en redan godkänd tillverkare</p>	<p>Villkor: 1, 2, 4 (se nedan) 1A</p>
<p>b) Från en ny tillverkare (byte eller tillägg)</p>	
<p>1. Steril substans</p>	<p>Villkor: 1, 2, 3, 4 1B</p>
<p>2. Övriga substanser</p>	<p>Villkor: 1, 2, 3, 4 1A</p>
<p>c) Substans i veterinärmedicinskt läkemedel avsett för djurarter djurslag som är mottagliga för TSE</p>	<p>Villkor: 1, 2, 3, 4 1B</p>
<p>Villkor:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Specifikationerna vid frisläppande av det färdiga läkemedlet och under hållbarhetstiden är oförändrade. 2. Oförändrade tilläggspecifikationer (till Europafarmakopén) avseende föroreningar och produktspecifika krav (t.ex. partikelstorleksprofiler, polymorf form), om detta är tillämpligt. 3. Den aktiva substansen kommer att analyseras omedelbart innan den tas i bruk om inte någon tid för reanalys har angetts i certifikatet angående Europafarmakopéns tillämplighet eller informationsunderlag som stöder en viss tidpunkt för reanalys har lämnats. 4. Tillverkningsprocessen för den aktiva substansen eller utgångsmaterial/reagens/intermediat innebär inte användning av material av humant eller animaliskt ursprung som kräver utredning om virussäkerhet. 	

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
16. Inlämning av nytt eller uppdaterat TSE-certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet för aktiv substans eller utgångsmaterial/reagens/intermediat som används vid tillverkning av en redan godkänd aktiv substans och tillverkningsprocess		
a) Substans i veterinärmedicinskt läkemedel avsett för djurslag som är mottagliga för TSE	Villkor: Inga	1B
b) Övriga substanser	Villkor: Inga	1A
17. Ändring av:		
a) den tid efter vilken en reanalys av den aktiva substansen skall genomföras	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	1B
b) lagringsföreskrifter för den aktiva substansen	Villkor: 1, 2	1B
Villkor: 1. Stabilitetsundersökningar har gjorts i enlighet med tidigare godkänt protokoll. Undersökningarna skall visa att godkända tillämpliga specifikationer fortfarande uppfylls. 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på problem med hållbarheten. 3. Den aktiva substansen är inte en biologisk substans.		
18. Utbyte av ett hjälpämne mot ett jämförbart hjälpämne		1B
Villkor: 1. Hjälpämnet har samma funktionsegenskaper. 2. Den nya produktens frisättningsprofil, fastställd på grundval av minst två tillverkningssatser av pilotstorlek, är jämförbar med den tidigare profilen (inga väsentliga skillnader beträffande jämförbarheten, se <i>Note for Guidance on Bioavailability and Bioequivalence</i> , bilaga II. Principerna i denna vägledning för humanläkemedel skall, då detta är tillämpligt, även beaktas beträffande veterinärmedicinska produkter). Beträffande växtbaserade läkemedel för vilka testning av frisättningsmönster inte är genomförbar är sönderfallstiden för den nya produkten jämförbar med den för den tidigare produkten. 3. Eventuella nya hjälpämnen medför inte användning av material av humant eller animaliskt ursprung för vilka utredning om virus-säkerhet erfordras. För hjälpämnen i en veterinärmedicinsk produkt avsedd för djurslag som är mottagliga för TSE har en riskbedömning gjorts av behörig myndighet. 4. Ändringen gäller inte ett läkemedel som innehåller en biologisk aktiv substans.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
<p>5. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst två tillverkningsstanser av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders tillfredsställande hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om testresultaten ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).</p>		
19. Ändring av specifikationer för ett hjälpämne		
a) Skärpning av gränsvärden i specifikationer	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	1A
	Villkor: 2, 3	1B
b) Tillägg av ny testparameter	Villkor: 2, 4, 5	1B
<p>Villkor:</p> <ol style="list-style-type: none"> Ändringen är inte en följd av ett åtagande gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ 2-ändring). Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen. Eventuella ändringar skall ligga inom godkända gränsvärden. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt. Ändringen gäller inte adjuvans för vacciner eller biologiska hjälpämnen. 		
20. Ändring av testförfarande för hjälpämne		
a) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	Villkor: 1, 2, 3, 5 (se nedan)	1A
b) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande för ett biologiskt hjälpämne	Villkor: 1, 2, 3	1B
c) Övriga ändringar av ett testförfarande, t.ex. att ett godkänt förfarande ersätts med ett nytt testförfarande	Villkor: 2, 3, 4, 5	1B
<p>Villkor:</p> <ol style="list-style-type: none"> Analysmetoden skall vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonntyp eller metod). Inga nya föroreningar upptäcks. Lämpliga (re-)valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer. Valideringsresultat visar att det nya testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående. 		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.		
5. Substansen är inte ett biologiskt hjälpämne.		
21. Inlämning av nytt eller uppdaterat certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet för hjälpämne		
a) Från en redan godkänd tillverkare	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	1A
b) Från en ny tillverkare (byte eller tillägg)		
1. Steril substans	Villkor: 1, 2, 3	1B
2. Övriga substanser	Villkor: 1, 2, 3	1A
c) Substans i veterinärmedicinskt läkemedel avsett för djurslag som är mottagliga för TSE	Villkor: 1, 2, 3	1B
Villkor: 1. Specifikationerna vid frisläppande av det färdiga läkemedlet och under hållbarhetstiden är oförändrade. 2. Oförändrade tilläggs-specifikationer (till Europafarmakopén) avseende föroreningar och produktspecifika krav (t.ex. partikelstorleksprofiler, polymorf form), om detta är tillämpligt. 3. Tillverkningsprocessen för hjälpämnet innebär inte användning av material av humant eller animaliskt ursprung som kräver utredning om virussäkerhet.		
22. Inlämning av nytt eller uppdaterat TSE-certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet för hjälpämne		
a) Från en redan godkänd eller en ny tillverkare (byte eller tillägg)	Villkor: Inga	1A
b) Hjälpämne i veterinärmedicinskt läkemedel avsett för djurslag som är mottagliga för TSE		1B
23. Ändring av ursprunget för hjälpämne eller reagens från ett material med TSE-risk till ett vegetabiliskt eller syntetiskt material		
a) Hjälpämne eller reagens som används vid tillverkningen av en biologisk aktiv substans eller ett färdigt läkemedel innehållande en biologisk aktiv substans.	Villkor: (se nedan)	1B
b) Övriga fall	Villkor: (se nedan)	1A
Villkor: Specifikationerna rörande frisläppandet av hjälpämnet och det färdiga läkemedlet samt under hållbarhetstiden är oförändrade.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
24. Ändring av syntes eller återvinning av hjälpämne som inte ingår i någon farmakopé (och som beskrivs i dokumentationen)		1B
Villkor: 1. Specifikationerna påverkas inte negativt. Den kvalitativa och kvantitativa föroreningsprofilen och de fysikal-kemiska egenskaperna är desamma. 2. Hjälpämnet är inte en biologisk substans.		
25. Ändring för att följa Europafarmakopén eller nationell farmakopé i en medlemsstat		
a) Ändring av specifikationer för substans som tidigare inte omfattats av Europafarmakopén för att de skall följa denna eller en medlemsstats nationella farmakopé		
1. Aktiv substans	Villkor: 1, 2 (se nedan)	1B
2. Hjälpämne	Villkor: 1, 2	1B
b) Ändring som görs för att följa en uppdatering av relevant monografi från Europafarmakopén eller en medlemsstats nationella farmakopé		
1. Aktiv substans	Villkor: 1, 2	1A
2. Hjälpämne	Villkor: 1, 2	1A
Villkor: 1. Ändringen görs uteslutande för att följa farmakopén. 2. Oförändrade specifikationer (förutom de som rör farmakopén) för produktspecifika egenskaper (t.ex. partikelstorleksprofiler, polymorf form), om detta är tillämpligt.		
26. Ändring av specifikationer för förpackningsmaterial i kontakt med det färdiga läkemedlet		
a) Skärpning av gränsvärden för specifikationer	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	1A
	Villkor: 2, 3	
b) Tillägg av ny testparameter	Villkor: 2, 4	1B
Villkor: 1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att granska specifikationsgränser, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ 2-ändring). 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen. 3. Eventuella ändringar skall ligga inom godkända gränsvärden. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
27. Ändring av testförfarande för förpackningsmaterial i kontakt med det färdiga läkemedlet		
a) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	1A
b) Övriga ändringar av ett testförfarande, t.ex. utbyte eller tillägg av testförfarande	Villkor: 2, 3, 4	1B
Villkor: 1. Analysmetoden skall vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonnstyp eller metod). 2. Lämpliga (re-)valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer. 3. Valideringsresultat visar att det nya testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.		
28. Ändring av någon del av det (primära) förpackningsmaterial som inte kommer i kontakt med det färdiga läkemedlet (t.ex. färgen på en flip off-förslutning, färgkodade ringar på ampuller, ändring av nålskydd (byte av plastmaterial))		1A
Villkor: Ändringen avser inte en väsentlig del av det förpackningsmaterial som påverkar det färdiga läkemedlets administrering, användning, säkerhet eller hållbarhet.		
29. Ändring av kvalitativ och/eller kvantitativ materialsammansättning av primärförpackningen		
a) Halvfasta eller flytande läkemedelsformer	Villkor: 1, 2, 3, 4 (se nedan)	1B
b) Alla övriga läkemedelsformer	Villkor: 1, 2, 3, 4	1A
	Villkor: 1, 3, 4	1B
Villkor: 1. Läkemedlet är inte en biologisk eller steril produkt. 2. Ändringen avser endast samma förpackningstyp och material (t.ex. byte från en blisterförpackning till en annan). 3. Det föreslagna förpackningsmaterialet måste, beträffande relevanta egenskaper, vara minst likvärdigt med det tidigare.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
4. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst två tillverkningsstanser av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras och att berörda myndigheter omedelbart kommer att informeras om testresultaten ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).		
30. Ändring (byte, tillägg eller borttagande) av leverantör av förpackningskomponenter eller hjälpmedel (om dessa nämns i dokumentationen), med undantag av spacer för inhalation via dosaerosol		
a) Borttagande av leverantör	Villkor: 1 (se nedan)	1A
b) Byte eller tillägg av leverantör	Villkor: 1, 2, 3, 4	1B
Villkor: 1. Inga förpackningskomponenter eller hjälpmedel tas bort. 2. Den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen av förpackningskomponenter och hjälpmedel förblir densamma. 3. Specifikationerna och kvalitetskontrollmetoden är minst likvärdiga med de tidigare. 4. I förekommande fall är steriliseringsmetod och steriliseringsförhållanden oförändrade.		
31. Ändring av de processkontroller eller gränsvärden som tillämpas under tillverkningen av produkten		
a) Skärpning av de gränsvärden som gäller för tillverkningsprocesserna) Skärpning av de gränsvärden som gäller för tillverkningsprocessen	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	1A
	Villkor: 2, 3	1B
b) Tillägg av nya tester och gränsvärden	Villkor: 2, 4	1B
Villkor: 1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ 2-ändring). 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på problem med hållbarheten. 3. Eventuella ändringar skall ligga inom gällande godkännandegränser. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.		
32. Ändring av tillverkningsstansens storlek för det färdiga läkemedlet		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
a) Upp till ett tiofaldigande av den satsstorlek som gällde då godkännandet för försäljning utfärdades (se nedan)	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5	1A
b) Minskning till en storlek som är upp till tio gånger mindre	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5, 6	1A
c) Övriga storleksförändringar	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1B
<p>Villkor:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ändringen påverkar inte tillverkningsprocessens förmåga att framställa läkemedlet på ett reproducerbart sätt. 2. Ändringen avser enbart läkemedelsformer av standardtyp för oralt intag med omedelbar frisättning och icke-sterila flytande läkemedelsformer. 3. Eventuella ändringar av tillverkningsmetod eller processkontroller är enbart sådana som varit nödvändiga på grund av förändringar av satsstorleken, t.ex. användning av utrustning av annan storlek. 4. Det finns en valideringsplan eller det har gjorts en validering av tillverkningen, enligt gällande protokoll, omfattande minst tre tillverkningssatser av den föreslagna nya storleken i enlighet med tillämpliga riktlinjer. 5. Ändringen gäller inte ett läkemedel som innehåller en biologisk aktiv substans. 6. Ändringen får inte vara ett resultat av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på stabilitetsproblem. 7. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst en tillverkningssats av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras och att berörda myndigheter omedelbart kommer att informeras om testresultaten ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder). 		
33. Mindre ändring i tillverkningen av det färdiga läkemedlet		1B
<p>Villkor:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Den generella tillverkningsprincipen är oförändrad. 2. Den nya processen skall ge en produkt som beträffande kvalitet, säkerhet och verkan i alla avseenden är identisk med den tidigare. 3. Läkemedlet innehåller inte någon biologisk aktiv substans. 4. Om steriliseringsprocessen har ändrats, gäller ändringen enbart till en standardcykel enligt farmakopén. 		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
5. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst en tillverkningssats av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras och att berörda myndigheter omedelbart kommer att informeras om testresultaten ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).		
34. Ändring av det system för färg- eller smakämnen som används i det färdiga läkemedlet		
a) Minskning eller borttagning av ett eller flera:		
1. färgämnen	Villkor: 1, 2, 3, 4, 7 (se nedan)	1A
2. smakämnen	Villkor: 1, 2, 3, 4, 7	1A
b) Ökning, tillägg eller utbyte av ett eller flera:		
1. färgämnen	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1B
2. smakämnen	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1B
Villkor:		
<p>1. Ingen ändring av läkemedelsformens funktionella egenskaper, t.ex. sönderfallstid eller frisättningsprofil.</p> <p>2. Eventuella mindre justeringar av sammansättningen för att den totala vikten skall förbli oförändrad skall göras med användning av ett hjälpämne som redan utgör en huvudkomponent i sammansättningen av den färdiga produkten.</p> <p>3. Specifikationerna för det färdiga läkemedlet har endast uppdaterats beträffande utseende/ lukt/smak, och om så är tillämpligt, genom att ta bort eller lägga till ett identifikationstest.</p> <p>4. Stabilitetsundersökningar (långsiktiga och accelererade) enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders tillfredsställande hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om testresultaten ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder). Dessutom skall stabiliteten vid ljusexponering testas i de fall där detta är tillämpligt.</p> <p>5. Eventuella nya komponenter skall följa tillämpliga direktiv (t.ex. direktiv 78/25/EEG [EGT L 229, 15.8.1978, s. 63] med senare ändringar för färgämnen och direktiv 88/388/EEG för smakämnen).</p>		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
<p>6. Eventuella nya komponenter innehåller inte material av humant eller animaliskt ursprung som kräver utredning angående virussäkerhet eller uppfyllande av aktuell utgåva av <i>Vägledning om minimering av risken för överföring via medicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur.</i></p> <p>7. Biologiska veterinärmedicinska läkemedel för oral användning, för vilka färg- eller smakämnet är av betydelse för upptaget hos det djurslag som medlet är avsett för, är undantagna.</p>		
35. Ändrad drageringsvikt för tabletter eller ändrad vikt för kapselhöljen		
a) Orala läkemedelsformer med omedelbar frisättning	Villkor: 1, 3, 4 (se nedan)	1A
b) Magsaftresistenta läkemedelsformer och läkemedel med modifierad eller förlängd frisättning	Villkor: 1, 2, 3, 4	1B
<p>Villkor:</p> <p>1. Den nya produktens frisättningsprofil, fastställd utifrån minst två tillverkningssatser av pilotstorlek, är jämförbar med den tidigare produktprofilen. Beträffande växtbaserade läkemedel för vilka testning av frisättningsmönster inte är genomförbar är sönderfallstiden för den nya produkten jämförbar med den för den tidigare produkten.</p> <p>2. Dragering är inte en avgörande faktor för frisättningsmekanismen.</p> <p>3. Specifikationerna för det färdiga läkemedlet har, i förekommande fall, endast uppdaterats beträffande vikt och dimensioner.</p> <p>4. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders tillfredsställande hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om testresultaten ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).</p>		
36. Ändring av behållarens utseende eller förslutningssystem		
a) Sterila läkemedelsformer och biologiska läkemedel	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	1B
b) Övriga läkemedelsformer	Villkor: 1, 2, 3	1A

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
<p>Villkor:</p> <p>1. Ingen ändring av behållarens kvalitativa eller kvantitativa sammansättning.</p> <p>2. Ändringen avser inte en väsentlig del av förpackningsmaterialet som påverkar det färdiga läkemedlets administrering, användning, säkerhet eller hållbarhet.</p> <p>3. Beträffande ändring av det fria utrymmet i behållaren eller proportionen mellan yta och volym har stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer påbörjats på minst två tillverkningssatser av pilotstorlek (tre för biologiska läkemedel) eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders hållbarhetsdata (sex månader för biologiska läkemedel). Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras och att berörda myndigheter omedelbart kommer att informeras om testresultaten ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).</p>		
37. Ändring av specifikationer för det färdiga läkemedlet		
a) Skärpning av gränsvärden för specifikationer	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	1A
	Villkor: 2, 3	1B
b) Tillägg av ny testparameter	Villkor: 2, 4, 5	1B
<p>Villkor:</p> <p>1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att granska gränsvärden för specifikationer, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ 2-ändring).</p> <p>2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen.</p> <p>3. Eventuella ändringar skall ligga inom godkända gränsvärden.</p> <p>4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.</p> <p>5. Testförfarandet avser inte en biologisk aktiv substans eller ett biologiskt hjälpämne i läkemedlet.</p>		
38. Ändring av testförfarande för det färdiga läkemedlet		
a) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5 (se nedan)	1A
b) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande för en biologisk aktiv substans eller biologiskt hjälpämne	Villkor: 1, 2, 3, 4	1B
c) Övriga ändringar av ett testförfarande, t.ex. utbyte eller tillägg av testförfarande	Villkor: 2, 3, 4, 5	1B

Ändring/villkor som skall uppfyllas	Typ
<p>Villkor:</p> <ol style="list-style-type: none"> Analysmetoden skall vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonntyp eller metod). Lämpliga (re-)valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer. Valideringsresultat visar att det nya testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt. Testförfarandet avser inte en biologisk aktiv substans eller ett biologiskt hjälpämne i läkemedlet. 	
<p>39. Ändring eller tillägg av prägling som avtryck, relief eller annan märkning på tabletter (med undantag av brytskåra) eller av präglingen på kapslar, inbegripet utbyte eller tillsats av bläck för produktmärkning</p>	1A
<p>Villkor:</p> <ol style="list-style-type: none"> Specifikationer vid frisläppande och under hållbarhetstiden för produkten har inte ändrats. Frisläppandet av det färdiga läkemedlet och hållbarhetsspecifikationerna har inte ändrats (förutom rörande utseende). Nya bläcksorter för märkning måste följa tillämplig läkemedelslagstiftning. 	
<p>40. Ändring av dimensioner på tabletter, kapslar, suppositorier och vagitorier utan förändringar av kvalitativ eller kvantitativ sammansättning och genomsnittlig vikt</p>	
<p>a) Magsaftresistenta läkemedel, läkemedel med modifierad eller förlängd frisättning samt tabletter med skåra</p>	<p>Villkor: 1, 2 (se nedan)</p> <p>1B</p>
<p>b) Övriga tabletter, kapslar, suppositorier och vagitorier</p>	<p>Villkor: 1, 2</p> <p>1A</p>
<p>Villkor:</p> <ol style="list-style-type: none"> Frisättningsprofilen för den förändrade produkten är jämförbar med den tidigare profilen. Beträffande växtbaserade läkemedel för vilka testning av frisättningsmönster inte är genomförbar är sönderfallstiden för den nya produkten jämförbar med den för den tidigare produkten. Specifikationer vid frisläppande och under hållbarhetstiden för produkten har inte ändrats (med undantag av dimensionerna). 	
<p>41. Ändring av förpackningsstorlek för det färdiga läkemedlet</p>	
<p>a) Ändring av antalet enheter (t.ex. tabletter eller ampuller) per förpackning</p>	

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
1. Ändring som ligger inom ramen för tidigare godkända förpackningsstorlekar	Villkor: 1, 2 (se nedan)	1A
2. Ändring som ligger utanför ramen för tidigare godkända förpackningsstorlekar	Villkor: 1, 2	1B
b) Ändring av fyllnadsvikt/fyllnadsvolym för icke-parentala flerdosprodukter	Villkor: 1, 2	1B
Villkor:		
1. Nya förpackningsstorlekar skall följa de anvisningar om dosering och behandlingstid som godkänts i produktresumén (SPC).		
2. Materialet i primärförpackningen är oförändrat.		
42. Ändring av:		
a) Hållbarhet för den färdiga produkten		
1. I obruten förpackning	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	1B
2. Efter öppnande	Villkor: 1, 2	1B
3. Efter spädning eller blandning	Villkor: 1, 2	1B
b) Lagringsförhållanden för den färdiga eller spädda/blandade produkten	Villkor: 1, 2, 4	1B
Villkor:		
1. Stabilitetsundersökningar har gjorts i enlighet med tidigare godkänt protokoll. Undersökningarna skall visa att godkända tillämpliga specifikationer fortfarande uppfylls.		
2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på problem med hållbarheten.		
3. Hållbarhetstiden överstiger inte fem år.		
4. Produkten är inte ett biologiskt läkemedel.		
43. Tillsats, utbyte eller borttagande av doserings- eller administreringshjälpmedel som inte utgör del av primärförpackningen (spacerhjälpmedel för inhalation via dosaerosol undantas)		
a) Humanläkemedel		
1. Tillsats eller utbyte	Villkor: 1, 2 (se nedan)	1A
2. Borttagande	Villkor: 3	1B
b) Veterinärmedicinska läkemedel	Villkor: 1, 2	1B

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
Villkor: 1. Det föreslagna doseringshjälpmedlet skall ge erforderlig dos av läkemedlet med korrekt noggrannhet, i enlighet med godkänd doseringsanvisning, och uppgifter som styrker detta skall finnas tillgängliga. 2. Det nya hjälpmedlet fungerar tillsammans med läkemedlet. 3. Läkemedlet kan fortfarande administreras med korrekt noggrannhet.		
44. Ändring av specifikation för doserings- eller administreringshjälpmedel för veterinärmedicinska läkemedel		
a) Skärpning av gränsvärden för specifikationer	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	1A
	Villkor: 2, 3	1B
b) Tillägg av ny testparameter	Villkor: 2, 4	1B
Villkor: 1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att granska gränsvärden för specifikationer, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ 2-ändring). 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen. 3. Eventuella ändringar skall ligga inom godkända gränsvärden. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.		
45. Ändring av testförfarande för doserings- eller administreringshjälpmedel för veterinärmedicinska läkemedel		
a) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	1A
b) Övriga ändringar av testförfarandet, t.ex. att ett godkänt testförfarande byts ut mot ett nytt förfarande	Villkor: 2, 3, 4	1B

Ändring/villkor som skall uppfyllas	Typ
<p>Villkor:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Det nya eller uppdaterade förfarandet är minst likvärdigt med det tidigare testförfarandet. 2. Lämpliga (re-)valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer. 3. Valideringsresultat visar att det nya testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt. 	
<p>46. Ändring av produktresumé för ett läkemedel, som i allt väsentligt överensstämmer med ett annat läkemedel, till följd av ett kommissionsbeslut om hänskjutning av ett ursprungligt läkemedel i enlighet med artikel 30 i direktiv 2001/83/EG eller artikel 34 i direktiv 2001/ 82/EG</p>	1B
<p>Villkor:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De berörda avsnitten i den föreslagna produktresumén motsvarar exakt texten i bilagan till kommissionens beslut om hänskjutningsförfarande för det ursprungliga läkemedlet. 2. Ansökan lämnas inom 90 dagar efter offentliggörande av kommissionens beslut. 	

Ändringar av ett godkännande för försäljning vilka kräver en ansökan om utvidgat godkännande i enlighet med 8 kap. 2 § punkt 1

Nedanstående ändringar kommer att räknas till den kategori som kräver ansökan om utvidgat godkännande i enlighet med 8 kap. 2 § punkt 1.

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

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

Ändringar som kräver ansökan om utvidgat godkännande

1. Ändringar avseende aktiv substans/aktiva substanser

i) Ersättning av den eller de aktiva substanserna med ett annat salt/esterkomplex/derivat (med samma terapeutiska komponent) vars verkan och säkerhet inte väsentligen skiljer sig från den ersatta substansen. ii) Ersättning med en annan isomer eller blandning av isomerer, eller att en blandning ersätts med en isolerad isomer (t.ex. att en racemat ersätts med en enda enantiomer), vars verkan och säkerhet inte väsentligen skiljer sig från den ersatta komponenten. iii) Ersättning av en biologisk substans eller bioteknologisk produkt med en substans eller produkt med en något annorlunda molekylstruktur. Modifiering av den vektor som används för att producera antigenen/utgångsmaterialet, inklusive en ny mastercellbank från annan källa, med en verkningsgrad och säkerhet som inte väsentligen skiljer sig från den som modifierats. iv) Ny ligand eller kopplingsmekanism för ett radioaktivt läkemedel. v) Ändring av extraktionsmedel eller andel växtdrog i växtpreparat där verkningsgraden och säkerheten efter ändringen inte uppvisar några väsentliga skillnader.

2. Ändringar avseende styrka, läkemedelsform och administreringsväg

- i) Ändring av biotillgänglighet.
- ii) Ändring av farmakokinetik, dvs. ändring av frisättningshastighet.
- iii) Ändring eller tillägg av ny styrka.
- iv) Ändring eller tillägg av ny läkemedelsform.
- v) Ändring eller tillägg av ny administreringsväg.¹³

3. Övriga ändringar som särskilt avser veterinärmedicinska läkemedel avsedda för livsmedelsproducerande djur

Ändring eller tillägg av djurslag som medlet är avsett för.

¹³ När det gäller parenteral administrering är det nödvändigt att skilja mellan intraarteriell, intravenös, intramuskulär, subkutan och övriga administreringsvägar. Beträffande administrering av vaccin till fjäderfä anses respiratoriska, orala och okulära administreringsvägar vara likvärdiga.