

# REGLUGERÐ

## um markaðsleyfi sérlyfja, merkingar þeirra og fylgiseðla.

### I. KAFLI

#### Almenn ákvæði.

##### 1. gr.

##### *Gildissvið og skilgreiningar.*

Reglugerð þessi gildir um markaðsleyfi fyrir sérlyf, merkingar þeirra og fylgiseðla. Ákvæði 21.-42. gr., um merkingar og fylgiseðla skulu eftir því sem við á einnig ná til annarra lyfja.

Þar sem við á skal markaðsleyfishafi styðjast við viðurkennd heiti lyfjaforma, íkomuleiða o.s.frv. samkvæmt nýjustu útgáfu hverju sinni af Pharmed, Standard Terms, sem gefin er út af Evrópsku lyfjaskrárnefndinni (EDQM).

Í reglugerð þessari merkir:

1. *Sérlyf*: Öll lyf, tilbúin eða sem næst tilbúin, sem veitt hefur verið markaðsleyfi fyrir, undir sérstöku heiti og í sérstökum umbúðum framleiðanda (markaðsleyfishafa).
2. *Lyf*: Hvers kyns efni eða efnasamsetningar sem:
  - a. sögð eru búa yfir eiginleikum sem koma að gagni við meðferð sjúkdóma hjá mönnum eða dýrum eða við forvarnir gegn sjúkdómum eða,
  - b. nota má fyrir menn eða dýr eða gefa þeim, annaðhvort í því skyni að endurheimta, lagfæra eða breyta lífeðlisfræðilegri starfsemi fyrir tilstilli líflyfjafræðilegrar eða ónæmisfræðilegrar verkunar eða verkunar á efnaskipti eða til þess að staðfesta sjúkdómsgreiningu.
3. *Efni*: Hvers konar efni, óháð uppruna, úr: mönnum, til dæmis blóði og efni unnin úr blóði, dýrum, til dæmis örverur, dýr, líffærahlutar, seyti, eiturefni, seyði, efni unnin úr blóði o.fl., jurtum, til dæmis örverur, plöntur, plöntuhlutar, seyti, seyði o.fl., eða öðrum efnum, til dæmis frumefni, efni úr náttúrunni og efni sem mynduð eru með efnabreytingum eða samtengingu.
4. *Forskriftarlyf lækna* (e. *magistral formula*): Öll lyf sem framleidd eru í lyfjabúð samkvæmt forskrift lækna á lyfseðli fyrir einstaka sjúklinga.
5. *Stöðluð forskriftarlyf* (e. *officinal formula*): Öll lyf sem framleidd eru í lyfjabúð eða lyfjagerð, samkvæmt forskrift er Lyfjastofnun staðfestir, og afgreidd eru í lyfjabúðum. Lyfjagerð er framleiðslustaður lyfja þar sem lyf eru framleidd í samræmi við góða framleiðsluhætti í lyfjagerð (e. *Good Manufacturing Practice*) og sem hefur fengið framleiðsluleyfi samkvæmt ákvæðum lyfjalaga.
6. *Frumlyf*: Lyf sem hlotið hefur viðurkenningu Lyfjastofnunar og öðlast markaðsleyfi skv. 2. gr., á grundvelli umsóknar samkvæmt 12. og 13. gr. þessarar reglugerðar.
7. *Aukaverkun*: Viðbrögð við lyfi sem eru skaðleg og ótilætluð.
8. *Samheitalyf*: Lyf sem hefur sömu magnbundnu og þáttbundnu samsetningu (e. *quantitative and qualitative composition*) virkra efna og frumlyfið og sama lyfjaform og það og sýnt skal hafa verið fram á það með viðeigandi rannsóknum á aðgangi að það sé jafngilt frumlyfinu. Mismunandi sölt, estrar, etrar, myndbrigði, blöndur myndbrigða, efnaflókar eða afleiður virks efnis teljast sama virka efnið svo fremi ekki sé verulegur munur á eiginleikum þeirra að því er varðar öryggi og/eða verkun.
9. *Smáskammtalyf*: Hvers kyns lyf sem unnið er úr efnum sem kölluð eru smáskammtalyfjastofnar í samræmi við þá aðferð í framleiðslu smáskammtalyfja sem lýst er í Evrópsku lyfjaskránni eða, ef ekki þar, í gildandi lyfjaskrá í aðildarríkjunum. Í smáskammtalyfjum geta verið margir efnisþættir.
10. *Ónæmislyf*: Öll lyf sem eru bóluefni, eitur, sermi eða efni sem valda ofnæmi.
  - a. Orðin "bóluefni, eiturefni og sermi" skulu meðal annars fela í sér:
    - i. Efni sem valda virku ónæmi, til dæmis kólerubóluefni, berklabóluefni, mænusóttarbóluefni og kúabólubóluefni.
    - ii. Efni til að greina ónæmi, þ.m.t. túberkúlín og túberkúlínpróf, eiturefni notuð við Schicks- og Dicksprófanir og brúsellín.
    - iii. Efni sem valda aðfengnu ónæmi, til dæmis barnaveikimóteitur, glóbúlín gegn bólusótt og globulín gegn eitlafrumum.
  - b. "Lyf sem valda ofnæmi": Lyf sem ætlað er að greina eða kalla fram sérstaka, áunna breytingu á ónæmisviðbrögðum við ofnæmisvaka.

11. *Ónæmislyf fyrir dýr*: Dýralyf sem gefið er dýrum í því skyni að framkalla virkt eða aðfengið ónæmi eða greina ónæmi.
12. *Geislavirkt lyf*: Öll fullbúin lyf sem innihalda eina eða fleiri geislavirkar kjarnategundir (geislavirkar samsætur) í lækningaskyni.
13. *Geislageit*: Kerfi með fasta geislavirka kjarnategund sem móðurefni sem gefur af sér dótturefni, geislavirka kjarnategund, sem er skolað út eða hún fjarlægð á annan hátt og notuð í geislavirkt lyf.
14. *Samstæða*: Öll lyfjaform sem í á að blanda eða sameina geislavirkum kjarnategundum eða lyfi svo úr verði fullbúið, geislavirkt lyf og er það yfirleitt gert áður en lyfjagjöf fer fram.
15. *Forefni geislavirkra kjarnategunda*: Allar geislavirkar kjarnategundir sem eru notaðar til að geisla merkja annað efni áður en það er gefið.
16. *Lyf úr mannsblóði eða blóðvökva*: Lyf úr blóðþáttum sem eru fjöldaframleidd hjá opinberum fyrirtækjum eða einkafyrirtækjum en til þessara lyfja teljast meðal annars albúmín, blóðstorkuþættir og ónæmisglóbúlín úr mönnum.
17. *Forblanda fyrir lyfjablandað fóður*: Öll dýralyf sem eru búin til fyrirfram í því skyni að framleiða síðan lyfjablandað fóður.
18. *Lyfjablandað fóður*: Allar blöndur dýralyfs eða -lyfja og einnar eða fleiri tegunda fóðurs sem eru tilbúnar til markaðssetningar og ætlaðar dýrum, án frekari vinnslu, sakir lækninga- eða fyrirbyggjandi eiginleika eða annarra lyfjaeiginleika sem um getur í 1. lið.
19. *Umboðsmaður markaðsleyfishafa*: Fulltrúi sem markaðsleyfishafinn tilnefnir í viðkomandi aðildarríki.
20. *Áhætta sem tengist notkun lyfsins*:
  - a. Hvers kyns áhætta sem tengist gæðum, öryggi eða verkun lyfsins með tilliti til heilsu sjúklinga eða lýðheilsu.
  - b. Hvers kyns hættu á óæskilegum áhrifum á umhverfið.
21. *Samband ávinnings og áhættu*: Mat á sambandinu milli jákvæðra áhrifa lyfsins og áhættunnar eins og hún er skilgreind í 19. tölul. a.
22. *Biðtími til afurðarnýtingar*: Tíminn sem líða þarf frá því að dýralyfið var síðast gefið dýrum, við venjuleg notkunarskilyrði, og þar til framleiða má matvæli úr þessum dýrum, í því skyni að vernda lýðheilsu með því að tryggja að matvælin innihaldi ekki lyfjaleifar umfram tilskilið hámarksgildi leifa fyrir virk efni sem mælt er fyrir um samkvæmt reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 37/2010.
23. *Leiðbeiningar framkvæmdastjórnar Evrópusambandsins til umsækjanda* (e. *Notice to Applicants*): Ítarlegar leiðbeiningar ESB til umsækjanda um markaðsleyfi lyfs sem í gildi er hverju sinni.
24. *Lyfjastofnun Evrópu (EMA)*: Lyfjastofnun Evrópu sem stofnuð var með reglugerð (EB) nr. 726/2004.
25. *Áhættustjórnunarkerfi*: Röð verkþátta og aðgerða á sviði lyfjagátar þar sem markmiðið er að skilgreina, lýsa, koma í veg fyrir eða draga úr áhættu í tengslum við tiltekið lyf, þ.m.t. að meta skilvirkni þessara verkþátta og aðgerða.
26. *Áætlun um áhættustjórnun*: Nákvæm lýsing á áhættustjórnunarkerfinu.
27. *Lyfjagátarkerfi*: Kerfi sem markaðsleyfishafi og aðildarríki nota til að leysa af hendi verkefni og ábyrgðarstörf, sem eru tilgreind í X. kafla, og sem er til þess gert að fylgjast með öryggi lyfja með markaðsleyfi og greina allar breytingar á sambandinu milli áhættu og ávinnings í þeirra tilviki.
28. *Grunnskjal lyfjagátarkerfis*: Nákvæm lýsing á lyfjagátarkerfinu, sem markaðsleyfishafinn notar, með tilliti til eins eða fleiri lyfja með markaðsleyfi.
29. *Virk efni*: Hvers konar efni eða blöndur sem eru ætlaðar til nota við framleiðslu á lyfi og sem verða, ef þau eru notuð í framleiðslu lyfsins, að virku efni í því lyfi sem er ætlað að endurheimta, lagfæra eða breyta lifeðlisfræðilegri starfsemi fyrir tilstilli lyfjafræðilegrar eða ónæmisfræðilegrar verkunar eða verkunar á efnaskipti eða til þess að staðfesta sjúkdómsgreiningu.
30. *Hjálparefni*: Sérhver hluti lyfs annar en virka efnið og umbúðaeefnið.
31. *Fölsuð lyf*: Sérhvert lyf með rangar upplýsingar um:
  - a. auðkenni lyfsins, þ.m.t. pakkningu og merkingu þess, heiti eða samsetningu varðandi innihaldsefni, svo sem hjálparefni og styrkleika þessara innihaldsefna,
  - b. uppruna þess, þ.m.t. framleiðanda, framleiðsluland, upprunaland eða markaðsleyfishafa þess eða
  - c. sögu þess, þ.m.t. skrár og gögn varðandi dreifileiðina sem er notuð.

## II. KAFLI

### Markaðsleyfi fyrir lyf.

#### 2. gr.

##### *Krafa um markaðsleyfi.*

Lyf fyrir menn og dýr tilbúin til notkunar og lyfjablöndur til íblöndunar í fóður, skulu hafa hlotið viðurkenningu Lyfjastofnunar og öðlast markaðsleyfi áður en þau eru sett á markað.

Krafist er markaðsleyfis fyrir hvern styrkleika og hvert lyfjaform þó lyfið sé að öðru leyti eins.

Krafan um markaðsleyfi gildir ekki um smáskammtalyf, sbr. reglugerð nr. 967/2000, um innflutning, sölu og dreifingu smáskammtalyfja og merkingar þeirra, sem hefur gilt markaðsleyfi í öðru aðildarríki samningsins um Evrópska efnahagssvæðið (EES-samningsins).

#### 3. gr.

##### *Undantekningar frá kröfunni um markaðsleyfi.*

Undanþegin kröfu um markaðsleyfi eru:

- a. Forskriftarlyf lækna og stöðluð forskriftarlyf.
- b. Lyf, sem eru ætluð til prófana í tengslum við rannsóknir og þróun, með fyrirvara um ákvæði tilskipunar 2001/20/EB um samræmingu á lögum og stjórnsýslufyrirmælum aðildarríkjanna um góðar klínískar starfsvenjur við framkvæmd klínískra prófana á lyfjum sem ætluð eru mönnum.
- c. Hálfunnin lyf notuð til framleiðslu fullbúinna lyfja hjá framleiðanda með lyfjaframleiðsluleyfi.
- d. Geislavirkar kjarnategundir sem eru lokaðar geislalindir.
- e. Heilblóð, blóðvökvar eða blóðfrumur úr mönnum, nema blóðvökvi sem er framleiddur með aðferð sem felur í sér iðnaðarferli.
- f. Lyfjablandað fóður samkvæmt skilgreiningu í tilskipun 90/167/EEB frá 26. mars 1990, um skilyrði sem hafa áhrif á blöndun, markaðssetningu og notkun lyfjablandaðs fóðurs.
- g. Óvirkjuð ónæmislyf fyrir dýr sem eru framleidd úr sjúkdómsvöldum og mótefnavökvum sem fengin eru úr dýri eða dýrum frá sömu bújörð og notuð til að meðhöndla dýrið eða dýrin frá þeirri bújörð á sama stað.
- h. Dýrallyf úr geislavirkum samsætum. Aukaefni sem er bætt í dýrafóður og fóðurbæti eftir því sem þau falla undir aðra löggjöf.

Lyfjastofnun getur ákveðið að tiltekin lyf skuli hafa markaðsleyfi skv. 2. gr., jafnvel þótt þau falli undir 1. mgr.

#### 4. gr.

##### *Leyfi til notkunar lyfs án markaðsleyfis á grundvelli umsóknar læknis eða tannlæknis.*

Á grundvelli rökstuddrar umsóknar frá lækni eða tannlækni og á þeirra ábyrgð er Lyfjastofnun heimilt að veita leyfi til notkunar lyfs þrátt fyrir að lyfið hafi ekki markaðsleyfi, sbr. 2. gr. Lyfjastofnun setur nánari leiðbeiningar um meðferð slíkra umsókna og skulu þær birtar á heimasíðu stofnunarinnar ásamt umsóknareyðublaði.

#### 5. gr.

##### *Sérstakt leyfi til notkunar lyfs á grundvelli umsóknar frá dýralækni.*

Á grundvelli rökstuddrar umsóknar frá dýralækni og á hans (persónulegu) ábyrgð er Lyfjastofnun heimilt að veita leyfi til notkunar lyfs fyrir dýr er fellur undir 2. gr. þrátt fyrir að það hafi ekki markaðsleyfi. Leyfi er heimilt að veita fyrir lyf sem notast skal hjá dýralækni. Lyfjastofnun er einnig heimilt að veita dýralækni heimild til notkunar lyfs með eða án markaðsleyfis, utan skráðra ábendinga eða fyrir aðra dýrategund en lyfið er ætlað.

Ekki er unnt að veita leyfi skv. 1. mgr. fyrir dýrallyf handa dýrum ef afurðir þeirra eru nýttar til manneldis, nema lyfið hafi markaðsleyfi í minnst einu aðildarríki EES-samningsins og virkt innihaldsefni sé á lista í viðauka I, II, eða III við reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 37/2010. Þó er Lyfjastofnun heimilt að víkja frá þessu ef upp koma alvarlegar farsóttir hjá dýrum og ekki er fánlegt viðeigandi lyf með markaðsleyfi innan Evrópska efnahagssvæðisins.

## 6. gr.

*Undantekning frá kröfu um markaðsleyfi í sérstökum tilvikum.*

Lyfjastofnun er heimilt, á grundvelli markaðsleyfis sem annað aðildarríki EES-samningsins hefur veitt í samræmi við ákvæði tilskipunar 2001/83/EB, og að uppfylltum skilyrðum lyfjalaga um veitingu markaðsleyfis, að gefa út markaðsleyfi fyrir lyf sem er afskráð eða ekki sótt um markaðsleyfi fyrir telji Lyfjastofnun réttlætanlegt á grundvelli sjónarmiða um almannahæilbrigði eða almannahagsmuni að hafa viðkomandi lyf á markaði.

Veiti Lyfjastofnun leyfi skv. 1. mgr. skal stofnunin tryggja að uppfyllt séu ákvæði lyfjalaga og reglugerða settra samkvæmt þeim, um áletranir og fylgiseðla, afgreiðsluflokkun lyfsins, auglýsingar og lyfjagát.

Hyggist Lyfjastofnun beita þessari heimild skv. 1. mgr. skal hún tilkynna markaðsleyfishafa í því landi þar sem lyfið er skráð um fyrirætlan sína og jafnframt óska eftir afriti af matsskýrslu og gildu markaðsleyfi lyfsins frá yfirvöldum í því landi.

Lyfjastofnun getur heimilað tímabundna dreifingu lyfs, sem ekki hefur hlotið markaðsleyfi, enda sé það ætlað til varna vegna sýkla, eitrefna, efnafræðilegra áhrifavalda eða kjarnageislunar sem grunur leikur á eða staðfest hefur verið að hafi eða gæti breiðst út.

Lyfjastofnun er heimilt að veita aðrar undanþágur frá kröfunni um markaðsleyfi í einstaka tilvikum ef sérstakar ástæður eru fyrir hendi (e. *compassionate use*).

Lyfjastofnun skal tilkynna Eftirlitsstofnun EFTA um lyf sem veitt er leyfi fyrir á grundvelli 1. mgr., sem og um allar breytingar sem gerðar eru á leyfinu, eða ef það er fellt úr gildi, tímabundið eða varanlega.

## 7. gr.

*Upplýsingaskylda vegna lyfja sem undanþegin eru kröfu um markaðsleyfi.*

Hver sá er setur á markað lyf skv. 1. mgr. 3. gr. skal, ef óskað er, upplýsa Lyfjastofnun um eðli og umfang starfsemi sinnar. Sama gegnir um hvern þann er fær leyfi til notkunar lyfs án markaðsleyfis skv. 4. eða 5. gr., eftir því sem við á.

## III. KAFLI

**Umsókn um markaðsleyfi.****A. Almenn ákvæði.**

## 8. gr.

*Reglur um umsókn um markaðsleyfi o.fl.*

Ákvæði þessa kafla gilda um umsóknir um markaðsleyfi en um meðferð umsókna o.fl., skal farið skv. V. kafla. Ef lyf óskast viðurkennt á grundvelli markaðsleyfis sem er útgefið í öðru aðildarríki EES-samningsins, skulu reglur IV. kafla einnig gilda. Fyrir lyf sem sótt er um viðurkenningu fyrir á grundvelli markaðsleyfis, sem er útgefið af framkvæmdastjórn Evrópusambandsins (e. *European Commission*), gilda einungis ákvæði VI. kafla.

## 9. gr.

*Sérstakar skilgreiningar.*

Í þessum kafla er merking hugtaka eftirfarandi:

- a. *Heiti lyfs*: Heiti sem getur verið annaðhvort sérheiti, sem veldur ekki ruglingi við almenna heitið, eða almennt heiti eða vísindaheiti, ásamt vörumerki eða nafni markaðsleyfishafa.
- b. *Samheiti*: Alþjóðlegt samheiti (e. *International Nonproprietary Name (INN)*), samþykkt af Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni eða ef það er ekki til, annað algengt samheiti.
- c. *Styrkur lyfs*: Innihald virkra efna, gefið upp sem magn í skammti, magn í rúmmálseiningu eða magn í þyngdareiningu, eftir því um hvaða lyfjaform er að ræða.
- d. *Innri umbúðir*: Ílát eða annars konar umbúðir, sem eru í beinni snertingu við lyfið.
- e. *Ytri umbúðir*: Umbúðir utan um innri umbúðir.

f. *Áletrun*: Upplýsingar sem koma fram á innri og ytri umbúðum.

g. Fylgiseðill/notkunarleiðbeiningar: Seðill sem fylgir lyfinu með upplýsingum fyrir notendur.

## B. Kröfur til umsóknar.

10. gr.

*Umsækjandi, staður og krafa um umboðsmann.*

Umsókn um markaðsleyfi skal berast Lyfjastofnun frá væntanlegum markaðsleyfishafa eða umboðsmanni hans. Sé umsækjandi ekki með aðsetur innan Evrópska efnahagssvæðisins skal umsókn berast frá umboðsmanni umsækjanda skv. 106. gr.

11. gr.

*Lágmarkskröfur til umsóknar.*

Í umsókn um markaðsleyfi skal veita þær upplýsingar og þau gögn um gæði, öryggi og verkun lyfs, sem gildandi reglur kveða á um og álitin eru nauðsynleg við mat á hvort lyf hafi jákvætt samband ávinnings og áhættu.

Umsókn skal senda Lyfjastofnun á eyðublöðum sem þar fást. Fylgiskjöl og gögn með umsókn skal senda í einu eintaki, nema annað sé tekið fram og skal kvittun fyrir greiðslu gjalds fyrir markaðsleyfi fylgja þeim.

12. gr.

*Fylgiskjöl og gögn með umsókn.*

Umsókn um markaðsleyfi skulu fylgja eftirfarandi upplýsingar og gögn:

- a. Almennar upplýsingar (e. *administrative data*).
- b. Heiti lyfs.
- c. Eigindlegar og megindlegar upplýsingar um öll innihaldsefni lyfsins, þ.m.t. tilvísun í alþjóðlegt samheiti þess sem Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin mælir með, ef það heiti liggur fyrir, eða tilvísun í viðkomandi efnaheiti.
- d. Mat á hugsanlegri umhverfisáhættu sem lyfið hefur í för með sér og tillögur til að takmarka áhættuna. Áhrifin skulu metin og sérstakar ráðstafanir skulu gerðar í hverju tilviki til að draga úr þeim.
- e. Lýsing á framleiðsluaðferð.
- f. Ábendingar, frábendingar og aukaverkanir.
- g. Stærð skammta, lyfjaform, aðferð við gjöf og íkomuleið og áætlað geymsluþol.
- h. Ástæður fyrir varúðar- og öryggisráðstöfunum, sem gera þarf þegar lyfið er geymt, það er gefið sjúklingum eða lyfjaúrgangi er fargað, ásamt vís-bendingum um hugsanlega hættu sem umhverfinu gæti stafað af lyfinu.
- i. Lýsing á aðferðunum sem framleiðandi notar við eftirlit.
- j. Skrifleg staðfesting þess efnis að framleiðandi lyfsins hafi sannprófað með úttektum að framleiðandi virka efnisins fari að grundvallar- og viðmiðunarreglum um góða framleiðsluhætti. Í staðfestingunni skal koma fram dagsetning úttektarinnar og yfirlýsing sem staðfestir að við framleiðsluna sé farið að grundvallar- og viðmiðunarreglum um góða framleiðsluhætti.
- k. Niðurstöður úr, lyfjagerðarfræðilegum (eðlisefnafræðilegum, líffræðilegum eða örverufræðilegum) prófunum, forklinískum (eiturefnafræðilegum og líflyfja-fræðilegum) prófunum, og klínískum prófunum, og hvað varðar lyf fyrir menn, yfirlýsing þess efnis að klínískar prófanir, sem gerðar hafa verið utan Evrópu-sambandsins, uppfylli siðferðislegar kröfur sem settar eru fram í tilskipun 2001/20/EB.
- l. Samantekt á lyfjagátarkerfi umsækjandans sem hefur að geyma eftirfarandi upplýsingar:
  - a. staðfestingu þess að umsækjandinn hafi á sínum vegum einstakling með viðeigandi menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát. Tengiliðaupplýsingar einstaklings ásamt upplýsingum um búsetuland hans skulu fylgja með umsókninni,
  - b. yfirlýsingu, undirritaða af umsækjanda, um að umsækjandinn sé til þess bær að leysa af hendi þau verkefni og ábyrgðarstörf sem eru tilgreind í kafla X og XI um lyfjagát,
  - c. tilvísun til þess staðar þar sem grunnskjal lyfjagátarkerfisins fyrir viðkomandi lyf er geymt.

- m. Áætlun um áhættustjórnun sem lýsir áhættustjórnunarkerfinu vegna lyfsins. Umfang áhættustjórnunarkerfisins skal taka mið af bæði greindri áhættu og hugsanlegri áhættu af lyfinu ásamt þörfinni fyrir gögn um öryggi lyfsins eftir veitingu markaðsleyfis.
- n. Tillaga að samantekt á eiginleikum lyfs, í samræmi við ákvæði í undirkafla C.
- o. Tillögur að áletrun innri og ytri umbúða í samræmi við ákvæði í undirkafla D.
- p. Tillaga að fylgiseðli í samræmi við ákvæði í undirkafla E.
- q. Vottorð/skjöl, sem sýna að framleiðandinn hafi gilt leyfi til framleiðslu lyfsins í sínu heimalandi.
- r. Afrit af markaðsleyfum sem lyfið hefur fengið, innan eða utan Evrópska efnahagssvæðisins, ásamt lista yfir þau lönd þar sem umsókn um markaðsleyfi lyfsins er til meðferðar ásamt öllum öryggisupplýsingum, þ.m.t. samantektarskýrslum um öryggi lyfs og aukaverkanatilkynningar.
- s. Afrit af samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðli sem eru viðurkennd í öðru landi innan Evrópska efnahagssvæðisins eða tillögur að samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðli sem hafa verið sendar þar inn til samþykktar.
- t. Hafi umsókn um markaðsleyfi verið synjað eða umsókn dregin til baka í einhverju landi innan eða utan Evrópska efnahagssvæðisins skal tilkynna um það og upplýsa um ástæður þess.
- u. Afrit af öllum tilnefningum lyfs, sem lyfs við fátíðum sjúkdómum samkvæmt reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 141/2000 frá 16. desember 1999 um lyf við fágætum sjúkdómum ásamt afriti af viðkomandi álitu Lyfjastofnunar Evrópu.

Umsókn skal að öðru leyti að formi og efni til vera í samræmi við leiðbeiningar framkvæmdastjórnar Evrópusambandsins ("Notice to Applicants for marketing authorisation for medicinal products for human use" og fyrir dýrallyf "Notice to Applicants for marketing authorisation for veterinary medicinal products"), sem í gildi eru hverju sinni, sbr. I. viðauka við tilskipun 2001/83/EB með síðari breytingum eða, ef lyf er fyrir dýr, I. viðauka við tilskipun 2001/82/EB með síðari breytingum.

Upplýsingar sem um getur í 1. mgr. skulu uppfærðar reglulega á meðan umsókn er til meðferðar hjá Lyfjastofnun. Fyrir útgáfu markaðsleyfis lyfs getur Lyfjastofnun krafist þess að stofnuninni séu send sýnishorn af virku efni lyfsins eða umbúðum þess.

### 13. gr.

#### *Sérstakar kröfur til umsóknar vegna dýrallyfja.*

Umsókn um markaðsleyfi fyrir dýrallyf skal einnig fylgja, auk þeirra gagna sem getið er um í 12. gr.:

- a. Mat á mögulegri áhættu sem lyfið gæti valdið á umhverfi eða heilsu manna og dýra, við venjubundna notkun lyfsins, þeirri skýrslu er liggur til grundvallar matinu og tillögur til að takmarka áhættuna.
- b. Tillaga að biðtíma til afurðarnýtingar frá því að lyf er gefið þar til unnt er að nýta afurðir dýra án þess að heilsu manna stafi hætta af. Nauðsynlegar skýrslur skulu fylgja sem rökstyðja hæfilegan biðtíma og þar sem greint er frá hvaða hámark dýrallyfjaleifa í sláturafurðum, eggjum og mjólk skuli heimila (e. *Maximum Residue Limit*, MRL).
- c. Afrit af gögnum sem lögð hafa verið fyrir framkvæmdastjórn Evrópusambandsins (e. European Commission) í samræmi við ákvæði reglugerðar framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 37/2010 þegar lyf sem verið er að sækja um markaðsleyfi fyrir inniheldur nýtt virkt efni sem ekki er getið um í viðauka I, II eða III við reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 37/2010.

Vegna ákvæða í b-lið 1. mgr. getur Lyfjastofnun krafist þess að umsókn fylgi lýsing á hentugri mæliaðferð til að unnt sé að fylgjast með hámarks leyfilegu magni lyfjaleifa í afurðum.

Í sérstökum tilfellum þegar sótt er um markaðsleyfi ónæmislyfs fyrir dýr má undanþiggja umsækjandann frá kröfu um ákveðnar rannsóknir á dýrategund sem lyf er ætlað, ef ekki er hægt að framkvæma umræddar rannsóknir á grundvelli EES-réttar.

## 14. gr.

*Einföld umsókn. (Samheitalyf).*

Eiturefnafræðilegra, lyfjafræðilegra og klínískra gagna verður ekki krafist, sbr. k-lið 1. mgr. 12. gr., geti umsækjandi sýnt fram á að lyf sé samheitalyf við frumlyf sem hefur eða hefur haft gilt markaðsleyfi á Íslandi eða Evrópska efnahagssvæðinu í eigi skemur en átta ár (einföld umsókn). Hafi leyfi ekki verið veitt fyrir frumlyfinu á Íslandi, skal umsækjandinn tilgreina í umsókninni það land innan Evrópska efnahagssvæðisins þar sem frumlyfið hefur eða hefur haft gilt markaðsleyfi.

Samheitalyf, sem leyfi hefur fengist fyrir í samræmi við 1. mgr., skal ekki markaðssett fyrr en að liðnum tíu árum eftir að upphaflegt markaðsleyfi fékkst fyrir frumlyfinu.

Tíu ára tímabilið, skv. 2. mgr. skal að hámarki lengt í 11 ár ef markaðsleyfishafinn fær, á fyrstu átta árum þessara tíu ára, leyfi fyrir einni eða fleiri nýjum ábendingum um notkun, sem talin er hafa í för með sér verulegan klínískan ávinning í samanburði við fyrirliggjandi meðferðir. Ef umsókn er lögð fram vegna nýrrar ábendingar fyrir efni sem löng hefð er fyrir að nota, skal enn fremur veita gagnavernd um eins árs skeið, sem verður ekki framlengt, að því tilskildu að umfangsmiklar, forklínískar eða klínískar rannsóknir hafi verið gerðar í tengslum við nýju ábendinguna.

Þegar lyfjastofnanir hlutaðeigandi lands innan Evrópska efnahagssvæðisins þar sem umsókn um samheitalyf er lögð fram, óskar eftir staðfestingu á, að frumlyf er eða hefur verið með markaðsleyfi á Íslandi, svo og að veita upplýsingar um samsetningu frumlyfsins og ef nauðsyn krefur upplýsingar um önnur gögn, skal veita slíka staðfestingu eða upplýsingar innan mánaðar frá móttöku þeirrar beiðni.

Ef lyf fellur ekki undir skilgreininguna á samheitalyfi eða ef ekki er unnt að sýna fram á það með rannsóknnum á aðgengi að það sé jafngilt frumlyfinu eða ef breytingar hafa orðið á virka efninu eða efnunum, ábendingum, styrk, lyfjaformi eða íkomuleið í samanburði við frumlyfið skal leggja fram niðurstöður viðeigandi, eiturefnafræðilegra, lyfjafræðilegra og klínískra prófana.

Ef líffræðilegt lyf uppfyllir ekki öll skilyrði til að geta talist samheitalyf, einkum vegna frávika, sem tengjast hræfnum, eða munar á framleiðsluferlum líffræðilega lyfsins og líffræðilega frumlyfsins, skal leggja fram niðurstöður úr viðeigandi prófunum til að uppfylla kröfur um öryggi (forklínískar prófanir) eða verkun (klínískar prófanir) eða hvort tveggja.

Framkvæmd rannsókna og prófana, sem eru nauðsynlegar í tengslum við beitingu þessa ákvæðis og raunhæfar kröfur, sem leiðir af þeim, skulu ekki teljast ganga gegn einkaleyfisrétti eða vottorðum um viðbótarvernd lyfja.

Ákvæði þetta takmarkar ekki skylduna til að leggja fram viðeigandi eiturefnafræðilegar, lyfjafræðilegar eða klínískar rannsóknir um lyf þegar ábendingar fyrir notkun lyfs eru nýjar eða um er að ræða nýjar íkomuleiðir lyfs eða nýja skammta.

Ef breyting á flokkun lyfs hefur verið leyfð á grundvelli umfangsmikilla, forklínískra eða klínískra prófana skal Lyfjastofnun ekki taka tillit til niðurstaðna þeirra prófana um eins árs skeið, eftir að breytingin var upphaflega leyfð, þegar hún tekur til meðferðar umsókn annars umsækjanda eða handhafa markaðsleyfis um breytingu á flokkun sama efnis.

Lyf sem fengið hefur markaðsleyfi samkvæmt 69. gr. skal njóta átta ára verndunar gagna og tíu ára markaðsverndar sem skal lengd í 11 ár ef markaðsleyfishafinn fær, á fyrstu átta árum þessara tíu ára, samþykkt eina eða fleiri nýja ábendingu sem telja verður umtalsverðan ávinning af umfram þá meðferð sem í boði er.

Ef lyf ætlað afurðargefandi dýrum inniheldur nýtt virkt efni, sem ekki var viðurkennt innan Evrópska efnahagssvæðisins fyrir 30. apríl 2004, lengist tíu ára verndartími gagna um eitt ár fyrir hverja breytingu markaðsleyfis sem felur í sér viðurkenningu á notkun lyfsins fyrir aðra dýrategund til manneldis ef þessi breyting er heimiluð innan fimm ára frá því að upphaflega markaðsleyfið var veitt. Þetta tímabili skal þó ekki vera lengra en 13 ár í heild sinni þegar um er að ræða markaðsleyfi sem gildir fyrir fjórar eða fleiri dýrategundir sem gefa af sér afurðir til manneldis. Framlenging tíu ára tímabilsins í 11, 12 eða 13 ár fyrir dýrallyf, sem ætlað er dýrategundum sem gefa af sér afurðir til manneldis, skal einungis heimiluð ef markaðsleyfishafinn sótti einnig í upphafi um ákvörðun hámarksgilda leifa fyrir þær dýrategundir sem falla undir gildissvið leyfisins.

Framangreind tímamörk um verndun gagna gilda fyrir frumlyf, sem sótt er um innan EES eftir 1. nóvember 2005.

## 15. gr.

*Hefð fyrir notkun.*

Eiturefnafræðilegra, lyfjafræðilegra og klínískra gagna verður ekki krafist, sbr. k-lið 1. mgr. 12. gr., geti umsækjandi sýnt fram á að a.m.k. tíu ára hefð (e. well established use) sé fyrir notkun virkra efna lyfsins til lækninga innan EES, verkun þeirra sé viðurkennd og öryggi þeirra sé fullnægjandi með tilliti til þeirra skilyrða sem eru sett fram í viðauka 1 við tilskipun 2001/83/EB, með síðari breytingum.

Hið sama á við um lyf fyrir dýr, en í samræmi við skilyrði sem sett eru fram í viðauka 1 við tilskipun 2001/82/EB, með síðari breytingum. Fyrir lyf fyrir dýr verður heldur ekki krafist gagna sem tilgreind eru í a- og b-lið 1. mgr. 13. gr.

Umsækjandi samkvæmt þessu ákvæði skal í stað þeirra gagna er um getur í 1. og 2. mgr. leggja fram viðeigandi fræðirit í stað niðurstaðna úr rannsóknum og prófunum.

Umsækjandi getur vísað til matsskýrslu sem birt er hjá Lyfjastofnun Evrópu um hámark lyfjaleifa í samræmi við reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 37/2010.

## 16. gr.

*Samsett lyf.*

Ef um er að ræða lyf, sem inniheldur virk efni sem eru notuð í samsetningu lyfs, sem leyfi hefur fengist fyrir, en sem hafa fram til þessa ekki verið notuð í samsetningu til lækninga, skal í samræmi við k-lið 1. mgr. 12. gr. vegna lyfs með markaðsleyfi, leggja fram niðurstöður úr nýjum, forklínískum prófunum eða nýjum, klínískum prófunum sem tengjast þeirri samsetningu. Ekki er nauðsynlegt að leggja fram vísindalegar tilvísanir sem tengjast hverju hinna einstöku virku efna. Fyrir dýralyf skal leggja fram gögn um biðtíma til afurðarnýtingar fyrir hina nýju samsetningu.

## 17. gr.

*Samþykki markaðsleyfishafa.*

Heimilt er að vísa til eðlis- og efnafræðilegra gagna, líffræði- og örverufræðilegra gagna, gagna um eiturefnafræðilegar og lyfjafræðilegar rannsóknir og aðrar rannsóknir á áhrifum lyfsins (forklínískar rannsóknir) auk klínískra gagna, sbr. j-lið 1. mgr. 12. gr., vegna lyfs með markaðsleyfi geti umsækjandi:

- sýnt fram á að samheitalyf hafi sömu meginlegu og eigindlegu samsetningu virkra efna og sama lyfjaform og lyf með markaðsleyfi á Evrópska efnahagssvæðinu og
- markaðsleyfishafi lyfsins sem vísað er til hafi veitt samþykki sitt fyrir því að vísað sé til þessara gagna við umfjöllun umsóknar.

Varði umsóknin lyf fyrir afurðargefandi dýrategund má nota gögn úr öryggisrannsóknum og rannsóknum um lyfjaleifar á sama hátt, sbr. 1. mgr.

## 18. gr.

*Samantektir og yfirlit.*

Til stuðnings þeim gögnum sem talin eru upp í 12. og 13. gr. skulu fylgja samantektir og yfirlit sérfræðinga um:

- Eðlis- og efnafræðileg, líffræðileg og örverufræðileg gögn.
- Samantektir og yfirlit um eiturefnafræðirannsóknir og rannsóknir á lyfhrifum/lyfjahvörfum.
- Klínísk gögn.

Framangreindar skýrslur skulu unnar af hæfum sérfræðingum í viðkomandi greinum, í samræmi við viðauka I við tilskipun 2001/83/EB, með síðari breytingum og viðauka I við tilskipun 2001/82/EB, með síðari breytingum. Höfundur skal undirrita skýrslu. Stutt yfirlit yfir menntun og starf sérfræðings skal fylgja.

### C. Samantekt um eiginleika lyfs. (Summary of Product Characteristics; SPC).

19. gr.

*Tillaga að samantekt um eiginleika lyfs fyrir menn.*

Í tillögu um samantekt á eiginleikum lyfsins skal eftirfarandi koma fram og í þeirri röð sem tilgreint er hér á eftir:

|  |    |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                              |
|--|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | 1. | Heiti lyfsins og styrkleiki og lyfjaform,                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                              |
|  | 2. | Eigind- og meginlegar upplýsingar um samsetningu virkra efna og hjálparefna sem eru nauðsynlegar svo að unnt sé að gefa lyfið rétt. Nota skal almennt heiti eða efnafræðilega tákun. |                                                                                                                                                                                                                                              |
|  | 3. | Lyfjaform.                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                              |
|  | 4. | Klínískar upplýsingar:                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                              |
|  |    | 4.1.                                                                                                                                                                                 | ábendingar,                                                                                                                                                                                                                                  |
|  |    | 4.2.                                                                                                                                                                                 | stærð skammta og aðferð við lyfjagjöf fyrir fullorðna og, ef þörf krefur, fyrir börn,                                                                                                                                                        |
|  |    | 4.3.                                                                                                                                                                                 | frábendingar,                                                                                                                                                                                                                                |
|  |    | 4.4.                                                                                                                                                                                 | sérstök varnaðarorð og varúðarráðstafanir við notkun og, ef um er að ræða ónæmislyf, sérstakar varúðarráðstafanir sem þeim ber að gera sem handleika slík lyf eða gefa þau sjúklingum, svo og varúðarráðstafanir sem sjúklingum ber að gera, |
|  |    | 4.5.                                                                                                                                                                                 | milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir,                                                                                                                                                                                          |
|  |    | 4.6.                                                                                                                                                                                 | notkun á meðgöngutíma og mjólkurskeiði,                                                                                                                                                                                                      |
|  |    | 4.7.                                                                                                                                                                                 | áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla,                                                                                                                                                                                                  |
|  |    | 4.8.                                                                                                                                                                                 | aukaverkanir,                                                                                                                                                                                                                                |
|  |    | 4.9.                                                                                                                                                                                 | ofskömmtn (einkenni, neyðarráðstafanir, móteitur),                                                                                                                                                                                           |
|  |    | 4.10.                                                                                                                                                                                | staðlaður texti, samþykktur af Lyfjastofnun, sem hvetur heilbrigðisstarfsfólk til að tilkynna um aukaverkanir.                                                                                                                               |
|  | 5. | Líflyfjafræðilegir eiginleikar:                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                              |
|  |    | 5.1.                                                                                                                                                                                 | lyfhrifafræðilegir eiginleikar,                                                                                                                                                                                                              |
|  |    | 5.2.                                                                                                                                                                                 | lyfjahvarfafræðilegir eiginleikar,                                                                                                                                                                                                           |
|  |    | 5.3.                                                                                                                                                                                 | forklínísk öryggisgögn.                                                                                                                                                                                                                      |
|  | 6. | Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar:                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                              |
|  |    | 6.1.                                                                                                                                                                                 | skrá yfir hjálparefni,                                                                                                                                                                                                                       |
|  |    | 6.2.                                                                                                                                                                                 | verulegur ósamrýmanleiki við önnur lyf,                                                                                                                                                                                                      |
|  |    | 6.3.                                                                                                                                                                                 | geymsluþol, ef þurfa þykir, eftir að lyfið hefur verið leyst upp eða innri umbúðir hafa verið opnaðar í fyrsta sinn,                                                                                                                         |
|  |    | 6.4.                                                                                                                                                                                 | sérstakar varúðarreglur við geymslu,                                                                                                                                                                                                         |

|  |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                           |
|--|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |     | 6.5.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | gerð íláts og innihald,                                                                   |
|  |     | 6.6.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | sérstakar varúðarráðstafanir við förgun átekens lyfs eða úrgangs frá slíku lyfi ef við á. |
|  | 7.  | Handhafi markaðsleyfis.                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                           |
|  | 8.  | Markaðsleyfisnúmer.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                           |
|  | 9.  | Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis eða endurnýjunar markaðsleyfis.                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                           |
|  | 10. | Dagsetning síðust endurskoðunar textans.                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                           |
|  | 11. | Ef um er að ræða geislavirk lyf: ítarlegar upplýsingar um innri geislaskammtamælingar.                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                           |
|  | 12. | Ef um er að ræða geislavirk lyf: ítarlegar leiðbeiningar til viðbótar um lyf, sem búin eru til á staðnum, og gæðaeftirlit með slíkum lyfjum og, eftir því sem við á, hámarkstíma sem hægt er að geyma millilyf, svo sem geisla mjólk eða lyf, sem er tilbúið til notkunar, án þess að það hætti að samræmast gæðalýsingunni. |                                                                                           |

Að því er varðar leyfisveitingar skv. 14. gr. þurfa ekki að fylgja þeir hlutar samantektarinnar um eiginleika lyfs sem vísa til ábendinga eða lyfjaforma sem féllu enn undir einkaleyfisrétt á þeim tíma sem samheitalyfið var markaðssett.

Ef um er að ræða lyf sem finna má í skrá yfir lyf sem eru undir sérstöku viðbótareftirliti, sbr. 23. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004, sbr. breytingarreglugerð (ESB) nr. 1027/2012, skal tillaga um samantekt á eiginleikum lyfsins innihalda tákni og staðlaðan texta, samþykktan af Lyfjastofnun, sem sýnir fram á að lyfið sé undir viðbótareftirliti.

EES-samningurinn, viðauki 2, XIII. kafli, nr. 15zo, reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 198/2013 frá 7. mars 2013 um val á tákni í því skyni að auðkenna mannalyf sem skulu vera undir viðbótareftirliti, öðlast gildi hér á landi með þeirri aðlögun sem leiðir af viðauka 2, bókun 1 við samninginn og samningnum að öðru leyti, sbr. reglugerð nr. 251/2017 um gildistöku reglugerða Evrópusambandsins um lyfjamál.

## 20. gr.

### *Tillaga að samantekt um eiginleika lyfs fyrir dýr.*

Í tillögu um samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dýr skulu koma fram þær upplýsingar sem fram koma í 19. gr., að frátöldum upplýsingum sem fram koma í 4. tölul., tölulið 5.3, 11. og 12. tölul. Í tillögu að samantekt um eiginleika dýralyfs, skulu í 4. tölul. koma fram eftirfarandi upplýsingar í þeirri röð sem tilgreint er hér á eftir:

|  |    |                        |                                                                                                                              |
|--|----|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | 4. | Klinískar upplýsingar: |                                                                                                                              |
|  |    | 4.1.                   | markdýrategundir,                                                                                                            |
|  |    | 4.2.                   | ábendingar um notkun og skal tilgreina markdýrategundina,                                                                    |
|  |    | 4.3.                   | frábendingar,                                                                                                                |
|  |    | 4.4.                   | sérstök varnaðarorð fyrir hverja markdýrategund,                                                                             |
|  |    | 4.5.                   | sérstakar varúðarráðstafanir við notkun, þ.m.t. sérstakar varúðarráðstafanir sem sá þarf að viðhafa sem gefur dýrunum lyfið, |
|  |    | 4.6.                   | aukaverkanir (tíðni og alvarleiki),                                                                                          |
|  |    | 4.7.                   | notkun á meðgöngutíma, mjólkurskeiði eða í varpi,                                                                            |
|  |    | 4.8.                   | milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir,                                                                          |
|  |    | 4.9.                   | stærð skammta og íkomuleið,                                                                                                  |
|  |    | 4.10.                  | ofskömmtnun (einkenni, neyðarráðstafanir, móteitur) ef nauðsyn krefur,                                                       |
|  |    | 4.11.                  | biðtími til afurðanýtingar fyrir ýmis matvæli, þ.m.t. þau matvæli þar sem biðtíminn er núll dagar.                           |

Að því er varðar leyfisveitingar skv. 14. gr. þurfa ekki að fylgja þeir hlutar samantektarinnar um eiginleika lyfs sem vísa til ábendinga eða lyfjaforma sem féllu enn undir einkaleyfisrétt á þeim tíma sem samheitalyfið var markaðsett.

## D. Merkingar.

### 21. gr.

#### *Ytri umbúðir.*

Eftirfarandi upplýsingar skulu koma fram á ytri umbúðum lyfja eða á innri umbúðum, ef engar ytri umbúðir eru:

- a. Heiti lyfsins, styrkleiki þess og lyfjaform og, ef við á, hvort það er ætlað ungbörnum, börnum eða fullorðnum. Ef lyfið inniheldur þrjú eða færri virk efni skal tilgreina alþjóðleg samheiti en almennt heiti liggi hitt ekki fyrir. Ekki má vera hætta á því að rugla sérheiti lyfs við samheiti þess eða önnur lyf, eða hætta á rangri notkun lyfsins. Sé lyfið til í fleiri en einu lyfjaformi og/eða styrkleika skal lyfjaform/styrkleiki tilgreint í heiti lyfs. Heiti lyfsins verður einnig að koma fram á umbúðunum með blindralettri, ásamt styrkleika sé lyfið til í fleiri en einum styrkleika. Handhafi markaðsleyfisins skal sjá til þess að samtök sjúklinga geti fengið fylgiseðil lyfs á formi sem nýtist blindum og sjónskertum, sé þess óskað.
- b. Tilgreind skulu öll virk innihaldsefni og styrkur. Styrkleiki skal tilgreindur í hverjum skammti, rúmmálseiningu eða þyngdareiningu eftir gerð lyfs.
- c. Lyfjaform og tilgreint magn lyfs eftir rúmmáli, þyngd eða fjölda skammta.
- d. Upplýsingar um hjálparefni sem hafa þekkta virkni í samræmi við leiðbeiningar framkvæmdastjórnar Evrópusambandsins ("Notice to Applicants") um hjálparefni. Sé um stungulyf að ræða, lyf til staðbundinnar notkunar eða augnlyf skulu öll hjálparefni tilgreind.
- e. Notkunarleiðbeiningar, þ. á m. aðferð við lyfjagjöf og, ef þurfa þykir, íkomuleið. Á umbúðunum skal vera svæði til að tilgreina ávísaðan skammt.
- f. Aðvörun um að lyfið skuli geymt þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- g. Sérstakar aðvaranir ef nauðsyn krefur.
- h. Fyrningardagsetning.
- i. Nauðsynlegar leiðbeiningar um geymslu.
- j. Leiðbeiningar um förgun lyfjaleifa eða lyfjaumbúða, ef slíkt á við, ásamt tilvísun í viðeigandi viðtökukerfi.
- k. Nafn og heimilisfang handhafa markaðsleyfis lyfsins og umboðsmanns ef við á.
- l. Númer markaðsleyfis lyfsins (MTnr.).
- m. Númer framleiðslulotu lyfsins.
- n. Notkunarleiðbeiningar ef um er að ræða lausasölulyf.
- o. Aðrar upplýsingar, er máli skipta um rétta notkun lyfsins.
- p. Öryggisþættir sem gera heildsölum og aðilum sem hafa leyfi eða rétt til að afhenda almenningi lyf kleift:
  - að sannprófa að lyfið sé ósvikið og
  - að sanngreina hverja pakkningu fyrir sig sem og búnað sem gerir kleift að sannprófa hvort átt hefur verið við ytri umbúðirnar.

### 22. gr.

#### *Öryggisþættir.*

Lyfseðilsskyld lyf skulu búnir öryggisþáttum sem um getur í p-lið 21. gr. sem notaðir verða til að auðkenna einstaka pakka til staðfestingar á áreiðanleika lyfsins.

Lyf sem ekki eru lyfseðilsskyld skulu ekki búnir öryggisþáttunum nema í þeim undantekningartilvikum að þau hafi verið færð í skrá sem komið hefur verið á fót af framkvæmdastjórn Evrópusambandsins vegna áhættu á fölsun þeirra, sbr. framselda reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2016/161 frá 2. október 2015 um viðbætur við tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB að því er varðar ítarlegar reglur um öryggisþætti á umbúðum mannalyfja.

Ytri umbúðir lyfja skulu hafa öryggisinnsigli sem gerir öllum aðilum í aðfangakeðjunni kleift að ganga úr skugga um að ekki sé búið að eiga við ytri umbúðirnar.

Handhafi markaðsleyfis skal hafa í vinnu ábyrgðaraðila með viðeigandi menntun og hæfi sem sjá skal til þess að öryggisþættirnir hafi verið festir á pakkinguna.

Kröfur samkvæmt 1.-4. mgr. og p-lið 21. gr. eiga ekki við um lyf fyrir dýr, geislavirk lyf og lyf sem skráð eru í skrá framkvæmdastjórnar Evrópusambandsins, sbr. 2. mgr. greinar þessarar.

#### 23. gr.

##### *Ytri umbúðir lyfja fyrir dýr.*

Upplýsingar skv. 21. gr. skulu einnig koma fram á ytri umbúðum lyfs sem ætlað er fyrir dýr eða á innri umbúðum ef engar ytri umbúðir eru. Einnig skal birta eftirfarandi upplýsingar:

- Fyrir hvaða dýrategund lyfið er ætlað.
- Biðtíma fyrir afurðarnýtingu, þótt hann sé enginn, fyrir lyf ætluð til notkunar afurðargefandi dýra.
- Áletrunina "Dýrallyf".

Hafi lyf fengið miðlægt markaðsleyfi sbr. VI. kafla getur Lyfjastofnun ákveðið merkingu á ytri umbúðir með nánari upplýsingum er varða meðhöndlun, vörslu, sölu eða varúð svo framarlega sem þær upplýsingar stangast ekki á við EES-samninginn, markaðsleyfið og bera þess ekki merki að vera auglýsing.

#### 24. gr.

##### *Myndir og tákn.*

Ytri umbúðir má áletra með myndum eða táknum ætluðum til nánari skýringa á upplýsingum sem nefndar eru í 21. og 23. gr. ásamt öðrum upplýsingum sem eru í samræmi við samþykktu samantekt um eiginleika lyfsins (SPC) og eru gagnlegar sjúklingum, að frátöldum upplýsingum er teljast til auglýsinga.

#### 25. gr.

##### *Innri umbúðir.*

Upplýsingar skv. 21. og 23. gr. skulu einnig koma fram á innri umbúðum lyfs, nema ákvæði 26. eða 27. gr. eigi við.

#### 26. gr.

##### *Innri umbúðir, þynnupakkningar.*

Á þynnupakkningum, sem eru í ytri umbúðum og uppfylla skilyrði í 21. og 23. gr., skulu a.m.k. eftirfarandi upplýsingar koma fram:

- Heiti lyfs, sbr. a-lið, 21. gr.
- Styrkleiki og lyfjaform.
- Nafn markaðsleyfishafa lyfsins.
- Fyrningardagsetning.
- Númer framleiðslulotu lyfsins.
- Áletrunin "Dýrallyf", ef um er að ræða dýrallyf.

#### 27. gr.

##### *Smáar innri umbúðir.*

Þegar innri umbúðir um lyf eru það smáar, að ógerlegt er að áletra þær fullnægjandi merkingu skv. 21. og 23. gr., skulu a.m.k. eftirfarandi upplýsingar koma fram:

- Heiti lyfs, sbr. a-lið, 21. gr.
- Íkomuleið ef þörf krefur.
- Styrkleiki (ef nauðsynlegt).
- Fyrningardagsetning.
- Númer framleiðslulotu lyfsins.

f. Magn innihalds greint í þyngd, rúmmáli eða fjölda skammta.

g. Áletrunin "Dýrallyf", ef um er að ræða dýrallyf.

28. gr.

*Kröfur um læsileika og tungumál.*

Upplýsingar nefndar í 21. og 27. gr. skulu vera auðlæsilegar og eins skýrar og unnt er og ekki má vera hætta á að þær máist af.

Upplýsingar nefndar í 21. og 23. gr. skulu vera á íslensku, að undanskilinni upptalningu innihaldsefna, sbr. b- og d-lið 21. gr., er mega vera á ensku eða latínu. Þetta ákvæði útilokar ekki að áletrun komi fyrir á öðrum tungumálum, svo fremi að um sömu upplýsingar sé að ræða.

Ef um er að ræða lyf við fátíðum sjúkdómum er heimilt, ef lögð er fram rökstudd beiðni þess efnis, að birta upplýsingarnar, sem tilgreindar eru í 21. gr. eingöngu á einu af hinum opinberu tungumálum á Evrópska efnahagssvæðinu.

Lyfjastofnun getur í sérstökum tilfellum heimilað áletrun á umbúðir á ensku eða Norðurlandamáli.

29. gr.

*Kröfur um sérstaka merkingu.*

Lyfjastofnun getur krafist sérstakrar áletrunar á lyfjaumbúðir eins og um:

- a. Lyfjaverð.
- b. Upplýsingar um greiðslupátttöku.
- c. Skilyrði fyrir afhendingu lyfs.
- d. Sannkenni lyfs.

Þegar um er að ræða lyf með miðlægt markaðsleyfi skv. VI. kafla skal Lyfjastofnun fara eftir leiðbeiningum sem gefnar eru út af framkvæmdastjórn Evrópusambandsins um merkingar og umbúðir.

30. gr.

*Undantekningarákvæði um merkingu.*

Lyfjastofnun getur veitt undanþágu frá framangreindum kröfum um áletranir ákveðinna upplýsinga og frá kröfunni um áletrun á íslensku fyrir ákveðin lyf ef lyfið er ekki afhent sjúklingi beint til sjálfsmeðferðar eða eiganda eða umráðamanni dýrs til meðhöndlunar þess eða þegar fyrir hendi er alvarlegur skortur á lyfinu.

**E. Fylgiseðlar.**

31. gr.

*Fylgiseðlar.*

Með umbúðum lyfja skulu vera fylgiseðlar með upplýsingum ætluðum notendum. Ef rými leyfir má prenta þessar upplýsingar á sjálfar umbúðirnar, enda rýri þær ekki læsileika þeirra áletrana er jafnframt skulu vera á umbúðum.

Lyfjastofnun er heimilt, með fyrirvara um ráðstafanir sem stofnunin telur nauðsynlegar til að vernda heilbrigði manna, að veita undanþágu frá þeirri skyldu að láta tilteknar upplýsingar koma fram á merkimiða og í fylgiseðli þegar um er að ræða lyf sem ekki eru ætluð til afhendingar beint til sjúklinga eða ef fyrir hendi er alvarlegur skortur á lyfinu. Einnig er heimilt að veita undanþágu, að einhverju eða öllu leyti, frá þeirri skyldu að merkimiðinn og fylgiseðillinn skuli vera á íslensku, á opinberu tungumáli eða tungumálum aðildarríkisins þar sem lyfið er sett á markað eins og viðkomandi aðildarríki hefur tilgreint að því er varðar þessa reglugerð.

32. gr.

*Upplýsingar á fylgiseðli og uppsetning.*

Texti fylgiseðils skal vera í samræmi við viðurkennda samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) og skal að öðru leyti uppfylla þau skilyrði sem koma fram í 33.-42. gr.

Hafi lyf hlotið markaðsleyfi skv. IV. kafla undir mismunandi sérheitum í öðrum aðildarríkjum EES-samningsins skal fylgiseðillinn innihalda skrá yfir sérheiti sem hafa verið leyfð í hverju aðildarríki fyrir sig.

Á fylgiseðli skal geta um dagsetningu síðustu endurskoðunar.

33. gr.

*Sannkenni lyfs.*

Á fylgiseðli skulu koma fram eftirfarandi upplýsingar til sannkennis lyfinu:

- a. Heiti lyfsins, styrkleiki þess og lyfjaform og, ef við á, hvort það er ætlað ungbörnum, börnum eða fullorðnum. Samheitið skal koma fram ef aðeins eitt virkt efni er í lyfinu og ef heiti þess er sérheiti.
- b. Lyfjaflokkur eða verkunarmáti, sett fram á auðskiljanlegu máli fyrir sjúklinginn eða eiganda dýrs.
- c. Innihaldslýsing lyfjaforms, þar sem talin eru heiti allra innihaldsefna, sem eru í lyfjaforminu, auk þess magn virkra innihaldsefna. Nota skal samheiti.
- d. Lyfjaform og styrkleiki, ásamt upplýsingum um magn tilgreint í þyngdareiningu, rúmmálseiningu eða skammti fyrir hvert lyfjaform lyfsins.
- e. Nafn og heimilisfang markaðsleyfishafa og framleiðanda, auk íslensks umboðsmanns ef hann er fyrir hendi.

34. gr.

*Ábending lyfs.*

Upplýsingar um viðurkennda ábendingu lyfsins skulu koma fram á fylgiseðli.

Lyfjastofnun getur ákveðið að upplýsingar um vissar ábendingar skuli ekki koma fram á fylgiseðli ef upplýsingar um þær gætu valdið sjúklingi alvarlegum óþægindum eða þyki óæskilegar af öðrum ástæðum.

35. gr.

*Varnaðarorð og varúðarreglur.*

Á fylgiseðli skal birta eftirfarandi upplýsingar, sem sjúklingur þarf að fá áður en hann notar lyfið:

- a. Frábendingar.
- b. Varúðarráðstafanir við notkun lyfsins.
- c. Milliverkanir við lyf og annað (til dæmis vín, tóbak, matvöru) sem getur haft áhrif á verkun lyfs.
- d. Sérstök varnaðarorð sem taka tillit til:
  1. Ákveðinna sjúklingahópa (til dæmis barna, þungaðra kvenna eða kvenna með börn á brjósti, aldraðra eða fólks sem haldið er tilteknum sjúkdómum).
  2. Áhrif á akstur eða stjórnun vélknúinna tækja.
  3. Hjálparefni sem nauðsynlegt er fyrir sjúkling að hafa vitneskju um til öruggrar notkunar lyfsins og er í samræmi við leiðbeiningar Evrópusambandsins ("Notice to Applicants") um hjálparefni.

36. gr.

*Upplýsingar um rétta notkun lyfsins.*

Á fylgiseðli skal birta upplýsingar um rétta notkun lyfsins og skal eftirfarandi sérstaklega tilgreint:

- a. Skammtastærðir.
- b. Notkunarleiðbeiningar.
- c. Hversu oft lyfið er gefið og aðrar nauðsynlegar upplýsingar um lyfjameðferð. Ef nauðsyn krefur skal einnig geta um eftirfarandi:
  1. Meðferðarlengd ef hún er tímabundin.
  2. Meðhöndlun vegna ofskömmtunar (einkenni og meðferð við ofskömmtun).
  3. Upplýsingar ef gleymist að taka einn eða fleiri skammta lyfsins.
  4. Upplýsingar um hættu á aukaverkunum þegar meðferð er hætt eða við breytingu á meðferð.
  5. Sérstök tilmæli um að ráðfæra sig við lækni eða lyfjafræðing, eftir því sem við á, til að afla frekari upplýsinga um notkun lyfsins.

## 37. gr.

*Aukaverkanir.*

Tilgreina skal á fylgiseðli aukaverkanir, sem geta komið fram við venjulega notkun lyfsins og upplýsingar um viðeigandi viðbrögð.

Fylgiseðill skal innihalda staðlaðan texta, samþykktan af Lyfjastofnun, sem hvetur sjúklinga til að tilkynna aukaverkanir.

Fylgiseðlar lyfja sem finna má í skrá yfir lyf sem eru undir sérstöku viðbótareftirliti, sbr. 23. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004, sbr. breytingarreglugerð (ESB) nr. 1027/2012, skulu innihalda tákn og staðlaðan texta, samþykktan af Lyfjastofnun, sem sýnir fram á að lyfið sé undir viðbótareftirliti.

## 38. gr.

*Geymsluskilyrði og aðrar upplýsingar.*

Á fylgiseðli skal vísa í fyrningardagsetningu á umbúðum með:

- Viðvörðun um að ekki skuli nota lyfið eftir þá dagsetningu.
- Upplýsingar um sérstök geymsluskilyrði sé þess þörf.
- Upplýsingar um hugsanleg sýnileg merki þess að lyfið geti verið skemmt.
- Fullnaðarlýsingu á eigindlegri samsetningu (með tilliti til virkra efna og hjálparefna) og megindegri samsetningu virkra efna, þar sem almenn heiti eru notuð, fyrir hvert form eða pakkningastærð lyfsins.
- Lyfjaformi og innihaldi, gefið upp í þyngd, rúmmáli eða einingafjölda, hverrar pakkningastærðar lyfsins.
- Nafni og heimilisfangi handhafa markaðsleyfis lyfsins og, ef við á, nöfnum umboðsmanna.
- Nafni og heimilisfangi framleiðanda.

## 39. gr.

*Myndir og tákn.*

Á fylgiseðli má nota sérstök tákn eða myndir til frekari skýringa á upplýsingum í 32.-38. gr. og öðrum upplýsingum sem eru í samræmi við samþykktu samantekt um eiginleika lyfsins (SmPC, SPC) og eru gagnlegar sjúklingum án þess á nokkurn hátt að vera auglýsing.

## 40. gr.

*Fylgiseðlar með lyffjum, sem ætluð eru dýrum.*

Með umbúðum dýralyfja skulu vera fylgiseðlar með upplýsingum sem ætlaðar eru eigendum eða umráðamönnum dýra. Ef rými leyfir má prenta þessar upplýsingar á sjálfar umbúðirnar, enda rýri þær ekki læsileika þeirra áletrana er jafnframt skulu vera á umbúðum.

Á fylgiseðlum lyfja fyrir dýr skulu auk þess sem tilgreint er í 32.-38. gr. koma fram eftirfarandi upplýsingar:

- Fyrir hvaða dýrategundir lyfið er ætlað, lyfjaskammtar fyrir hverja dýrategund, aðferð við gjöf og notkunarleiðbeiningar sé þess þörf.
- Biðtími fyrir afurðanýtingu, þó að hann sé enginn, fyrir lyf sem ætluð eru fyrir dýr sem notuð eru til manneldis.
- Tilmæli um meðhöndlun og eyðingu notaðra og fyrndra lyfja eftir því sem við á.

## 41. gr.

*Kröfur um læsileika og tungumál.*

Fylgiseðill skal vera ritaður á þann hátt að upplýsingar séu skýrar og skiljanlegar fyrir neytandann og eiganda eða umráðamann dýrs. Upplýsingar skulu vera á íslensku. Þetta ákvæði útilokar ekki að áletrun komi einnig fram á öðrum tungumálum, svo fremi að um sömu upplýsingar sé að ræða.

Fylgiseðillinn skal endurspegla samráð við markhópa sjúklinga til að tryggja að hann sé auðlæsilegur, skýr og einfaldur í notkun.

Til að tryggja aðgengi að nauðsynlegum lyfjum og upplýsingum um þau lyf getur Lyfjastofnun heimilað, að upplýsingar á fylgiseðlum séu á ensku eða Norðurlandamáli, enda séu umræddar upplýsingar aðgengilegar á íslensku á heimasíðu Lyfjastofnunar og til útprentunar í apóteki og afhentar sjúklingi við afgreiðslu viðkomandi lyfs. Við afgreiðslu skal sjúklingur upplýstur um að um sé að ræða íslenska þýðingu á fylgiseðli viðkomandi lyfs.

42. gr.

*Undantekningar.*

Lyfjastofnun getur veitt undanþágu frá birtingu ákveðinna upplýsinga á fylgiseðli og að fylgiseðill skuli vera á íslensku ef lyf er ekki afhent til sjúklings beint til sjálfsmeðferðar eða eiganda eða umráðamanns dýrs til meðhöndlunar þess eða þegar fyrir hendi er alvarlegur skortur á lyfinu.

## **F. Endurnýjun og framsal markaðsleyfis.**

43. gr.

*Umsókn um endurnýjun markaðsleyfis.*

Umsókn um endurnýjun markaðsleyfis lyfs skal send Lyfjastofnun í síðasta lagi níu mánuðum áður en leyfi rennur út.

Umsóknin skal innihalda uppfærð gögn um gæði, öryggi og verkun, þ.m.t. samantekt um samantektarskýrslur um öryggi lyfs og aukaverkanatilkynningar ásamt öllum upplýsingum um breytingar sem gerðar hafa verið frá því að markaðsleyfið var fyrst veitt.

Markaðsleyfi endurnýjast, megi ráða af umsóknargögnum að sambandið milli ávinnings og áhættu lyfsins sé jákvætt.

Lyfjastofnun veitir nánari leiðbeiningar um kröfur um gögn þegar sótt er um endurnýjun markaðsleyfis. Um málsmeðferð gilda ákvæði V. kafla.

44. gr.

*Umsókn um framsal markaðsleyfis.*

Umsókn um framsal markaðsleyfis lyfs til nýs leyfishafa sendist Lyfjastofnun í síðasta lagi 90 dögum fyrir framsalið.

Handhafi markaðsleyfis og sá aðili, sem óskað er eftir að leyfið verði framselt til, skulu staðfesta með undirritun sinni að þau gögn er að mati Lyfjastofnunar verða talin nauðsynleg vegna framsalsins, séu rétt og ófölsuð, og eftir því sem við á í samræmi við reglugerð (EB) nr. 2141/96.

## **IV. KAFLI**

### **Viðurkenning á grundvelli markaðsleyfis frá öðru aðildarríki EES-samningsins.**

45. gr.

*Grundvöllur fyrir viðurkenningu.*

*Málsmeðferð með gagnkvæmri viðurkenningu (e. Mutual Recognition Procedure):* Lyfjastofnun er heimilt að nota markaðsleyfi, sem veitt hefur verið af öðru EES-ríki, og hér eftir nefnist viðmiðunarland (e. *Reference Member State*) sem grundvöll viðurkenningar lyfs sem sótt er um markaðsleyfi fyrir. Við málsmeðferð slíkrar markaðsleyfisumsóknar nefnist Ísland sem og önnur EES-ríki tilgreind í umsókn, önnur en viðmiðunarland, þátttökuland (e. *Concerned Member State*). Umsókn um markaðsleyfi á grundvelli slíkrar viðurkenningar skal senda Lyfjastofnun í samræmi við kröfur þessa kafla og III. kafla.

46. gr.

*Gögn um lyf og málsmeðferð.*

Umsækjandi skal sýna fram á að þau gögn sem afhent eru með umsókn séu eins og þau gögn sem viðmiðunarlandið hefur viðurkennt og að þau gögn sem liggja fyrir í öðrum hlutaðeigandi aðildarríkjum EES-samningsins séu eins.

Með viðmiðunarlandi er átt við aðildarríki EES-samningsins, sem hefur unnið matsgerðir fyrir tiltekið lyf og gefið hefur út markaðsleyfi sem myndar grundvöll fyrir viðurkenningu í öðru aðildarríki EES-samningsins.

Með þáttökulandi er átt við aðildarríki innan EES, sem umsókn hefur verið send til og viðurkennir matsgerð og markaðsleyfi viðmiðunarlandsins.

Umsækjandi um markaðsleyfi fyrir lyf í fleiri en einu aðildarríki EES-samningsins skal fara þess á leit við eitt aðildarríki EES að það taki að sér hlutverk viðmiðunarlands og taki saman matsskýrslu um lyfið.

Hafi markaðsleyfi þegar verið veitt þegar umsókn er lögð fram skal Lyfjastofnun viðurkenna það markaðsleyfi sem viðmiðunarlandið hefur veitt. Í þessu skyni skal handhafi markaðsleyfisins fara þess á leit við viðmiðunarlandið að það semji matsskýrslu eða, ef þurfa þykir, uppfæri fyrirbyggjandi matsskýrslu. Viðmiðunarlandið skal semja matsskýrsluna eða uppfæra hana innan 90 daga frá móttöku gildrar umsóknar. Matsskýrslan, sem og samþykkt samantekt á eiginleikum lyfs og samþykktar merkingar og fylgiseðill, skal send viðkomandi löndum og umsækjandanum.

*Sjálfstæð málsmeðferð (e. Decentralized Procedure):* Hafi markaðsleyfi ekki verið veitt í neinu aðildarríki EES, þegar umsókn er lögð fram, og umsækjandinn sækir samtímis um markaðsleyfi í fleiri en einu aðildarríki EES, skal senda eins umsóknir til hlutaðeigandi landa þar sem sótt er um markaðsleyfi í samræmi við kröfur III. kafla. Með umsókn skal leggja lista yfir öll þau lönd þar sem umsóknir hafa verið lagðar fram. Umsækjandinn skal í umsókn sinni fara þess á leit við eitt umsóknarland að það taki að sér að vera viðmiðunarland, sem taki saman drög að matsskýrslu, drög að samantekt á eiginleikum lyfs og drög að merkingum og fylgiseðli. Viðmiðunarlandið vinnur þessi drög og sendir til umsækjanda og viðkomandi landa innan 120 daga frá því það hefur móttengið gilda umsókn.

Umsókn um markaðsleyfi lyfs fyrir dýr skv. 6. mgr. skal innihalda mat á hvort skilyrðum 11. mgr. 14. gr. sé fullnægt.

#### 47. gr.

##### *Upplýsingaskylda til Lyfjastofnunar Evrópu (EMA).*

Umsækjandi skal samhliða afhendingu umsóknar upplýsa Lyfjastofnun Evrópu (EMA), annaðhvort til nefndar um lyf fyrir menn (CHMP) eða til nefndar um lyf fyrir dýr (CVMP), um að umsókn hafi verið lögð fram ásamt því að skýra frá í hvaða aðildarríkjum EES-samningsins slíkar umsóknir hafi verið lagðar fram. Umsækjandi skal skýra frá dagsetningu umsóknar ásamt því að senda stofnuninni afrit markaðsleyfis sem útgefið hefur verið í viðmiðunarlandinu. Að auki skal umsækjandi senda afrit til nefndar skv. 1. málsl., af öllum markaðsleyfum sem útgefin hafa verið fyrir viðkomandi lyf í öðrum aðildarríkjum EES-samningsins og upplýsa um aðrar umsóknir sem eru til meðferðar.

#### 48. gr.

##### *Ákvörðun um viðurkenningu lyfs.*

Lyfjastofnun viðurkennir lyfið á grundvelli ákvörðunar viðmiðunarlandsins innan 90 daga eftir að matsgerð þess lands og samþykkt samantektar á eiginleikum lyfs (SPC), merkingar og fylgiseðill hefur verið móttekin, nema viðurkenning lyfs geti að mati Lyfjastofnunar, stofnað almannaeilbrigði manna í alvarlega hættu. Lyfjastofnun getur synjað um viðurkenningu dýrallyfs, geti lyfið að mati Lyfjastofnunar stofnað almannaeilbrigði manna eða dýra í alvarlega hættu eða umhverfinu.

Lyfjastofnun gefur út markaðsleyfi fyrir lyf sem viðurkennt hefur verið, í síðasta lagi 30 dögum eftir að samkomulag milli viðmiðunarlands og þáttökulanda liggur fyrir. Lyfjastofnun tilkynnir viðmiðunarlandinu samtímis ákvörðun sína.

#### 49. gr.

##### *Andmæli gegn innsendum gögnum um lyf.*

Ef Lyfjastofnun telur sér ekki fært að samþykkja matsskýrslu, samantekt á eiginleikum lyfs, merkingar og fylgiseðil innan þess tímabils sem mælt er fyrir um í 48. gr., af ástæðum sem varða hugsanlega, alvarlega hættu fyrir almannaeilbrigði, skal stofnunin senda viðmiðunarlandinu, öðrum þáttökulöndum, og umsækjandanum ítarlegan rökstuðning fyrir afstöðu sinni.

Ágreiningsatriðin skulu þegar í stað lögð fyrir samræmingarhóp (e. Coordination group) lyfjastofnana á Evrópska efnahagssvæðinu, sem aðsetur hefur hjá Lyfjastofnun Evrópu. Umsækjandanum skal gefast færi á að koma á framfæri sjónarmiðum sínum, munnlega eða skriflega í samræmi við þá málsmeðferð sem um getur í 29. gr. tilskipunar 2001/83/EB, með síðari breytingum.

Náist samkomulag innan 60 daga frá því tilkynnt var um ágreiningsatriði skv. 1. mgr., staðfestir viðmiðunarlandið að samkomulag liggi fyrir, lýkur málsmeðferðinni og tilkynnir það umsækjandanum. Skal Lyfjastofnun þá innan 30 daga gefa út markaðsleyfi fyrir lyfið.

#### 50. gr.

##### *Málskot til úrlausnar ágreinings.*

Takist ekki að ná samkomulagi innan samræmingarhópsins skv. 49. gr. innan 60 daga skal mál sent hlutaðeigandi nefndum Lyfjastofnunar Evrópu (nefnd um lyf fyrir menn (CHMP) eða nefnd um lyf fyrir dýr (CVMP)) til úrlausnar ágreinings í samræmi við þá málsmeðferð sem um getur í 32., 33. og 34. gr. tilskipunar 2001/83/EB, með síðari breytingum, eða 36., 37. og 38. gr. tilskipunar nr. 2001/82/EB, með síðari breytingum.

Við þær aðstæður, sem um getur í 1. mgr., er aðildarríkjum, sem hafa samþykkt matsskýrslu og drög að samantekt á eiginleikum lyfs, merkingum og fylgiseðli, heimilt að veita markaðsleyfi fyrir lyfinu að beiðni umsækjanda og án þess að bíða niðurstöðu málsmeðferðarinnar, er gildir uns endanleg niðurstaða skv. 1. mgr. liggur fyrir. Í því tilviki skal veita leyfi til markaðssetningar án þess að það hafi áhrif á niðurstöðu málsmeðferðarinnar.

#### 51. gr.

##### *Framlagning gagna um lyf vegna ágreiningsmála.*

Jafnskjótt og umsækjandi fær vitneskju um að ágreiningsmál hafi verið sent Lyfjastofnun Evrópu (EMA) til úrlausnar skv. 50. gr., skal hann senda þeirri nefnd stofnunarinnar skv. 1. mgr. 50. gr. sem er ætlað að fjalla um málið, afrit framlagðra gagna skv. 12. og 13. gr.

Þegar ákvörðun framkvæmdastjórnar Evrópusambandsins í ágreiningsmálinu liggur fyrir, í samræmi við málsmeðferð tilskipunar 2001/83/EB, með síðari breytingum, eða tilskipunar nr. 2001/82/EB, með síðari breytingum, tekur Lyfjastofnun viðeigandi ákvörðun innan 30 daga.

### V. KAFLI

#### **Málsmeðferð og veiting markaðsleyfis.**

#### **A. Meðferð umsóknar.**

#### 52. gr.

##### *Gild umsókn.*

Gild umsókn um markaðsleyfi fyrir lyf telst móttækin þegar Lyfjastofnun hefur fullvissað sig um að umsókn sé í samræmi við kröfur.

Verði umsókn ekki talin gild, skal Lyfjastofnun tilkynna umsækjanda um hverjar kröfur teljist ekki uppfylltar. Umsækjandi getur í slíkum tilvikum dregið umsókn sína til baka innan 30 daga frá dagsetningu tilkynningar eða óskað eftir því að fá að leggja fram viðbótargögn eða frekari upplýsingar.

#### 53. gr.

##### *Meðferð umsóknar.*

Lyfjastofnun skal framkvæma frumkönnun á umsókn og afla þeirra upplýsinga er álitnar eru nauðsynlegar svo umsókn verði tæk til umfjöllunar. Telji Lyfjastofnun skilyrðum ekki fullnægt til að veita markaðsleyfi skal tilkynna umsækjanda um það og honum veittur hæfilegur frestur til að tjá sig eða draga umsókn sína til baka áður en Lyfjastofnun staðfestir móttöku umsóknar.

## 54. gr.

*Málsmeðferðarfrestur:*

Innan 210 daga eftir að gild umsókn er lögð fram, skal ákvörðun tekin um viðurkenningu lyfs eða synjun, sbr. 60. gr. Óski Lyfjastofnun eftir því við umsækjanda að úr einhverjum annmörkum umsóknar verði bætt, framlengist fresturinn uns úr hefur verið bætt.

Byggi umsókn á markaðsleyfi útgefnu í öðru aðildarríki EES-samningsins, gilda reglurnar í IV. kafla.

## 55. gr.

*Stöðvun málsmeðferðar á grundvelli umsóknar í öðru aðildarríki EES-samningsins.*

Lyfjastofnun getur stöðvað umfjöllun um umsókn í tilvikum þar sem sótt hefur verið um markaðsleyfi fyrir sama lyf í öðru aðildarríki EES-samningsins, nema umsóknin hafi verið lögð fram í samræmi við reglurnar í IV. kafla.

Hafi umfjöllun verið stöðvuð af þessum sökum tilkynnir Lyfjastofnun viðmiðunarlandinu og umsækjanda um það.

## 56. gr.

*Stöðvun málsmeðferðar á grundvelli markaðsleyfis sem er útgefið í öðru aðildarríki EES-samningsins.*

Hafi annað aðildarríki EES-samningsins þegar gefið út markaðsleyfi fyrir lyf sem sótt er um markaðsleyfi fyrir hér á landi, stöðvar Lyfjastofnun umfjöllun um umsókn, nema umsóknin hafi verið lögð fram í samræmi við reglurnar í IV. kafla.

## 57. gr.

*Málskot til úrlausnar ágreinings vegna ólíkra ákvarðana aðildarríkja EES-samningsins.*

Í tilvikum þar sem fleiri aðildarríki EES-samningsins hafa tekið ólíkar ákvarðanir um leyfi, tímabundna niðurfellingu leyfis eða afturköllun leyfis fyrir lyf, er Lyfjastofnun, framkvæmdastjórn Evrópusambandsins, umsækjanda eða markaðsleyfishafa, heimilt að senda mál hlutaðeigandi nefndum Lyfjastofnunar Evrópu (CHMP eða CVMP), til úrlausnar ágreinings í samræmi við þá málsmeðferð sem um getur í 32., 33. og 34. gr. tilskipunar 2001/83/EB, með síðari breytingum, eða 36., 37. og 38. gr. tilskipunar 2001/82/EB, með síðari breytingum.

## 58. gr.

*Málskot til úrlausnar ágreinings í öðrum sérstökum tilfellum.*

Lyfjastofnun, framkvæmdastjórn Evrópusambandsins, umsækjandi eða markaðsleyfishafi geta einnig í öðrum sérstökum tilfellum en um ræðir í 57. gr., skotið máli til úrlausnar eftir sömu reglum.

**B. Veiting markaðsleyfis.**

## 59. gr.

*Skilyrði fyrir veitingu markaðsleyfis.*

Uppfylli umsókn skilyrði um gögn um gæði, öryggi og verkun lyfs, er markaðsleyfi veitt þegar Lyfjastofnun hefur samþykkt samantekt um eiginleika lyfs, merkingar og fylgiseðla ásamt því að ákvarða um, hvort lyf skuli lyfseðilsskytt, afgreiðslutilhögun, hámarks magn sem ávísa má með lyfseðli og takmarkanir á afgreiðslu skv. VII. kafla.

Umsækjandi móttækur samþykktu samantekt um eiginleika lyfs (SmPC), þegar Lyfjastofnun veitir markaðsleyfi fyrir lyf.

## 60. gr.

*Synjun um veitingu markaðsleyfis.*

Umsókn um markaðsleyfi er synjað ef:

- a. Lyf telst ekki uppfylla kröfur um gæði, öryggi eða verkun.
- b. Lyf er ætlað dýrum sem gefa af sér afurðir til manneldis og inniheldur virk efni sem ekki eru nefnd í viðauka I, II eða III við reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 37/2010 eða þar sem ekki er hægt að ákvarða um hámark leyfilegra lyfjaleifa.
- c. Biðtími fyrir afurðanýtingu er ekki nægilega langur til að tryggja að afurðir dýrs innihaldi ekki lyfjaleifar sem geta verið hættulegar neytendum eða gögn eru ekki fullnægjandi.
- d. Lyfið er dýralyf og talið að notkunarsvið geti stofnað heilsufari manna og dýra í óásættanlega hættu.
- e. Lyfið er dýralyf sem inniheldur efni sem önnur löggjöf leggur bann við að gefin séu dýrum.
- f. Umsóknin uppfyllir ekki gildandi kröfur og ekki hefur verið bætt úr annmörkum innan hæfilegs tímafrests skv. 52. gr.
- g. Gögn með umsókn sýna ekki fram á jákvætt samband ávinnings og áhættu.

Umsókn verður ekki synjað á grundvelli merkingar eða fylgiseðils enda sé umsókn að öðru leyti í samræmi við kröfur skv. III. kafla reglugerðar þessarar.

Umsækjandi eða handhafi markaðsleyfis er ábyrgur fyrir áreiðanleika þeirra skjala og gagna sem eru lögð fram.

Þó umsókn um markaðsleyfi sé ekki synjað vegna ófullnægjandi merkinga lyfsins eða fylgiseðils skv. undirköflum D og E í III. kafla breytir það ekki almennt lagalegri ábyrgð framleiðanda eða handhafa markaðsleyfis.

## 61. gr.

*Sérstök markaðsleyfi.*

Í sérstökum tilfellum og í samráði við umsækjanda er Lyfjastofnun heimilt að gefa út sérstakt markaðsleyfi með vissum skilyrðum.

Sérstakt markaðsleyfi má aðeins gefa út ef umsækjandi sýnir fram á, með hlutlægum og sannanlegum rökum, að honum sé ókleift að leggja fram tæmandi upplýsingar um verkun og öryggi lyfsins við venjuleg notkunarskilyrði. Notkun þessa ákvæðis um lyf fyrir menn skal vera í samræmi við þau skilyrði sem eru sett fram í viðauka 1, um staðla og aðferðarlýsingar fyrir efnagreiningar, líflyfja- og eiturefnafræðilegar prófanir og klínískar prófanir á lyfjum, við tilskipun 2001/83/EB, með síðari breytingum.

Gildistími markaðsleyfis sem veitt er samkvæmt þessu ákvæði er eitt ár og er hægt að endurnýja. Umsókn um endurnýjun skal metin með tilliti til skilyrðanna sem sett voru við veitingu leyfisins. Upplýsingar um þau skilyrði sem hlutaðeigandi markaðsleyfi er bundið við með viðeigandi tímafrestum skulu vera aðgengilegar. Skilyrðin skulu vera hluti af / framsett í áhættustjórnunarkerfi.

EES-samningurinn, viðauki 2, XIII. kafli, nr. 15qc, framseld reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 357/2014 um viðbætur við tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB og reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004, að því er varðar kringumstæður sem gætu kallað á verkunarrannsóknir eftir veitingu markaðsleyfis, gildir hér á landi með þeirri aðlögun sem leiðir af viðauka 2, bókun 1 við samninginn og samningnum að öðru leyti, sbr. reglugerð nr. 251/2017 um gildistöku reglugerða Evrópusambandsins um lyfjamál.

## 62. gr.

*Kröfur til markaðsleyfishafa eftir veitingu markaðsleyfis.*

Eftir að markaðsleyfi hefur verið veitt getur Lyfjastofnun krafist markaðsleyfishafa um eftirfarandi:

- a. Að framkvæma öryggisrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis ef grunur leikur á að hætta stafi af lyfi með markaðsleyfi. Ef fleiri en eitt lyf valda þessum sömu áhyggjum skal Lyfjastofnun, að höfðu samráði við nefndina sem starfar skv. a-lið 1. mgr. 56. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004, hvetja hlutaðeigandi markaðsleyfishafa til að láta fara fram sameiginlega öryggisrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis.

b. Að gera rannsókn á verkun lyfs eftir veitingu markaðsleyfis ef skilningur á sjúkdómnum eða klínísk aðferðafræði bendir til þess að umtalsverð endurskoðun þurfi að fara fram á öllu fyrra mati á verkun. Skyldan til að framkvæma rannsókn á verkun lyfs eftir veitingu markaðsleyfis skal byggjast á reglum sem fram koma í 22. gr. b tilskipunar 2001/83/EB og leiðbeiningum sem vísað er til í 108. gr. a sömu tilskipunar.

Ákvarðanir Lyfjastofnunar skv. 1. mgr. skulu vera skriflegar, rökstuddar og hafa að geyma tímafresti.

Markaðsleyfishafi skal innan 30 daga frá því að ákvörðun skv. 1. mgr. er tekin koma á framfæri við Lyfjastofnun að hann hyggist andmæla ákvörðuninni. Þegar slík tilkynning berst Lyfjastofnun skal stofnunin ákvarða tímafrest til handa markaðsleyfishafa til að koma að andmælum sínum.

Standi ákvörðun skv. 1. mgr. óbreytt eftir að andmæli hafa verið meðtekin skal breyta markaðsleyfinu og uppfæra áhættustjórnunarkerfi markaðsleyfisins/lyfsins til samræmis.

### C. Afturköllun markaðsleyfa.

63. gr.

*Afturköllun, niðurfelling, breyting og ógilding markaðsleyfis.*

Markaðsleyfi sem veitt er skv. 59. gr. er hægt að afturkalla, ógilda, fella niður tímabundið eða breyta ef:

|  |     |                                                                                                                                                                                                                      |
|--|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | a)  | Í ljós kemur að lyf sem er á markaði hér á landi uppfyllir ekki gildandi lög og reglur um lyf eða kröfur til þess að hljóta markaðsleyfi.                                                                            |
|  | b)  | Lyfið telst ekki lengur uppfylla kröfur um gæði, öryggi og verkun.                                                                                                                                                   |
|  | c)  | Upplýsingar er veittar hafa verið í tengslum við umsókn eru rangar eða hefur ekki verið breytt í samræmi við IX. kafla reglugerðar þessarar.                                                                         |
|  | ca) | Framleiðsla lyfsins er ekki í samræmi við upplýsingarnar sem veittar hafa verið í umsóknum um markaðsleyfi eða ef eftirlit framleiðanda er ekki samkvæmt eftirlitsaðferðunum sem er lýst í umsóknum um markaðsleyfi. |
|  | d)  | Ekki er framkvæmt gæðaeftirlit í samræmi við kröfur gildandi gæðalýsingar eins og reglur segja til um.                                                                                                               |
|  | e)  | Skyldum skv. 82. gr., til að gera nauðsynlegar breytingar í framleiðslu eða eftirliti eða á samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC, SPC), er ekki fullnægt.                                                              |
|  | f)  | Tími þar til afurðanýting dýra má hefjast að nýju eftir lyfjagjöf er ekki lengur talinn nægilega langur, svo að tryggja megir að í afurðum dýra séu ekki lyfjaleifar skaðlegar neytendum.                            |
|  | g)  | Umboð það er um getur í 106. gr. er ekki tilkynnt innan tilsettra tímamarka enda hafi aðilar fengið aðvörun um að slíkt rof á tímamörkum hafi í för með sér afturköllun markaðsleyfis.                               |
|  | h)  | Talið er að lyfið sé skaðlegt við venjuleg notkunarskilyrði.                                                                                                                                                         |
|  | i)  | Lyfið býr ekki yfir lækningaverkun.                                                                                                                                                                                  |
|  | j)  | Sambandið milli áhættu og ávinnings lyfsins er ekki lengur jákvætt við þau notkunarskilyrði sem tilgreind eru í leyfinu.                                                                                             |
|  | k)  | Að eigindleg og meginleg samsetning lyfsins sé ekki eins og hún var tilgreind.                                                                                                                                       |

Sé ekki farið að ákvæðum 21.-42. gr., um merkingu og fylgiseðla og fyrirmælum þar að lútandi ekki fylgt, getur Lyfjastofnun afturkallað markaðsleyfið uns ákvæðum um merkingar eða fylgiseðla hefur verið fullnægt.

Telji Lyfjastofnun, að loknu mati á gögnum um lyfjagát, að afturkalla skuli markaðsleyfi, fella niður tímabundið, breyta eða ógilda skal þegar í stað tilkynna það Lyfjastofnun Evrópu (EMA), aðildarríkjum EES-samningsins og markaðsleyfishafanum.

Ef nauðsynlegt er að grípa til aðgerða til að vernda lýðheilsu getur Lyfjastofnun felld niður markaðsleyfi fyrir lyf tímabundið. Skal það tilkynnt Lyfjastofnun Evrópu (EMA), framkvæmdastjórn Evrópusambandsins og hinum aðildarríkjum EES-samningsins í síðasta lagi næsta virka dag.

#### 64. gr.

##### *Afturköllun sérstakra markaðsleyfa.*

Sérstök markaðsleyfi sem veitt eru skv. 61. gr. er hægt að afturkalla eftir reglum 63. gr. eftir því sem við á.

### **D. Rökstuðningur, tilkynningar og birting.**

#### 65. gr.

##### *Matsgerðir.*

Lyfjastofnun vinnur matsgerðir og gerir athugasemdir við fylgiskjöl umsókna er varða niðurstöður lyfjagerðarfræðilegra og forklínískra prófana og klínískra prófana, áhættustjórnunarkerfa og lyfjagátarkerfa fyrir viðkomandi lyf. Matsgerðirnar skal endurskoða og uppfæra þegar fyrir liggja nýjar upplýsingar er þýðingu geta haft fyrir mat á gæðum, öryggi eða verkun lyfs.

Lyfjastofnun skal enn fremur útbúa samantekt á matsgerð sem unnin er skv. 1. mgr. þar sem fram koma upplýsingar um notkun lyfsins.

Almenningur getur óskað aðgangs að matsgerð þegar hún liggur fyrir. Réttur til aðgangs að matsgerð nær ekki til upplýsinga er varða mikilvæga fjárhags- eða viðskiptahagsmuni markaðsleyfishafa, sbr. 9. gr. upplýsingalaga, nr. 140/2012.

#### 66. gr.

##### *Rökstuðningur og tilkynningar.*

Þegar umsókn er synjað skv. 60. gr., skal rökstuðningur synjunar fylgja tilkynningu til umsækjanda og upplýsa skal um kæruleiðir. Sama gildir vegna afturköllunar markaðsleyfis.

#### 67. gr.

##### *Tilkynningar til Lyfjastofnunar Evrópu (EMA).*

Við útgáfu markaðsleyfis skv. 59. gr., sendir Lyfjastofnun samtímis afrit markaðsleyfis og samþykktar samantekt um eiginleika lyfs (SmPC, SPC) til Lyfjastofnunar Evrópu (EMA).

#### 68. gr.

##### *Birting upplýsinga um veitingu markaðsleyfa.*

Lyfjastofnun skal birta upplýsingar um útgefin markaðsleyfi á vefsíðu stofnunarinnar. Sama gildir um afturköllun markaðsleyfa.

### **VI. KAFLI**

#### **Reglur um miðlæg (central) markaðsleyfi fyrir lyf á Evrópska efnahagssvæðinu.**

## 69. gr.

*Umsókn um miðlægt markaðsleyfi fyrir Evrópska efnahagssvæðið.*

EES-samningurinn, viðauki 2, XIII. kafli, nr. 15zb, reglugerð (EB) nr. 726/2004, um málsmeðferð bandalagsins við veitingu leyfa fyrir manna- og dýralyf og eftirlit með þeim lyfjum og um stofnun Lyfjastofnunar Evrópu, sem breytt hefur verið með reglugerð (EB) nr. 1394/2007, reglugerð (ESB) nr. 1235/2012 og reglugerð (ESB) nr. 1027/2012, gildir hér á landi með þeirri aðlögun sem leiðir af viðauka 2, bókun 1 við samninginn og samningnum að öðru leyti, sbr. reglugerð nr. 794/2010 um gildistöku reglugerða Evrópusambandsins um lyfjamál (X). Reglugerð nr. 1235/2012 er birt í EES-viðbæti við Stjórnartíðindi Evrópusambandsins nr. 13, frá 27. febrúar 2014, bls. 11. Reglugerð nr. 1027/2012 er birt í EES-viðbæti við Stjórnartíðindi Evrópusambandsins nr. 13, frá 27. febrúar 2014, bls. 18.

EES-samningurinn, viðauki 2, XIII. kafli, nr. 15zd, reglugerð (EB) nr. 507/2006, um skilyrt markaðsleyfi fyrir mannalyfjum sem falla undir gildissvið reglugerðar (EB) nr. 726/2004, gildir hér á landi með þeirri aðlögun sem leiðir af viðauka 2, bókun 1 við samninginn og samningnum að öðru leyti, sbr. reglugerð nr. 418/2008 um gildistöku reglugerða Evrópusambandsins um lyfjamál (VIII).

EES-samningurinn, viðauki 2, XIII. kafli, nr. 15zh, reglugerð (EB) nr. 1394/2007 um hátæknimeðferð (e. advanced therapy) og um breytingu á tilskipun 2001/83/EBE og reglugerð (EB) nr. 726/2004, gildir hér á landi með þeirri aðlögun sem leiðir af viðauka 2, bókun 1 við samninginn og samningnum að öðru leyti, sbr. reglugerð nr. 418/2008 um gildistöku reglugerða Evrópusambandsins um lyfjamál (VIII).

EES-samningurinn, viðauki 2, XIII. kafli, nr. 15zj, reglugerð (EB) nr. 658/2007 um fésektir vegna brota á vissum skyldum í tengslum við markaðsleyfi sem veitt eru í samræmi við reglugerð (EB) nr. 726/2004, eins og henni var breytt með reglugerð nr. 488/2012 frá 8. júní 2012, öðlast gildi hér á landi með þeirri aðlögun sem leiðir af viðauka 2, bókun 1 við samninginn og samningnum að öðru leyti. Lyfjastofnun ákveður viðurlög í samræmi við tillögu framkvæmdastjórnar Evrópu.

Lyf sem falla undir viðauka reglugerðar (EB) nr. 726/2004 geta einungis hlotið markaðsleyfi samkvæmt þessum kafla. Lyfjum sem falla undir reglugerð (EB) nr. 726/2004, (2. tölul. 3. gr.) má veita markaðsleyfi með sama hætti. Umsóknir um markaðsleyfi vegna þessara lyfja skal senda Lyfjastofnun Evrópu (EMA).

Hafi framkvæmdastjórn Evrópusambandsins tekið ákvörðun um markaðsleyfi samkvæmt 1., 2. eða 3. mgr. skal Lyfjastofnun taka viðeigandi ákvörðun innan 30 daga.

## 70. gr.

*Umsókn um endurnýjun og framsal markaðsleyfis.*

EES-samningurinn, viðauki 2, XIII. kafli, nr. 15l, reglugerð (EB) nr. 214/96 um meðferð umsókna um framsal á markaðsleyfi lyfs, er falli undir reglugerð (EB) nr. 726/2004, öðlast gildi hér á landi með þeirri aðlögun sem leiðir af viðauka 2, bókun 1 við samninginn og samningnum að öðru leyti.

Markaðsleyfishafi skal senda umsókn um framsal á markaðsleyfi sem veitt hefur verið á grundvelli 69. gr. til Lyfjastofnunar Evrópu (EMA).

Markaðsleyfishafi skal senda umsókn um endurnýjun markaðsleyfis sem veitt hefur verið á grundvelli 69. gr. til Lyfjastofnunar Evrópu (EMA) í samræmi við ákvæði reglugerðar (EB) nr. 726/2004.

Hafi framkvæmdastjórn Evrópusambandsins tekið ákvörðun um endurnýjun, framsal eða afturköllun markaðsleyfis samkvæmt 2. eða 3. mgr. skal Lyfjastofnun taka viðeigandi ákvörðun innan 30 daga.

## 71. gr.

*Birting.*

Ákvæði í 68. gr. um birtingu upplýsinga um veitingu og afturköllun markaðsleyfa gilda um viðeigandi ákvarðanir eftir þessum kafla.

## VII. KAFLI

**Ákvarðanir um lyfseðilsskyldu, eftirritunarskyldu og takmarkanir á ávísun lyfja.**

## 72. gr.

*Ákvörðun um afgreiðsluhætti.*

Lyfjastofnun ákvarðar þegar lyf fær markaðsleyfi hvort það skuli lyfseðilsskylt og hvort einhverjar aðrar takmarkanir skuli vera á afgreiðslutilhögun. Lyfjastofnun ákvarðar einnig hvort blöndur er innihalda lyf, (þ.e. lyf sem ekki hafa sérstakt markaðsleyfi, t.d. stöðluð forskriftarlyf) skuli lyfseðilsskyldar.

## 73. gr.

*Ákvörðun um lyfseðilsskyldu lyfja handa mönnum og dýralyfja sem ætluð eru dýrum sem gefa ekki af sér afurðir til manneldis.*

Eftirfarandi atriði skipta meginmáli þegar ákveða skal hvort lyf skuli lyfseðilsskylt:

- Ef líkur eru á að lyf geti valdið heilsutjóni beint eða óbeint, jafnvel þó það sé rétt notað, ef meðferð er ekki stjórnad af lækni/tannlækni.
- Ef röng notkun lyfs getur valdið heilsutjóni, beint eða óbeint.
- Ef reynsla af notkun lyfs er það skammvinn að ætla má að verkun lyfsins og aukaverkanir séu ekki fullþekktar.
- Lyf er stungulyf sem venjulega er ávísað af lækni eða tannlækni.

Ef athygli Lyfjastofnunar er vakin á nýjum upplýsingum skal hún kanna þær og, eftir því sem við á, breyta flokkun lyfs.

## 74. gr.

*Ákvörðun um undanþágu frá lyfseðilsskyldu dýralyfja sem ætluð eru dýrum sem gefa af sér afurðir til manneldis.*

Lyfjastofnun getur heimilað að dýralyf sem ætluð eru dýrum, sem gefa af sér afurðir til manneldis, séu undanþegin lyfseðilsskyldu ef öll eftirtalin skilyrði eru uppfyllt:

- Gjöf dýralyfsins er takmörkuð við lyfjasamsetningar sem notaðar eru án sérstakrar þekkingar eða kunnáttu.
- Dýralyfið hefur hvorki í för með sér beina né óbeina áhættu fyrir dýrið eða dýrin sem eru meðhöndluð, fyrir þann sem gefur lyfið eða fyrir umhverfið, jafnvel þótt lyfið sé gefið á rangan hátt.
- Í samantekt á eiginleikum dýralyfsins eru ekki nein varnaðarorð um hugsanlegar, alvarlegar aukaverkanir af réttri notkun þess.
- Hvorki dýralyfið né önnur lyf, sem innihalda sama, virka efnið, hafa áður verið tilefni tíðra tilkynninga um alvarlega aukaverkun.
- Í samantekt á eiginleikum lyfsins er ekki getið um frábendingar í tengslum við önnur dýralyf sem eru almennt notuð án lyfseðils.
- Ekki þarf að geyma dýralyfið við sérstök skilyrði.
- Ekki er um að ræða neina áhættu fyrir neytendur að því er varðar lyfjaleifar í afurðum dýra sem hafa fengið meðferð, jafnvel þótt dýralyfin séu notuð á rangan hátt.
- Ekki er um að ræða neina áhættu fyrir heilbrigði manna eða dýra að því er varðar myndun á ónæmi gegn sýklalyfjum eða ormalyfjum, jafnvel þótt lyfin, sem innihalda þessi efni, séu notuð á rangan hátt.

## 75. gr.

*Ákvörðun um eftirritunarskyldu lyfja eða aðrar takmarkanir á afgreiðslu.*

Eftirfarandi atriði skipta meginmáli þegar ákvarða skal um eftirritunarskyldu lyfs og aðrar takmarkanir á afgreiðslu, svo sem ákvörðun um hámarks magn sem ávísa má hverju sinni:

- Lyfið inniheldur efni sem flokkast sem ávana- eða fíkniefni skv. alþjóðaskilgreiningum og þeim reglum er gilda hér á landi.
- Ef röng notkun lyfsins getur haft í för með sér alvarlega hættu á misnotkun eða valdið ávana og/eða fíkn, eða hætta er á að lyfið verði notað í ólöglegum tilgangi.
- Lyfið inniheldur virkt efni sem talið er rétt að hafa eftirritunarskylt af öryggisástæðum vegna tiltekinna eiginleika þess eða vegna þess hve efnið er lítt þekkt.

## 76. gr.

*Takmarkanir á notkun lyfs og ávísanaheimildum.*

Lyfjastofnun ákveður hvort notkun lyfseðilsskyldra lyfja skuli einungis bundin við sjúkrahús eða heilbrigðisstofnanir og eru lyfin þá merkt sérstakri merkingu í lyfjaskrá. Lyfjastofnun getur einnig takmarkað heimildir til að ávísa lyfjum við sérfræðinga í tilteknum greinum og eru lyfin þá merkt sérstakri merkingu í lyfjaskrá. Helstu ástæður framangreindra takmarkana eru:

- Vegna eiginleika lyfs telst notkun þess utan heilbrigðisstofnunar hættuleg eða öruggara þykir að binda notkun þess við heilbrigðisstofnun vegna þess hve það er nýtt.
- Lyf skal notast við sjúkdómum sem ekki er unnt að greina nema á sérhæfðum heilbrigðisstofnunum er ráða yfir nauðsynlegum tækjabúnaði, jafnvel þó notkun lyfsins geti síðan farið fram utan heilbrigðisstofnunar.
- Lyf er ætlað þeim sjúklingum, sem koma á göngudeildir sjúkrahúsa og nauðsynlegt þykir að meðferð sé, með tilliti til verkunar lyfsins og mögulegra aukaverkana, stjórnað af sérfræðingi jafnt við upphaf meðferðar og í framhaldsmeðferð.

## VIII. KAFLI

**Réttaráhrif markaðsleyfa.****A. Almenn ákvæði.**

## 77. gr.

*Réttur til markaðssetningar.*

Markaðsleyfi veitir leyfishafa rétt til að markaðssetja lyf sem sérlyf í samræmi við leyfið og þær ákvarðanir og reglur sem að öðru leyti gilda.

Gildistími markaðsleyfa er fimm ár og má endurnýja að þeim tíma liðnum skv. 43. gr. eða 69. gr. Áður en að endurnáti kemur skal markaðsleyfishafi, í það minnsta sex mánuðum áður en markaðsleyfi fellur úr gildi skv. 2. mgr., hafa lagt fyrir Lyfjastofnun fullnægjandi og uppfærð gögn um gæði, öryggi og verkun lyfja, þ.m.t. allar breytingar sem gerðar hafa verið frá því að markaðsleyfið var veitt.

Markaðsleyfi sem endurnýjað er á grundvelli umsóknar skv. 43. gr., skal gilda um ótakmarkaðan tíma hafi markaðsleyfið sem endurnýjað var verið í gildi þann 1. júlí 2006 eða eftir þann tíma.

Lyfjastofnun getur ákveðið með gildum rökum sem varða lyfjagát, að hið endurnýjaða markaðsleyfi skuli takmarkað við fimm ára gildistíma.

Markaðsleyfi fellur úr gildi ef lyf sem markaðsleyfi hefur verið veitt fyrir hefur í reynd ekki verið sett á markað innan þriggja ára frá veitingu leyfisins eða lyf sem leyfi hefur verið veitt fyrir og sett á markað hefur í reynd ekki verið á markaði samfleytt í þrjú ár. Lyfjastofnun er heimilt við sérstakar aðstæður og af ástæðum, sem varða lýðheilsu að veita undanþágur frá þessu. Slíkar undanþágur skulu studdar viðeigandi rökum.

Markaðsleyfi hefur ekki áhrif á ábyrgð leyfishafa er hann kann að hafa skv. annarri löggjöf.

## 78. gr.

*Bann gegn markaðssetningu lyfja er veitt hefur verið markaðsleyfi.*

Lyfjastofnun getur tafarlaust lagt bann við markaðssetningu lyfs og krafist þess að lyf er veitt hefur verið markaðsleyfi, verði tekið af markaði ef talið er:

- að lyfið sé skaðlegt við venjulega notkun, eða
- að lyfið búi ekki yfir lækningaverkun, eða
- að sambandið milli áhættu og ávinnings sé ekki hagstætt við þau notkunarskilyrði sem tilgreind eru í leyfinu, eða
- að eigindleg og meginindleg samsetning þess sé ekki eins og hún var tilgreind, eða
- að ekki hafi verið gerðar eftirlitsprófanir á lyfinu og/eða innihaldsefnum þess né á millistigi í framleiðsluferlinu eða að öðrum kröfum eða skuldbindingum í tengslum við veitingu framleiðsluleyfisins hafi ekki verið fullnægt, eða

f. ef í ljós koma slíkir annmarkar á lyfi að teljist grundvöllur til afturköllunar markaðsleyfis þess.

Markaðsleyfishafa skal ef mögulegt er gert viðvart um að slík ákvörðun sé yfirvofandi. Ákvörðun um tafarlaust bann við markaðssetningu lyfs skal rökstudd og upplýsa skal um kæruleiðir.

Lyfjastofnun getur bannað markaðssetningu einstakrar framleiðslulotu ef í ljós koma gallar í lyfi.

Lyfjastofnun getur að eigin frumkvæði eða að beiðni framkvæmdastjórnar Evrópusambandsins bannað tímabundið markaðssetningu lyfs sem fengið hefur markaðsleyfi skv. VI. kafla þegar brýna nauðsyn ber til, til verndar almannaheilbrigði eða umhverfi.

Taki Lyfjastofnun ákvörðun skv. 1. eða 3. mgr. fyrir lyf með markaðsleyfi skv. VI. kafla skal Lyfjastofnun Evrópu (EMA) tilkynnt um ákvörðunina í síðasta lagi næsta virka dag á eftir.

Taki Lyfjastofnun ákvörðun skv. 4. mgr. fyrir lyf með markaðsleyfi skv. VI. kafla skal hún tryggja að heilbrigðisstarfsfólk sé upplýst um ákvörðunina og ástæður hennar og tilkynna Lyfjastofnun Evrópu (EMA) og framkvæmdastjórn Evrópusambandsins um hana í síðasta lagi næsta virka dag á eftir.

Þegar ákvörðun um bann við markaðssetningu eða sölubann lyfs með markaðsleyfi skv. VI. kafla er tekin af framkvæmdastjórn Evrópusambandsins í samræmi við reglugerð (EB) nr. 726/2004 tekur Lyfjastofnun viðeigandi ákvörðun innan 30 daga.

79. gr.

*Markaðssetning lyfja eftir að markaðsleyfi er útrunnið.*

Sé annað ekki ákveðið er heimilt að hafa lyf á markaði í allt að 90 daga eftir að markaðsleyfi er útrunnið.

## **B. Sérstakar skyldur markaðsleyfishafa.**

80. gr.

*Eftirlitsskylda.*

Markaðsleyfishafi skal fylgjast með þeim hættum sem kunna að vera fyrir hendi við notkun lyfs. Allar aukaverkanir sem koma í ljós hjá mönnum eða dýrum við notkun lyfs skulu skráðar og tilkynntar í samræmi við ákvæði X. kafla.

81. gr.

*Upplýsingaskylda.*

Eftir að markaðsleyfi hefur verið veitt skal markaðsleyfishafi upplýsa Lyfjastofnun um þann dag sem markaðssetning lyfs, sem er ætlað mönnum, hefst í reynd, að teknu tilliti til mismunandi pakkningastærða og gerða sem leyfi var veitt fyrir. Hafi markaðsleyfi verið veitt skv. VI. kafla skal slík tilkynning send Lyfjastofnun Evrópu (EMA).

Markaðsleyfishafi skal enn fremur greina Lyfjastofnun, eða Lyfjastofnun Evrópu (EMA) sé um leyfi skv. VI. kafla að ræða, frá því ef hætt er að markaðssetja lyfið í aðildarríkinu, annaðhvort um tíma eða til frambúðar. Slík tilkynning skal send eigi síðar en tveimur mánuðum áður en hlé er gert á markaðssetningu lyfs nema um sérstakar aðstæður sé að ræða.

Markaðsleyfishafi skal þegar í stað leggja fyrir Lyfjastofnun allar nýjar upplýsingar sem kunna að leiða til breytinga á þeim atriðum eða skjölum sem um getur í 12. gr., 14. gr., 19. gr., 50. gr. eða í viðauka 1 við tilskipun 2001/83/EB, með síðari breytingum, og viðauka 1 við tilskipun 2001/82/EB, með síðari breytingum. Einkum skal hann tilkynna Lyfjastofnun jafnóðum um öll bönn eða takmarkanir sem lögbær yfirvöld, í löndum þar sem lyfið, sem er ætlað mönnum, er sett á markað, kunna að setja og um allar nýjar upplýsingar sem gætu haft áhrif á mat á ávinningi og áhættu af notkun viðkomandi lyfs.

Lyfjastofnun getur hvenær sem er beðið handhafa markaðsleyfis um að afhenda gögn sem sýna fram á að sambandið milli áhættu og ávinnings sé enn jákvætt og þannig er stöðugt unnt að meta þetta samband.

Markaðsleyfishafa er skylt að upplýsa Lyfjastofnun um vitneskju sína um allar nýjar upplýsingar sem hann fær um klínísk áhrif og aukaverkanir, eiturefnafræði og gæði lyfs og um alla galla eða annmarka er fram koma í lyfi.

Að fenginni beiðni frá Lyfjastofnun skal handhafi markaðsleyfis veita stofnuninni allar upplýsingar, einkum í tengslum við lyfjagát, um umfang sölu á lyfi og allar upplýsingar sem hann býr yfir um fjölda lyfseðla fyrir lyfi.

Ef markaðsleyfishafi hættir að bjóða lyf á markaði annaðhvort tímabundið eða til frambúðar skal hann greina Lyfjastofnun frá því. Slík tilkynning skal send eigi síðar en tveimur mánuðum áður en hlé er gert á því að setja lyfið á markað nema um sérstakar aðstæður sé að ræða. Markaðsleyfishafinn skal tilkynna Lyfjastofnun um ástæðurnar fyrir slíkri aðgerð í samræmi við 2. mgr. 123. gr. tilskipunar 2001/83/EB, með síðari breytingum.

Markaðsleyfishafi lyfs, sem hefur í reynd verið sett á markað hér á landi, skal, að svo miklu leyti sem það er á ábyrgð hans, tryggja viðeigandi og stöðuga afhendingu þessa lyfs til lyfjabúða og þeirra sem hafa leyfi til að afgreiða lyf svo að þörfum sjúklinga hér á landi sé fullnægt.

#### 82. gr.

##### *Skylda til að mæla með breytingum.*

Markaðsleyfishafa er skylt að fylgjast með nýjungum á sviði tækni og vísinda sem varða lyf og gera nauðsynlegar breytingar til að tryggja bestu framleiðslu- og prófunaraðferðir sem þekktar eru á hverjum tíma.

Allar slíkar breytingar skulu viðurkenndar eftir ákvæðum IX. kafla.

#### 83. gr.

##### *Eftirlit með lyfjum er fengið hafa markaðsleyfi.*

Lyfjastofnun getur hvenær sem er framkvæmt gæðaeftirlit á lyfjum sem hafa markaðsleyfi.

Lyfjastofnun skal ganga úr skugga um að farið sé að settum reglum um lyf með endurteknum skoðunum, og ef þurfa þykir fyrirvaralausum skoðunum og, ef við á, með því að fela opinberri rannsóknarstofu á sviði lyfjaeftirlits eða rannsóknarstofu sem aðildarríki hefur tilnefnt til þessa verks, að annast prófanir á sýnum.

### **C. Viðurkenning í öðru aðildarríki EES-samningsins á grundvelli íslensks markaðsleyfis.**

#### 84. gr.

##### *Forsendur fyrir viðurkenningu í öðru aðildarríki EES-samningsins.*

Óski umsækjandi eða markaðsleyfishafi fyrir lyf hér á landi eftir að nýta leyfið sem grundvöll viðurkenningar í öðru aðildarríki EES-samningsins, skal viðkomandi upplýsa Lyfjastofnun um það og skýra frá hugsanlegum breytingum eða viðbótum við þau gögn er lögð hafa verið fram hér á landi.

Lyfjastofnun er heimilt að krefjast þess að afhentar verði allar þær upplýsingar og gögn sem nauðsynleg eru til að ákvarða hvort hin innsendu gögn í viðkomandi aðildarríki EES-samningsins séu nákvæmlega eins og þau sem notuð eru hér á landi.

#### 85. gr.

##### *Samantekt og uppfærsla matsgerða.*

Umsækjandi um markaðsleyfi eða markaðsleyfishafi getur óskað eftir að Lyfjastofnun vinni matsgerð fyrir lyf eða framkvæmi nauðsynlega endurskoðun á fyrirliggjandi matsgerð. Beiðni um slíkt skal taka til meðferðar innan 90 daga frá móttöku.

#### 86. gr.

##### *Miðlun matsgerða.*

Lyfjastofnun hefur milligöngu um miðlun matsgerða til þeirra aðildarríkja EES-samningsins, sem tilgreind eru af markaðsleyfishafa, á sama tíma og hann leggur fram sínar umsóknir um markaðsleyfi í þessum löndum.

## IX. KAFLI

**Breytingar á skilmálum markaðsleyfis.**

87. gr.

*Breytingar á skilmálum markaðsleyfis.*

EES-samningurinn, viðauki 2, XIII. kafli, nr. 15zi, reglugerð (EB) nr. 1234/2008, um umfjöllun um breytingar á skilmálum markaðsleyfa fyrir mannalyfjum og dýralyfjum, eins og henni var breytt með reglugerð (ESB) nr. 712/2012, gildir hér á landi með þeirri aðlögun sem leiðir af viðauka 2, bókun 1 við samninginn og samningnum að öðru leyti, sbr. reglugerð nr. 418/2010 um gildistöku reglugerðar Evrópusambandsins um lyfjamál (VIII).

Með umsókn um breytingar á skilmálum markaðsleyfis, sem veitt hefur verið á grundvelli 48. gr., 51. gr. eða 69. gr., skal fara samkvæmt 1. mgr.

Þegar framkvæmdastjórn Evrópusambandsins hefur tekið ákvörðun um breytingu á skilmálum markaðsleyfis lyfs á grundvelli reglnanna í VI. kafla, í samræmi við reglugerð (EB) nr. 1234/2008, eins og henni var breytt með reglugerð (ESB) nr. 712/2012, tekur Lyfjastofnun viðeigandi ákvörðun innan 30 daga.

88. gr.

*Breytingar á merkingum eða fylgiseðlum.*

Umsókn um breytingu á merkingum eða fylgiseðli er ekki krefst breytinga á samantekt á eiginleikum lyfs, telst viðurkennd ef markaðsleyfishafi fær ekki athugasemdir frá Lyfjastofnun innan 90 daga eftir að gild umsókn er móttækin.

## X. KAFLI

**Lyfjagát (Pharmacovigilance) vegna lyfja fyrir menn.**

89. gr.

*Sérstakar skilgreiningar.*

Í kafla þessum merkja eftirfarandi hugtök:

- a. *Aukaverkun*: Skaðleg og ótilætluð verkun lyfs sem notað er í venjulegum skömmtum fyrir menn eða dýr til að fyrirbyggja, greina eða meðhöndla sjúkdóm eða breytingar á lífeðlisfræðilegri starfsemi.
- b. *Alvarleg aukaverkun*: Aukaverkun hjá mönnum sem leiðir til dauða, lífshættulegs ástands, veldur fötlun, fjarveru frá vinnu, fæðingargalla, sjúkrahúsvist eða lengingar á sjúkrahúsvist eða leiðir til dauða hjá dýri eða ólæknandi eða langvarandi sjúkdómseinkennum.
- c. *Óvæntar aukaverkanir*: Aukaverkanir sem vegna eðlis, alvarleika eða afleiðinga þeirra eru ekki eins og getið er um í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC).
- d. *Alvarlegar óvæntar aukaverkanir*: Aukaverkanir sem bæði eru alvarlegar og óvæntar.
- e. *Lyfjagát*: Eftirlit með aukaverkunum lyfja. Lyfjastofnun í samvinnu við önnur lyfjamálayfirvöld í aðildarríkjum hins Evrópska efnahagssvæðis, kemur á fót gagnagrunni, svo auðvelda megi flæði upplýsinga um lyfjagát vegna lyfja sem eru á markaði á Evrópska efnahagssvæðinu, í því skyni að upplýsingar berist hlutaðeigandi stjórnvöldum aðildarríkjanna á sama tíma.
- f. *Samantektarskýrsla um öryggi lyfs (e. Periodic Safety Update Report; PSUR)*: Skýrsla sem gefin er út reglulega og inniheldur upplýsingar sem getið er um í 96. gr.
- g. *Rannsókn á öryggi lyfs eftir markaðssetningu*: Klínískar- og faraldsfræðilegar lyfjarannsóknir sem framkvæmdar eru vegna ákvæða í markaðsleyfi, til að greina og meta hættu sem getur stafað af lyfi á markaði.
- h. *Misnotkun lyfja*: Stöðug eða tímabundin, vísvitandi óhófleg notkun lyfs sem hefur líkamleg og sálarleg áhrif.

90. gr.

*Kröfur til lyfjagátarkerfis markaðsleyfishafa.*

Markaðsleyfishafi skal:

- a. setja á fót og starfrækja lyfjagátarkerfi í þeim tilgangi að meta gögn sem honum berast,
- b. meta og framkvæma nauðsynlegar ráðstafanir til að draga úr áhættu og koma í veg fyrir aukaverkanir og
- c. yfirfara kerfið reglulega, taka saman aðalatriði sem koma fram í grunnskjali lyfjagátarkerfis ásamt því að útbúa áætlun um hvernig koma skuli í veg fyrir frávik sem greinast við yfirferð á kerfinu.

Sem hluti af lyfjagátarkerfi skal markaðsleyfishafi ávallt hafa í þjónustu sinni hæfan einstakling sem ábyrgð ber á lyfjagát innan fyrirtækisins. Nafn þessa einstaklings, ásamt tengiliðaupplýsingum, skal tilkynna til Lyfjastofnunar. Viðkomandi einstaklingur skal:

- a. vera búsettur og starfa í einhverju ríkja Evrópska efnahagssvæðisins,
- b. halda úti og afhenda Lyfjastofnun, sé þess óskað, grunnskjal lyfjagátarkerfisins,
- c. starfrækja áhættustjórnunarkerfi fyrir hvert lyf,
- d. hafa eftirlit með niðurstöðum aðgerða, sem gripið er til í því skyni að draga úr áhættu, sem fram koma í áætlun um áhættustjórnun eða í þeim skilyrðum sem sett eru til grundvallar veitingu markaðsleyfis,
- e. uppfæra áhættustjórnunarkerfið og hafa eftirlit með lyfjagátarupplýsingum í þeim tilgangi að greina hvort nýir áhættuþættir lyfs hafi komið í ljós eða hvort breytingar hafi orðið á sambandi áhættu og ávinnings lyfs og
- f. upplýsa Lyfjastofnun Evrópu og lögbær yfirvöld um ný vandamál sem upp koma í tengslum við öryggi lyfs og breytingar á sambandi áhættu og ávinnings lyfs.

Skilyrði og forsendur markaðsleyfis skulu koma fram í áhættustjórnunarkerfi.

#### 91. gr.

##### *Kröfur um áhættustjórnunarkerfi eldri lyfja.*

Krafan um starfrækslu áhættustjórnunarkerfis, sbr. c-lið 2. mgr. 90. gr., skal ekki eiga við um lyf sem fengu upphaflega markaðsleyfi fyrir 21. júlí 2012.

Lyfjastofnun er þó heimilt að gera slíka kröfu ef grunur leikur á að áhætta sé til staðar sem hefur áhrif á samband ávinnings og áhættu lyfs sem upphaflega fékk markaðsleyfi fyrir 21. júlí 2012. Í slíkum tilfellum getur Lyfjastofnun krafist þess að markaðsleyfishafi taki saman nákvæma lýsingu á áhættustjórnunarkerfi, ásamt upplýsingum um hvernig slíkt kerfi verður sett í framkvæmd, vegna lyfsins sem á í hlut. Geri Lyfjastofnun slíka kröfu skal hún vera skrifleg og rökstudd og tilgreina sérstaklega tímafrest markaðsleyfishafa til að verða við kröfunni.

Markaðsleyfishafi skal innan 30 daga frá því að ákvörðun skv. 2. mgr. er tekin koma á framfæri við Lyfjastofnun að hann hyggist andmæla ákvörðuninni. Þegar slík tilkynning berst Lyfjastofnun skal stofnunin ákvarða tímafrest til handa markaðsleyfishafa að koma að andmælum sínum.

Standi ákvörðun skv. 2. mgr. óbreytt eftir að andmæli hafa verið meðtekin skal breyta markaðsleyfinu svo að það innihaldi áhættustjórnunarkerfi sem eitt skilyrði fyrir veitingu markaðsleyfisins.

#### 92. gr.

##### *Upplýsingar til almenninga sem varða öryggi lyfs.*

Ef markaðsleyfishafi hefur í hyggju að senda frá sér upplýsingar til almenninga sem varða öryggi lyfs skal hann jafnframt senda sömu upplýsingar til Lyfjastofnunar, Lyfjastofnunar Evrópu og framkvæmdastjórnar Evrópusambandsins. Upplýsingar sem sendar eru til Lyfjastofnunar, Lyfjastofnunar Evrópu og framkvæmdastjórnar Evrópusambandsins skulu sendar eigi síðar en á sama tíma og upplýsingar eru sendar almenningi. Upplýsingarnar skulu vera hlutlægar og ekki misvísandi.

#### 93. gr.

##### *Skráning aukaverkana.*

Markaðsleyfishafar skulu skrá allar ætlaðar aukaverkanir lyfja sem eiga sér stað á Evrópska efnahagssvæðinu sem og í öðrum ríkjum utan þess sem þeim er tilkynnt um af sjúklingum, heilbrigðisstarfsfólki eða sem fram koma í öryggisrannsókn sem fram fer eftir að markaðsleyfi er gefið út.

Markaðsleyfishafar skulu tryggja að skráningar þeirra á ætluðum aukaverkunum skv. 1. mgr. séu allar aðgengilegar á a.m.k. einum stað á Evrópska efnahagssvæðinu.

Skráning aukaverkana sem fram koma í klínískri lyfjarannsókn skulu tilkynntar samkvæmt reglugerð um klínískar lyfjarannsóknir.

## 94. gr.

*Tilkynningar aukaverkana.*

Markaðsleyfishafar skulu taka við og skrá allar tilkynningar um ætlaðar aukaverkanir lyfja sem þeim berast frá sjúklingum og heilbrigðisstarfsfólki með rafrænum hætti eða með öðrum viðeigandi hætti.

Markaðsleyfishafar skulu skrá allar tilkynningar um ætlaðar alvarlegar aukaverkanir, sem eiga sér stað á Evrópska efnahagssvæðinu eða í ríkjum utan þess, í EudraVigilance-gagnagrunninn eigi síðar en 15 dögum frá því að tilkynning berst.

Aðrar tilkynningar um aukaverkanir, sem ekki eru alvarlegar, skulu markaðsleyfishafar skrá í EudraVigilance-gagnagrunninn eigi síðar en 90 dögum frá því að tilkynning berst.

Markaðsleyfishafar skulu vakta fræðaskrif á sviði læknis- og lyfjafræði sem snerta lyf sem þeir hafa markaðsleyfi fyrir og tilkynna ætlaðar aukaverkanir lyfja sem þar koma fram.

Krafan um að tilkynna aukaverkanir samkvæmt þessari grein nær ekki til lyfja sem innihalda virk efni sem finna má í skrá sem Lyfjastofnun Evrópu heldur úti, sbr. 27. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004.

## 95. gr.

*Verklag við mat á tilkynntum aukaverkunum.*

Markaðsleyfishafar skulu setja sér verklagsreglur um öflun nákvæmra og sannprófanlegra gagna vegna vísindalegs mats á tilkynntum ætluðum aukaverkunum. Markaðsleyfishafar skulu einnig afla framhaldsupplýsinga um þessar tilkynningar og skrá slík gögn í EudraVigilance-gagnagrunninn.

Markaðsleyfishafar skulu starfa í samstarfi við Lyfjastofnun Evrópu og önnur lögbær yfirvöld á Evrópska efnahagssvæðinu, þ.m.t. Lyfjastofnun, að því að finna þau tilvik þar sem sama tilkynningin um ætlaða aukaverkun er skráð oftari en einu sinni.

## 96. gr.

*Reglulega uppfærðar öryggisskýrslur (e. Periodic Safety Update Report; PSUR).*

Markaðsleyfishafar skulu senda Lyfjastofnun Evrópu reglulega uppfærðar öryggisskýrslur. Reglulega uppfærð öryggisskýrsla skal innihalda eftirfarandi upplýsingar:

- Samantekt gagna sem varða samband ávinnings og áhættu lyfs, þ.m.t. niðurstöður allra rannsókna með tilliti til hugsanlegra áhrifa þeirra á markaðsleyfi lyfsins sem um ræðir,
- Vísindalegt mat á sambandi ávinnings og áhættu lyfsins sem um ræðir,
- Allar sölutölur lyfsins sem um ræðir sem og öll gögn sem markaðsleyfishafi hefur undir höndum um fjölda lyfjaávísana á lyfið sem um ræðir, þ.m.t. mat á því hversu margir kunna að hafa notað lyfið.

Hið vísindalega mat, sbr. b-lið 1. mgr., skal byggjast á öllum tiltækum gögnum, þ.m.t. gögnum úr klínískum lyfjarannsóknum fyrir ábendingar og þýði sem eru ekki tilgreind í markaðsleyfinu.

Markaðsleyfishafar lyfja sem hlotið hafa markaðsleyfi í samræmi við 6., 14. og 15. gr. reglugerðar nr. 142/2011, um markaðsleyfi náttúrulyfja og skráningu jurtalyfja sem hefð er fyrir skulu senda Lyfjastofnun Evrópu reglulega uppfærða öryggisskýrslu í eftirfarandi tilvikum:

- Ef skil á reglulega uppfærðri öryggisskýrslu er eitt af skilyrðum markaðsleyfis og
- Ef Lyfjastofnun krefst þess.

Krafa Lyfjastofnunar, sbr. b-lið 3. mgr., skal byggjast á aðstæðum sem rekja má til skorts á lyfjagátarupplýsingum eða skorts á reglulega uppfærðri öryggisskýrslu vegna virka innihaldsefnisins eftir að markaðsleyfi hefur verið veitt.

Reglulega uppfærðri öryggisskýrslu skal skila til Lyfjastofnunar Evrópu með rafrænum hætti.

## 97. gr.

*Skilatiðni reglulega uppfærðrar öryggisskýrslu.*

Skilatiðni reglulega uppfærðrar öryggisskýrslu skal tilgreind í markaðsleyfi lyfs. Skiladagsetningar samkvæmt tilgreindri skilatiðni skulu reiknaðar frá dagsetningu markaðsleyfisins.

Handhafar markaðsleyfa sem veitt voru fyrir 21. júlí 2012, og sem eru ekki bundin því skilyrði að kveðið sé á um skilatiðni og skiladagsetningar reglulega uppfærðrar öryggisskýrslu með öðrum hætti, skulu skila þessum skýrslum inn til lögbærra yfirvalda á Evrópska efnahagssvæðinu í eftirfarandi tilvikum:

- a. þegar í stað sé þess krafist,
- b. í þeim tilfellum þegar lyf er ekki markaðssett, þá á a.m.k. sex mánaða fresti frá því að markaðsleyfi er veitt og þar til lyf er markaðssett,
- c. í þeim tilfellum þegar lyf er markaðssett, þá á a.m.k. sex mánaða fresti fyrstu tvö árin eftir að lyfið var fyrst sett á markað, einu sinni á ári næstu tvö ár þar á eftir og þaðan í frá á þriggja ára fresti.

Markaðsleyfishafar skulu sækja um breytingar á markaðsleyfi í tengslum við breytta skilatiðni reglulega uppfærðrar öryggisskýrslu í samræmi við málsmeðferð sem mælt er fyrir um í 4.-7. mgr. 107. gr. c tilskipunar 2001/83/EB, með síðari breytingum.

Breyting á markaðsleyfi skv. 3. mgr. tekur gildi sex mánuðum frá dagsetningu umsóknar um breytingu.

## 98. gr.

*Breytingar á markaðsleyfi.*

Lyfjastofnun skal breyta, fella niður eða ógilda markaðsleyfi lyfs í samræmi við ákvarðanir sem teknar eru samkvæmt málsmeðferðinni sem kveðið er á um í d-k-liðum 107. gr. tilskipunar 2001/83/EB, með síðari breytingum.

Markaðsleyfishafar skulu sækja um breytingar á markaðsleyfi í samræmi við ákvarðanir sem teknar eru samkvæmt málsmeðferðinni sem kveðið er á um í d-k-liðum 107. gr. tilskipunar 2001/83/EB, með síðari breytingum.

## 99. gr.

*Tilkynningaskylda um aukaverkanir.*

Meðhöndlandi læknir eða tannlæknir skal tilkynna til Lyfjastofnunar allan grun um að notkun lyfs eða lyfja hafi leitt til:

- a. banvænnar eða lífshættulegrar aukaverkunar,
- b. aukaverkunar sem haft hefur í för með sér varanlegar alvarlegar afleiðingar eða
- c. óvæntrar eða nýrrar aukaverkunar.

Tilkynningu um aukaverkun skal skilað til Lyfjastofnunar á vefsíðu stofnunarinnar.

EES-samningurinn, viðauki 2, XIII. kafli nr. 15zq, reglugerð (ESB) nr. 520/2012 um framkvæmd lyfjagátarstarfsemi, sem kveðið er á um í reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004 og tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB, gildir hér á landi með þeirri aðlögun sem leiðir af viðauka 2, bókun 1 við samninginn og samningnum að öðru leyti, sbr. reglugerð nr. 251/2017 um gildistöku reglugerða Evrópusambandsins um lyfjamál.

## XI. KAFLI

**Lyfjagát (Pharmacovigilance) lyfja fyrir dýr.**

## 100. gr.

*Sérstakar skilgreiningar.*

Í þessum kafla hafa eftirfarandi hugtök þessa þýðingu:

- a. *Aukaverkun*: Viðbrögð við dýrallyfi sem eru skaðleg og ekki tilætluð og koma fram við notkun skammta sem eru venjulega gefnir dýrum til að fyrirbyggja, greina eða meðhöndla sjúkdóma eða til að endurvekja, lagfæra eða breyta lífeðlisfræðilegri starfsemi.

- b. *Alvarleg aukaverkun*: Aukaverkun sem leiðir til dauða, er lífshættuleg, leiðir til alvarlegrar fötlunar eða vanhæfni eða meðfæddis frávíks/fæðingargalla eða veldur varanlegum eða langvinnum einkennum hjá dýrum sem fengu lyfið.
- c. *Óvænt aukaverkun*: Aukaverkun sem, í eðli sínu, alvarleika eða afleiðingu, samræmist ekki því sem segir í samantekt á eiginleikum lyfsins.
- d. *Alvarleg óvænt aukaverkun*: Aukaverkun sem er bæði alvarleg og óvænt.
- e. *Öryggisrannsókn framkvæmd eftir útgáfu markaðsleyfis*: Lyfjafaraldursfræðileg rannsókn eða klínísk lyfjarannsókn sem framkvæmd er í samræmi við skilmála markaðsleyfisins í því skyni að greina og rannsaka áhættu sem tengist dýrallyfi sem hlotið hefur markaðsleyfi.
- f. Aukaverkun í mönnum: Verkun sem er skaðleg og ekki tilætluð og kemur fram hjá mönnum eftir að þeir hafa orðið fyrir áhrifum frá dýrallyfi.

## 101. gr.

*Kröfur til lyfjagátarkerfis markaðsleyfishafa.*

Markaðsleyfishafar dýrallyfja skulu ætíð hafa starfandi á sínum vegum hæfan einstakling, búsettan í aðildarríki á Evrópska efnahagssvæðinu, sem ber ábyrgð á lyfjagát.

Þessi einstaklingur skv. 1. mgr. skal bera ábyrgð á:

- a. að koma á fót og viðhalda kerfi sem tryggir að öllum upplýsingum um ætlaðar aukaverkanir, sem starfsmönnum og öðrum fulltrúum markaðsleyfishafa er skýrt frá, sé safnað saman og á þær lagt mat og að þessar sömu upplýsingar séu allar aðgengilegar á a.m.k. einum og sama stað innan Evrópska efnahagssvæðisins,
- b. að taka saman skýrslurnar sem mælt er fyrir um í 103. gr. og hafa þær aðgengilegar fyrir lögbær yfirvöld í því sniði sem yfirvöld krefjast og í samræmi við 77. gr. tilskipunar 2001/82/EB og 26. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004,
- c. að tryggt sé að öllum beiðnum lögbærra yfirvalda um frekari upplýsingar sem þarf til að meta megí ávinning og áhættu dýrallyfs, þ.m.t. upplýsingar um sölutölur og gögn um fjölda lyfjaávéisana á lyfið sem um ræðir, sé svarað fljótt og örugglega,
- d. að framvísa til lögbærra yfirvalda öllum viðeigandi upplýsingum um mat á áhættu og ávinningi dýrallyfs, þ.m.t. viðeigandi upplýsingar um eftirlitsrannsóknir eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir dýrallyfja skulu tilkynntar með rafrænum hætti í samræmi við ákvæði 77. gr. tilskipunar 2001/82/EB. Aukaverkanir dýrallyfja sem hlotið hafa markaðsleyfi skv. 69. gr. skulu tilkynntar með rafrænum hætti í samræmi við ákvæði 26. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004.

Markaðsleyfishafa dýrallyfs er einungis heimilt að miðla upplýsingum um öryggi dýrallyfs til almennings ef Lyfjastofnun er upplýst um sömu atriði á sama tíma.

Markaðsleyfishafi dýrallyfs sem hlotið hefur viðurkenningu í samræmi við tilskipun 87/22/EBE eða hlotið hefur markaðsleyfi skv. 21. gr. og 22. gr. og 4. mgr. 32. gr. tilskipunar 2001/82/EB með síðari breytingum eða hefur hlotið markaðsleyfi skv. 36., 37. og 38. gr. tilskipunar 2001/82/EB skal tryggja að allar ætlaðar alvarlegar aukaverkanir í dýrum og ætlaðar óvæntar aukaverkanir hjá mönnum, sem eiga sér stað innan Evrópska efnahagssvæðisins, séu tilkynntar þannig að gögnin séu aðgengileg Lyfjastofnun.

Hafi dýrallyf hlotið markaðsleyfi skv. 69. gr. skal miðla upplýsingum skv. 4. mgr. til Lyfjastofnunar Evrópu.

## 102. gr.

*Tilkynningar alvarlegra aukaverkana dýrallyfja.*

Markaðsleyfishafi dýrallyfs skal skrá allar alvarlegar aukaverkanir og aukaverkanir í mönnum, sem grunur er um í tengslum við notkun dýrallyfja og sem honum er tilkynnt um, og tilkynna þær þegar í stað til Lyfjastofnunar eigi síðar en 15 dögum eftir að þessar upplýsingar berast.

Markaðsleyfishafi dýrallyfs skal einnig skrá allar alvarlegar aukaverkanir og aukaverkanir í mönnum, sem grunur er um í tengslum við notkun dýrallyfja og sem unnt er að gera ráð fyrir að honum sé kunnugt um, og tilkynna þær þegar í stað til Lyfjastofnunar eigi síðar en 15 dögum eftir að þessar upplýsingar berast.

Markaðsleyfishafi dýrallyfs skal skrá allar alvarlegar og óvæntar aukaverkanir og aukaverkanir í mönnum, sem grunur er um, og hvers kyns tilvik um er að ræða, þar sem grunur er um að sýkill hafi borist með dýrallyfi á yfirráðasvæði þriðja lands. Markaðsleyfishafi dýrallyfs skal án tafar, og eigi síðar en 15 dögum eftir að þessar upplýsingar berast, tilkynna þær til Lyfjastofnunar. Tilkynningar af þessu tagi skulu vera í samræmi við útgefnar leiðbeiningar, sbr. 1. mgr. 77. gr. tilskipunar 2001/82/EB, eða í samræmi við ákvæði 26. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004 sé lyfið skráð skv. 69. gr.

Lyfjastofnun skal án tafar, og eigi síðar en 15 dögum eftir að upplýsingar berast um ætlaða alvarlega aukaverkun dýrallyfs í dýri á Íslandi, tilkynna það til markaðsleyfishafa dýrallyfsins.

#### 103. gr.

##### *Reglulega uppfærðar öryggisskýrslur.*

Markaðsleyfishafi dýrallyfs skal halda nákvæma skrá sem inniheldur upplýsingar um allar ætlaðar alvarlegar aukaverkanir sem eiga sér stað á Evrópska efnahagssvæðinu eða í ríkjum utan þess.

Sé annað ekki tekið fram í markaðsleyfi dýrallyfs skal upplýsingum um allar ætlaðar aukaverkanir dýrallyfs skilað til Lyfjastofnunar á formi reglulega uppfærðrar öryggisskýrslu.

Skila skal slíkum skýrslum í eftirfarandi tilvikum:

- a. þegar í stað sé þess krafist,
- b. á a.m.k. sex mánaða fresti frá því að markaðsleyfi er veitt og þar til dýrallyf er markaðssett,
- c. á a.m.k. á sex mánaða fresti fyrstu tvö ár eftir að dýrallyf er markaðssett,
- d. á 12 mánaða fresti ef dýrallyf hefur verið markaðssett í meira en tvö ár en á þriggja ára fresti þar á eftir.

Skýrslur skulu innihalda vísindalegt mat á sambandi ávinnings og áhættu dýrallyfsins.

Hafi dýrallyf hlotið markaðsleyfi skv. 69. gr. skal einnig skila skýrslum samkvæmt þessari grein til Lyfjastofnunar Evrópu.

Eftir að markaðsleyfi dýrallyfs hefur verið veitt getur markaðsleyfishafi sótt um breytingar á skiltíðni, sbr. 2. mgr., í samræmi við aðferðina sem kveðið er á um í reglugerð (EB) nr. 1084/2003.

#### 104. gr.

##### *Breyting, ógilding og niðurfelling markaðsleyfis dýrallyfs.*

Komist Lyfjastofnun að þeirri niðurstöðu, á grundvelli mats lyfjagátarupplýsinga dýrallyfs, að nauðsynlegt sé að ógilda eða fella niður markaðsleyfi dýrallyfs eða breyta markaðsleyfinu til að takmarka ábendingar, framboð, breyta stærð skammta eða bæta við nýrri frábendingu eða nýrri varúðarráðstöfun, skal upplýsa Lyfjastofnun Evrópu, önnur lögbær yfirvöld á Evrópska efnahagssvæðinu og markaðsleyfishafa án tafar.

Ef brýn nauðsyn krefur er Lyfjastofnun heimilt að fella niður markaðsleyfi dýrallyfs tímabundið, að því gefnu að Lyfjastofnun Evrópu, framkvæmdastjórn Evrópusambandsins og lögbær yfirvöld á Evrópska efnahagssvæðinu séu upplýst um ráðstöfunina í síðasta lagi fyrsta virka dag eftir að ákvörðun er tekin.

## XII. KAFLI

### **Ýmis ákvæði.**

#### 105. gr.

##### *Krafa um framleiðsluleyfi.*

Íslenskir lyfjaframleiðendur skulu hafa gilt framleiðsluleyfi skv. 34. gr. lyfjalaga nr. 93/1994, svo lyf er þeir framleiða geti fengið markaðsleyfi hér á landi.

Lyfjaframleiðendur í öðrum aðildaríkjum EES-samningsins skulu hafa sams konar leyfi útgefin af lögbærum yfirvöldum viðkomandi ríkis.

Lyfjaframleiðendur utan Evrópska efnahagssvæðisins skulu hafa leyfi til framleiðslu á tilteknu lyfi, sem sótt er um markaðsleyfi fyrir og skal leyfið gefið út af heilbrigðisyfirvöldum þess lands. Þá skulu þeir hafa tiltæk gögn, þar sem lýst er framleiðsluferli og gæðaeftirliti með framleiðslu lyfsins. Jafnframt skulu þeir veita aðgang að skýrslum um eftirlit heilbrigðisyfirvalda eigin lands eða annars lands og veita Lyfjastofnun aðgang að framleiðslustað og gögnum um framleiðsluferli og gæðaeftirlit.

## 106. gr.

*Umboðsmenn markaðsleyfishafa.*

Markaðsleyfishafi sem ekki hefur aðsetur innan Evrópska efnahagssvæðisins skal hafa umboðsmann með aðsetur á Íslandi. Umboðsmaður skal færa sönnur á umboð sitt gagnvart Lyfjastofnun. Falli umboð brott, skal Lyfjastofnun tafarlaust upplýst um það. Nýtt umboð skal í slíkum tilvikum tilkynnt innan hæfilegs frests er Lyfjastofnun ákvarðar, að öðrum kosti er heimilt að afturkalla markaðsleyfi skv. g-lið 1. mgr. 62. gr., sbr. 63. gr.

Umboðsmanni er skylt að sjá til þess að markaðsleyfishafi haldi gildandi ákvæði um innflutning, markaðssetningu, auglýsingar og klínískar prófanir sérlyfja hér á landi og skal hafa umboð frá leyfishafa til að svara fyrir hérlandum dómstólum eða stjórnvöldum í málum sem taka til skilyrða fyrir veitingu markaðsleyfis lyfs.

Uppfylli umboðsmaður eða umboð ekki tilskilin skilyrði, eða vanræki umboðsmaður ítrekað skyldur sínar að öðru leyti, getur Lyfjastofnun krafist nýs umboðs innan hæfilegs frests.

Lyfjastofnun getur í sérstökum tilfellum fallið frá kröfu um umboð.

Markaðsleyfishafinn ber ábyrgð á markaðssetningu lyfsins. Tilnefning umboðsmanns leysir markaðsleyfishafa ekki undan lagalegri ábyrgð sinni.

## 107. gr.

*Gjöld til Lyfjastofnunar og Lyfjastofnunar Evrópu.*

Lyfjastofnun innheimtir gjöld í samræmi við gjaldskrá reglugerðar um gjöld vegna markaðsleyfa, árgjöld og önnur leyfisgjöld vegna lyfja sem í gildi er hverju sinni, sbr. 3. gr. lyfjalaga. Gjöldin eru óendurkræf þótt umsókn sé synjað eða hún dregin til baka.

EES-samningurinn, viðauki 2, XIII. kafli, nr. 15h, reglugerð (EB) nr. 297/95 um gjöld sem greiða ber til Lyfjastofnunar Evrópu, sem breytt hefur verið með reglugerð (EB) nr. 2743/98, reglugerð (EB) nr. 494/2003, reglugerð (EB) nr. 1905/2005, reglugerð (EB) nr. 249/2009, reglugerð (ESB) nr. 301/2011, reglugerð (ESB) nr. 273/2012, reglugerð (ESB) nr. 220/2013, reglugerð (ESB) nr. 272/2014, reglugerð (ESB) 2015/490, reglugerð (ESB) 2016/461, reglugerð (ESB) 2017/612 og reglugerð (ESB) 2018/471, öðlast gildi hér á landi með þeirri aðlögun sem leiðir af viðauka 2, bókun 1 við samninginn og samningnum að öðru leyti.

EES-samningurinn, viðauki 2, XIII. kafli, nr. 15zc, reglugerð (EB) nr. 2049/2005 þar sem mælt er fyrir um reglur, samkvæmt reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004, varðandi gjöld sem örfyrirtæki, lítil fyrirtæki og meðalstór fyrirtæki skulu greiða Lyfjastofnun Evrópu og stjórnsýsluaðstoð sem hún veitir þeim, öðlast gildi hér á landi með þeirri aðlögun sem leiðir af viðauka 2, bókun 1 við samninginn og samningnum að öðru leyti.

EES-samningurinn viðauki 2, XIII. kafli, nr. 16, reglugerð (ESB) nr. 658/2014 um gjöld sem greiða ber til Lyfjastofnunar Evrópu vegna framkvæmdar á lyfjagátarstarfsemi að því er varðar mannalyf, sem breytt hefur verið með reglugerð (ESB) 2018/92 öðlast gildi hér á landi með þeirri aðlögun sem leiðir af viðauka 2, bókun 1 við samninginn og samningnum að öðru leyti.

Vegna málsmeðferðar hjá Lyfjastofnun Evrópu greiðist gjald skv. 2.-4. mgr.

## 108. gr.

*Lyf við fátíðum sjúkdómum.*

EES-samningurinn, viðauki 2, XIII. kafli, nr. 15m, reglugerð (EB) nr. 141/2000 um lyf við fátíðum sjúkdómum, og EES-samningurinn, viðauki 2, XIII. kafli, nr. 15n, reglugerð (EB) nr. 847/2000 þar sem mælt er fyrir um beitingu viðmiðana sem lyf þurfa að uppfylla til að nefnast "lyf við fátíðum sjúkdómum" öðlast gildi hér á landi með þeirri aðlögun sem leiðir af viðauka 2, bókun 1 við samninginn og samningnum að öðru leyti.

Umsókn um stöðu lyfs sem "lyf við fátíðum sjúkdómum" og umsókn um markaðsleyfi fyrir lyf með stöðu sem "lyf við fátíðum sjúkdómum" skal senda Lyfjastofnun Evrópu eftir reglum sem vísað er til í 1. mgr.

EES-samningurinn, viðauki 2, XIII. kafli, nr. 15zb, reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1901/2006 frá 12. desember 2006 um lyf fyrir börn og um breytingu á reglugerð (EBE) nr. 1768/92, tilskipun 2001/20/EB, tilskipun 2001/83/EB og reglugerð (EB) nr. 726/2004, sem breytt hefur verið með reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1902/2006, öðlast gildi hér á landi með þeirri aðlögun sem leiðir af viðauka 2, bókun 1 við samninginn og samningnum að öðru leyti.

## 109. gr.

*Umsóknir um verð.*

Sækja skal um hámarksverð í heildsölu og allar verðbreytingar á lyfseðilsskyldum lyfjum og dýralyfjum til lyfjagreiðslunefndar, skv. XV. kafla lyfjalaga.

## 110. gr.

*Sérlyfjaskrá.*

Upplýsingar um sérlyf verða því aðeins birtar í sérlyfjaskrá að markaðsleyfi lyfs sé fyrir hendi og sýnishorn umbúða og fylgiseðils í endanlegri gerð liggi fyrir.

## 111. gr.

*Hlutleysisákvæði.*

Til að tryggja sjálfstæði og gagnsæi skal Lyfjastofnun sjá til þess að starfsfólk sem ber ábyrgð á veitingu leyfa, skýrslugjafar eða sérfræðingar, sem koma að leyfisveitingu og eftirliti með lyfjum, hafi hvorki fjárhagslegra né annarra hagsmuna að gæta í lyfjaiðnaðinum sem gætu haft áhrif á óhlutdrægni þeirra. Þessir menn skulu árlega gefa yfirlýsingu um fjárhagslega hagsmuni sína.

## 112. gr.

*Takmörkun ábyrgðar.*

Markaðsleyfishafi, framleiðendur eða fagfólk í heilbrigðisþjónustu skulu ekki bera einkaréttar- eða stjórnsluábyrgð vegna afleiðinga sem rekja má til notkunar lyfs sem er ekki samkvæmt viðurkenndum ábendingum eða vegna notkunar lyfs, sem hefur ekki hlotið leyfi, ef lögbært yfirvald hefur farið fram á eða krafist þessarar notkunar til að varna skaða af völdum sýkla, eiturefna, efnafræðilegra áhrifavalda eða kjarnageislunar sem grunur leikur á eða staðfest hefur verið að hafi breiðst út.

Þetta ákvæði takmarkar ekki bótaábyrgð á gölluðum lyfjum sem leiða af réttarreglum um skaðsemissábyrgð á gölluðum vörum.

## 113. gr.

Verndartímabil sem um getur í 14. gr. gilda ekki um frumlyf hafi umsókn um markaðsleyfi þess verið lögð fram fyrir 30. október 2005.

## XII. KAFLI

**Gildistaka. Brottfall.**

## 114. gr.

*Gildistaka og brottfall.*

Ákvæði reglugerðar þessarar taka einkum mið af:

EES-samningnum, viðauka II, undirflokk III og í EES-viðbæti við Stjórnartíðindi EB, bók 3, ISSN 1022-9337, EFTA Publication Unit.

Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB, um bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum.

Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/82/EB, um bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru dýrum.

Tilskipunum ráðherraráðs Evrópusambandsins 2004/27/EB um lyf fyrir menn.

Tilskipunum ráðherraráðs Evrópusambandsins 2004/28/EB um lyf fyrir dýr.

Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 37/2010, um lyfjafræðilega virk efni og flokkun þeirra að því er varðar hámarksgildi leifa í matvælum úr dýraríkinu, með síðari breytingum. Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004, um málsmeðferð bandalagsins við veitingu leyfa fyrir lyfjum sem ætluð eru mönnum og dýrum og eftirlit með þeim og um stofnun Lyfjastofnunar Evrópu (EMA), með síðari breytingum.

Reglugerð (EB) nr. 1234/2008, um umfjöllun um breytingar á skilmálum markaðsleyfa fyrir mannalyfjum og dýrallyfjum.

Reglugerð framkvæmdastjórnar Evrópusambandsins (EB) nr. 540/95 um fyrirkomulag á skýrslugjöf um meintar, óvæntar en ekki alvarlegar aukaverkanir lyfja sem ætluð eru mönnum eða dýrum og leyfð hafa verið í samræmi við ákvæði reglugerðar ráðherraráðs Evrópusambandsins (EB) nr. 726/2004, hvort sem þeirra verður vart í Evrópusambandinu eða þriðja landi.

Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 141/2000 frá 16. desember 1999 um lyf við fágætum sjúkdómum.

Tilskipun framkvæmdastjórnar Evrópusambandsins 2003/63/EB um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB um bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum.

Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2006/130/EB frá 11. desember 2006 um framkvæmd tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 2001/82/EB að því er varðar setningu viðmiðana um undanþágur fyrir tiltekin lyf fyrir dýr, sem gefa af sér afurðir til manneldis, frá kröfum um lyfseðil frá dýralækni.

Tilskipun framkvæmdastjórnar Evrópusambandsins 2009/9/EB frá 10. febrúar 2009 um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/82/EB um bandalagsreglur um dýrallyf.

Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2009/53/EB, frá 18. júní 2009, um breytingu á tilskipun 2001/82/EB og tilskipun 2001/83/EB að því er varðar breytingar á skilmálum markaðsleyfa fyrir lyfjum.

Tilskipun framkvæmdastjórnar Evrópusambandsins 2009/120/EB frá 14. september 2009 um breytingu, að því er varðar hátæknimeðferðarlyf, á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB um bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum.

Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 198/2013 frá 7. mars 2013 um val á tákni í því skyni að auðkenna mannalyf sem skulu vera undir viðbótareftirliti.

Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2011/62/ESB frá 8. júní 2011 um breytingu á tilskipun 2001/83/EB um bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum að því er varðar að koma í veg fyrir ólöglega innkomu falsaðra lyfja í löglega aðfangakeðju.

Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2012/26/ESB frá 25. október 2012 um breytingu á tilskipun 2001/83/EB að því er varðar lyfjagát.

Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2010/84/ESB frá 15. desember 2010 um breytingu, að því er varðar lyfjagát, á tilskipun 2001/83/EB um bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum.

Reglugerð þessi, sem sett er samkvæmt heimild í 5., 7., 34. gr. a. og 50. gr. lyfjalaga nr. 93/1994 með síðari breytingum, öðlast þegar gildi.

Jafnframt fellur úr gildi reglugerð nr. 141/2011, um markaðsleyfi sérlyfja, merkingar þeirra og fylgiseðla, með síðari breytingum.

**Fyrirvari**

Reglugerðir eru birtar í B-deild Stjórnartíðinda skv. 3. gr. laga um Stjórnartíðindi og Lögbirtingablað, nr. 15/2005, sbr. reglugerð um útgáfu Stjórnartíðinda nr. 958/2005.

Sé misræmi milli þess texta sem birtist hér í safninu og þess sem birtur er í útgáfu B-deildar Stjórnartíðinda skal sá síðarnefndi ráða.