

Съобщение на Комисията — Насоки за използване на процедурите, предвидени в глави II, III и IV от Регламент (ЕО) № 1234/2008 на Комисията относно разглеждането на промените в условията на разрешенията за търговия с лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти

(2009/С 323/04)

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Регламент (ЕО) № 1234/2008 на Комисията от 24 ноември 2008 г. относно разглеждането на промените в условията на разрешенията за търговия с лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти ⁽¹⁾, подолу „регламент за промените“, беше публикуван в Официален вестник на 12 декември 2008 г. Целта на регламента за промените е да установи проста, по-ясна и по-гъвкава правна рамка за третиране на промените в разрешенията за търговия с лекарствени продукти, като същевременно обезпечи високо ниво на защита на общественото здраве и здравето на животните.

Член 4, параграф 1, буква б) от регламента за промените натоварва Комисията със задачата да изготви насоки за използване на процедурите, предвидени в глави II, III и IV от посочения регламент, както и за документацията, която се подава съгласно тези процедури.

Следователно настоящите насоки предоставят данни за използването на тези процедури и обхващат стъпките от представянето на заявление относно разглеждането на промените в условията на разрешенията за търговия до крайния резултат от процедурата по подаване на заявления, както и сроковете и процедурата, в съответствие с които компетентните органи изменят условията на дадено разрешение за търговия, когато е необходимо, в следствие на одобрена промяна.

Настоящите насоки следва да улеснят тълкуването и прилагането на регламента за промените. В случай на съмнения по отношение на приложимите правила следва да се направи справка в съответните разпоредби от регламента за промените.

Определенията, приложими по отношение на настоящите насоки, са предоставени в Директива 2001/82/ЕО, Директива 2001/83/ЕО, Регламент (ЕО) № 726/2004, както и в регламента за промените. Освен това за целите на настоящите насоки заявителите, принадлежащи към едно и също дружество майка или група от дружества, и заявителите, които са сключили споразумения или упражняват съгласувани практики по отношение на пускането на пазара на съответния лекарствен продукт, следва да се считат за един и същ титуляр на разрешение за търговия ⁽²⁾.

Настоящите насоки се прилагат по отношение на промените, изброени в член 1, параграф 1 от регламента за промените.

Когато в настоящите насоки се прави позоваване на централизираната процедура, то се отнася до третирането на промени в условията на разрешенията за търговия, предоставени в съответствие с Регламент (ЕО) № 726/2004; когато се прави позоваване на националната процедура, то се отнася до третирането на промени в условията на разрешенията за търговия, предоставени в съответствие с Директива 87/22/ЕИО, членове 32 и 33 от Директива 2001/82/ЕО, членове 28 и 29 от Директива 2001/83/ЕО, както и разрешенията, които са предоставени в резултат на отнасяне за разглеждане до Комитета, както е предвидено в членове 36, 37 и 38 от Директива 2001/82/ЕО или членове 32, 33 и 34 от Директива 2001/83/ЕО, което е довело до пълна хармонизация. Промените в условията на разрешение за търговия, предоставено в резултат единствено на национални процедури, са изключени от обхвата на настоящите насоки.

Позоваване в настоящите насоки на „съответните държави-членки“ в съответствие с член 2, параграф 6 от регламента за промените означава всяка държава-членка, чийто компетентен орган е издал разрешение за търговия за въпросните лекарствени продукти; позоваване на „заинтересовани държави-членки“ означава всички съответни държави-членки с изключение на референтната държава-членка.

2. ПРОЦЕДУРНИ НАСОКИ ЗА ТРЕТИРАНЕ НА ПРОМЕНИТЕ

Третирането на промените обхваща следните категории, определени в член 2 от регламента за промените:

- незначителни промени от тип IА,
- незначителни промени от тип IБ,
- значителни промени от тип II,
- разширения,
- спешни ограничителни мерки за постигане на безвредност.

За всяка от горепосочените категории са предоставени насоки за подаване на промените, групиране на промените и третиране на промените в условията на разрешението за търговия с лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба, изброени в член 1, параграф 1 от регламента за промените.

⁽¹⁾ ОВ L 334, 12.12.2008 г., стр. 7.

⁽²⁾ ОВ С 229, 22.7.1998 г., стр. 4.

С оглед постигане на оптимално планиране, наличие на ресурси и идентифициране на потенциални процедурни въпроси (например третиране на припокриващи се заявления), титулярите на разрешения за търговия се приканват да уведомяват референтната държава-членка или Европейската агенция по лекарствата (по-долу „Агенцията“) ⁽¹⁾ за предстоящи заявления за промени през следващите 6—12 месеца. Препоръчва се поспециално титулярите на разрешения за търговия да информират референтната държава-членка или Агенцията поне 2 месеца предварително по отношение на подаването на групирани промени, които не са изброени в приложение III към регламента за промените заедно с обосновка за групирането.

Референтната държава-членка или Агенцията са на разположение да отговорят на всички въпроси, които титулярите на разрешения за търговия могат да имат по отношение на предстоящо заявление за промяна. Където е целесъобразно, може да бъде организирано обсъждане с референтната държава-членка или Агенцията преди подаването с оглед получаване на допълнителни регулаторни и процедурни съвети, специално насочени към предстоящото/ите заявление/я.

Следва да се отбележи, че когато група от промени се състои от различни видове промени, групата трябва да се подаде и да се третира в съответствие с „най-значителния“ тип промяна, включен в групата. Например група, състояща се от разширение и значителна промяна от тип II, ще се третира като заявление за разширение; група, състояща се от незначителни промени от тип IB и тип IA, ще се третира като уведомление от тип IB.

Когато в настоящите насоки се прави позоваване на подаване на уведомления или заявления за промени, броят на екземплярите, които следва да бъдат подадени, ще бъде публично оповестен за всеки тип процедура от Агенцията — по отношение на централизираната процедура, а по отношение на националната процедура — от координационните групи, създадени в съответствие с член 31 от Директива 2001/82/ЕО — за ветеринарни лекарствени продукти и член 27 от Директива 2001/83/ЕО — за лекарствени продукти за хуманна употреба (по-долу „координационна група“).

Титулярите на разрешения за търговия се уведомяват, че всякаква информация, свързана с прилагането на дадена промяна, следва незабавно да бъде предоставяна при поискване от съответния орган.

2.1. Незначителни промени от тип IA

С настоящото се предоставят насоки относно прилагането на членове 7, 8, 11, 14, 17, 23 и 24 от регламента за промените по отношение на незначителните промени от тип IA.

Регламентът за промените и „Насоки на Комисията относно параметрите на различните категории промени“ (наричани по-долу „Насоки на Комисията относно класификацията“) установяват

⁽¹⁾ Когато в този контекст се прави позоваване на „референтна държава-членка“, то се отнася до продукти, които са одобрени посредством националната процедура. Когато се прави позоваване на Агенцията, то се отнася до продукти, одобрени посредством централизираната процедура.

списък от промени, които следва да се считат за незначителни промени от тип IA. Такива незначителни промени не изискват никакво предварително одобрение, но уведомяването за тях следва да се направи от титуляря на разрешение за търговия в срок от 12 месеца след прилагането им (процедура „направи и уведоми“). Някои незначителни промени от тип IA обаче изискват незабавно уведомяване след прилагането, за да се гарантира постоянен надзор върху лекарствения продукт.

Насоките на Комисията относно класификацията разясняват условията, които следва да бъдат изпълнени, за да може промяната да следва процедура на уведомяване от тип IA, и посочват за кои незначителни промени от тип IA следва да се подава уведомление незабавно след прилагането.

2.1.1. Подаване на уведомления от тип IA

В срок от 12 месеца или незабавно след прилагането на незначителна промяна от тип IA титулярят на разрешение за търговия следва да подаде уведомление едновременно до всички съответни държави-членки или до Агенцията. Възможно е титулярят на разрешение за търговия да включи незначителна промяна от тип IA, която не е предмет на незабавно уведомление, при подаване на незначителна промяна от тип IA, изискваща незабавно уведомяване, или с някоя друга промяна. Следва да бъдат изпълнени условията, установени в член 7, параграф 2, букви а) и б) от регламента за промените.

12-месечният срок на уведомяване за незначителни промени от тип IA дава възможност за годишно докладване на тези промени, при което титулярят на разрешение за търговия подава уведомление за няколко незначителни промени от тип IA, които са били приложени през предходните дванадесет месеца.

Титулярят на разрешение за търговия може да групира няколко незначителни промени от тип IA в едно уведомление, както е установено в член 7, параграф 2 от регламента за промените. Регламентът за промените позволява различни възможни решения как да се направи това; титулярят може да подаде група от незначителни промени от тип IA в условията на едно разрешение за търговия в едно уведомление, при условие че те се съобщават едновременно на един и същ съответен орган. Титулярят на разрешение за търговия може също така да групира няколко незначителни промени от тип IA в условията на няколко разрешения за търговия в едно уведомление, при условие че тези промени са едни и същи за всички разрешения за търговия и се съобщават едновременно на един и същ съответен орган.

Когато се комбинират годишно докладване и групиране на незначителни промени от тип IA, така нареченият „годишен доклад“ може да включва няколко уведомления; като някои от тези уведомления се отнасят до единични незначителни промени от тип IA, други се отнасят до група от незначителни промени от тип IA в условията на едно разрешение за търговия, а трети се отнасят до група от незначителни промени от тип IA в условията на няколко разрешения за търговия, както е предвидено в член 7, параграф 2, буква а) от регламента за промените.

Когато условията за групиране не са спазени, годишният доклад следва да включва по едно уведомление за всяка подадена промяна.

Уведомлението следва да съдържа елементите, посочени в приложение IV към регламента за промените, представени, както следва, в съответствие със свързаните заглавия и номерация на „Правилата, уреждащи лекарствените продукти в Европейската общност“, формат по том 2Б, Указания към заявителите (по-долу EU-CTD) или по Указания към заявителите, том 6Б (ветеринарни лекарствени продукти, когато EU-CTD формат не е на разположение):

- придружително писмо,
- попълнен формуляр за заявление за промяна на ЕС (публикуван в Указанията към заявителите), включително параметрите на съответното/ите разрешение/я за търговия, както и описание на всички подадени промени заедно с датата на тяхното прилагане. Когато дадена промяна е следствие от или е свързана с друга промяна, следва да се предостави описание на връзката между тези промени в съответния раздел на формуляра за заявление,
- позоваване на частта от Насоките на Комисията относно класификацията, посочващо, че всички условия и изисквания за документацията са изпълнени, или позоваване на публикуваната препоръка по член 5, ако е приложимо, използвана за съответното заявление,
- всички документи, посочени в Насоките на Комисията относно класификацията,
- в случай че промените засягат обобщението на характеристиките на продукта, етикетиранието или листовката в опаковката: преразгледано обобщение на характеристиките на продукта, етикетиранието или листовката в опаковката (наричани по-долу „информация за продукта“), представено в съответния формат. Когато от промяната от тип IA са засегнати цялостният дизайн и яснота на външната и първичната опаковка или листовка в опаковката, следва да се предоставят модели или мостри в съответствие с глава 7 на том 2А или 6А от Указанията към заявителите или както бъде уговорено с референтната държава-членка или Агенцията на база конкретен случай.

По отношение на промените в националните процедури референтната държава-членка следва допълнително да получи списъка с датите на изпращане, съдържащ номера на процедурата за промяна от тип IA, датите, на които заявленията са изпратени на всяка съответна държава-членка, и потвърждение, че съответните такси са платени, както се изисква от националните компетентни органи.

За промени в централизираната процедура следва да бъде платена съответната такса за незначителна/и промяна/и от тип IA, както е предвидено в Регламент (ЕО) № 297/95 на Съвета, в съответствие с финансовите процедури на Агенцията.

За групирани незначителни промени от тип IA, засягащи няколко разрешения за търговия от един и същ титуляр в съответствие с член 7 от регламента за промените, следва да се

подаде общо придружително писмо и формуляр на заявление, заедно с отделна придружаваща документация и преразгледана информация за продукта (ако е приложимо) за всеки съответен лекарствен продукт. Това ще даде възможност на съответните органи да актуализират досието на всяко разрешение за търговия, включено в групата, със съответната изменена или нова информация.

2.1.2. Преглед на промените от тип IA по националната процедура

Референтната държава-членка разглежда уведомлението от тип IA в срок от 30 дни след получаване.

До 30-я ден референтната държава-членка информира титуляря на разрешението за търговия и заинтересованите държави-членки за резултата от своя преглед. В случай че разрешението за търговия изисква някакво изменение на решението за издаване на разрешението за търговия, всички съответни държави-членки актуализират разрешението за търговия в срок от 2 месеца след получаването резултата от прегледа, изпратен от референтната държава-членка, или в срок от 6 месеца след получаването на резултата от прегледа, изпратен от референтната държава-членка, за незначителни промени от тип IA, които изискват незабавно уведомяване.

Когато една или повече незначителни промени от тип IA са подадени като част от едно уведомление, референтната държава-членка уведомява титуляря на разрешението за търговия коя/и промяна/ени е/са била/и приета/и или отхвърлена/и вследствие на прегледа. Титулярят на разрешението за търговия следва незабавно да преустанови прилагането на отхвърлената/ите промяна/ени. Следва да се отбележи, че докато за незначителните промени от тип IA пропуските в необходимата документация при подаването на заявлението не водят непременно до незабавното отхвърляне на промяната, ако заявителят предостави липсващата документация веднага след като му бъде поискана от съответния орган, то дадена незначителна промяна от тип IA може, при някои специфични обстоятелства, да бъде отхвърлена, като в резултат на това заявителят трябва да прекрати прилагането на вече приложените промени.

2.1.3. Преглед на промените от тип IA по централизираната процедура

Агенцията разглежда уведомлението от тип IA в срок от 30 дни след получаване, без ангажиране на докладчика за въпросния продукт, назначен от Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба или от Комитета по ветеринарните лекарствени продукти. Агенцията обаче предоставя копие от уведомлението от тип IA на докладчика за информация.

До 30-я ден Агенцията уведомява титуляря на разрешението за търговия и Комисията за резултата от своя преглед, както и дали решението на Комисията за издаване на разрешението за търговия се нуждае от някакви изменения. В такъв случай Комисията актуализира разрешението за търговия в срок от 2 месеца или от 6 месеца — за незначителни промени от тип IA, за които се изисква незабавно уведомяване.

Когато се подават няколко незначителни промени от тип IA като част от едно уведомление, Агенцията ясно уведомява титуляря на разрешението за търговия и Комисията коя/и промяна/и е/са била/и приета/и или отхвърлена/и в резултат на прегледа. Титулярят на разрешението за търговия следва незабавно да преустанови прилагането на отхвърлената/ите промяна/ени. Следва да се отбележи, че докато за незначителните промени от тип IA пропуските в необходимата документация при подаването на заявлението не водят непременно до незабавното отхвърляне на промяната, ако заявителят предостави липсващата документация веднага след като му бъде поискана от съответния орган, то дадена незначителна промяна от тип IA може, при някои специфични обстоятелства, да бъде отхвърлена, като в резултат на това заявителят трябва да прекрати прилагането на вече приложените промени.

В случай че бъде одобрена група от незначителни промени от тип IA в условията на едно разрешение за търговия, Комисията актуализира разрешението за търговия с едно единствено решение, което обхваща всички одобрени незначителни промени от тип IA.

В случай че бъде одобрена група от незначителни промени от тип IA в условията на няколко разрешения за търговия, Комисията актуализира разрешението за търговия с отделно решение за всяко съответно разрешение за търговия.

2.2. Незначителни промени от тип IB

С настоящото се предоставят насоки относно прилагането на членове 7, 9, 11, 15, 17, 23 и 24 от регламента за промените по отношение на незначителни промени от тип IB.

Регламентът за промените и Насоките на Комисията за класификация установяват кои промени следва да се считат за незначителни промени от тип IB. За такива незначителни промени следва да се подава уведомление преди прилагане. Титулярят на разрешението за търговия следва да изчака период от 30 дни преди да приложи промяната, за да се увери, че уведомлението е сметнато за приемливо от съответните органи (процедура „уведоми, изчакай и направи“).

2.2.1. Подаване на уведомления от тип IB

Титулярят на разрешение за търговия следва да подаде уведомление за незначителни промени от тип IB едновременно до всички съответни държави-членки или до Агенцията.

Титулярите на разрешения за търговия могат да групират подаването на няколко незначителни промени от тип IB или да групират подаването на незначителна промяна от тип IB с други незначителни промени за едно и също разрешение за търговия в едно единствено уведомление, при условие че това отговаря на един от случаите, изброени в приложение III към регламента за промените или когато това е било договорено предварително с референтната държава-членка или с Агенцията.

Когато една и съща незначителна промяна от тип IB или една и съща група от незначителни промени, както е посочено по-горе, засяга няколко разрешения за търговия, притежавани от един и същ титуляр, титулярят на разрешението за търговия може да

избере да подаде тези промени като едно заявление за „поделяне на работата“ (вж. раздел 3 относно „поделяне на работата“).

Уведомлението следва да съдържа елементите, изброени в приложение IV към регламента за промените, представени, както следва, в съответствие със свързаните заглавия и номериране според формата EU-CTD или според формата по Указанията към заявителите, том 6B (ветеринарни лекарствени продукти, когато EU-CTD формата не е на разположение):

- придружително писмо,
- попълнен формуляр за заявление за промяна на ЕС (публикуван в Указанията към заявителите), включително параметрите на въпросното/ите разрешение/я за търговия. Когато дадена промяна е следствие на или е свързана с друга промяна, следва да се представи описание на връзката между тези промени в съответния раздел на формуляра на заявление. Когато дадена промяна се счита за неклассифицирана, следва да бъде включена подробна обосновка за нейното подаване като уведомление от тип IB,
- препратка към частта от Насоките на Комисията относно класификацията или препратка към публикуваната препоръка по член 5, ако е приложимо, използвана за съответното заявление,
- съответната документация в подкрепа на предложената промяна, включваща всички документи, посочени в Насоките на Комисията относно класификацията,
- за промените, изискани от компетентния орган в резултат на нови подадени данни, например в съответствие с условия след издаване на разрешението или в рамките на задълженията по фармакологична бдителност, към придружителното писмо следва да бъде приложено копие от искането,
- в случай че промените засягат обобщението на характеристиките на продукта, етикетиранието или листовката в опаковката: преразгледаната информация за продукта, представена в съответния формат. Когато цялостният дизайн и яснота на външната и първичната опаковка или листовка в опаковката са засегнати от незначителна промяна от тип IB, следва да бъдат предоставени модели или мостри в съответствие с глава 7 на том 2A или 6A от Указанията към заявителите или както бъде уговорено с референтната държава-членка или Агенцията на база конкретен случай.

За промени по националната процедура референтната държава-членка следва допълнително да получи списък с датите на изпращане, който да посочва номера на процедурата за промяна от тип IB, датите, на които заявленията са били изпратени до всяка съответна държава-членка, и потвърждение, че съответните такси са заплатени, както се изисква от националните компетентни органи.

За промени по централизираната процедура следва да се плати съответната такса за незначителната/ите промяна/ени от тип IB, както е предвидено в Регламент (ЕО) № 297/95 на Съвета, в съответствие с финансовите процедури на Агенцията.

2.2.2. Преглед на промените от тип ІВ по националната процедура

При получаване на уведомление от тип ІВ то се третира, както следва:

Референтната държава-членка прави проверка в срок от 7 календарни дни дали предложената промяна може да се счита за незначителна промяна от тип ІВ и дали уведомлението е правилно и пълно („утвърждаване“) преди началото на процедурата по оценка.

Когато предложената промяна не бъде счетена за незначителна промяна от тип ІВ в съответствие с Насоките на Комисията за класификация или не е класифицирана като незначителна промяна от тип ІВ в препоръка по член 5 от регламента за промените и референтната държава-членка е на мнение, че тя може да окаже значително въздействие върху качеството, безвредността или ефикасността на лекарствения продукт, референтната държава-членка информира незабавно заинтересованите държави-членки и титуляря на разрешението за търговия.

Ако заинтересованите държави-членки не възразят в срок от допълнителни 7 календарни дни, титулярят на разрешението за търговия бива приканен да редактира и допълни своето заявление за промяна, за да се изпълнят изискванията за заявление за значителна промяна от тип ІІ. След получаване на валидното, редактирано заявление за промяна се стартира процедура за оценка от тип ІІ (вж. раздел 2.3.2).

Ако заинтересованите държави-членки не са съгласни с референтната държава-членка, референтната държава-членка взема окончателното решение относно класификацията на предложената промяна, след като вземе предвид получените коментари.

Когато референтната държава-членка е на мнение, че предложената промяна може да се счита за незначителна промяна от тип ІВ, титулярят на разрешението за търговия бива информиран за резултата от утвърждаването и за началната дата на процедурата.

В рамките на 30 дни след потвърждението за получаването на валидно уведомление, референтната държава-членка уведомява титуляря на разрешението за търговия за резултата от процедурата. Ако референтната държава-членка не е изпратила на титуляря своето мнение относно уведомлението в рамките на 30 дни след потвърждение за получаването на валидно уведомление, уведомлението следва да се счита за приемливо.

В случай на неблагоприятен резултат титулярят на разрешението за търговия може да измени уведомлението в срок от 30 дни, за да се отчетат надлежно основанията за неприемането на промяната. Ако титулярят на разрешението за търговия не измени уведомлението в срок от 30 дни, както се изисква, промяната се счита за отхвърлена от всички заинтересовани държави-членки.

В срок от 30 дни от получаване на измененото уведомление референтната държава-членка уведомява титуляря на разрешението за търговия за окончателното приемане или отхвърляне на промяната/ите от нейна страна (включително

основанията за неблагоприятния резултат). Заинтересованите държави-членки се уведомяват за това.

Когато група от незначителни промени са подадени като част от едно уведомление, референтната държава-членка уведомява титуляря на разрешението за търговия и заинтересованите държави-членки коя/и промяна/ени е/са била/и приета/и или отхвърлена/и в резултат на нейния преглед.

Когато е необходимо, съответните органи актуализират разрешението за търговия в срок от 6 месеца след приключване на процедурата от референтната държава-членка. Приетите незначителни промени на промяна от тип ІВ обаче могат да бъдат прилагани, без да се чака актуализацията на разрешението за търговия.

2.2.3. Преглед на промените от тип ІВ по централизираната процедура

При получаване на уведомление от тип ІВ Агенцията третира уведомлението, както следва:

Агенцията проверява в срок от 7 календарни дни дали предложената промяна може да се счита за незначителна промяна от тип ІВ и дали уведомлението е правилно и пълно („утвърждаване“) преди началото на процедурата по оценка.

Когато предложената промяна не бъде счетена за незначителна промяна от тип ІВ в съответствие с Насоките на Комисията относно класификацията или не е класифицирана като незначителна промяна от тип ІВ в препоръка по член 5 от регламента за промените и Агенцията е на мнение, че тя може да окаже съществено въздействие върху качеството, безвредността или ефикасността на лекарствения продукт, титулярят на разрешението за търговия се уведомява за това и от него се иска да редактира и допълни своето заявление за промяна, така че да бъдат спазени изискванията за заявление за значителна промяна от тип ІІ. След получаване на валидно, редактирано заявление за промяна се започва процедура за оценка от тип ІІ (вж. раздел 2.3.4).

Когато Агенцията е на мнение, че предложената промяна може да се счита за незначителна промяна от тип ІВ, титулярят на разрешението за търговия се уведомява за резултата от утвърждаването и за началната дата на процедурата.

Докладчикът се включва в прегледа на уведомлението от тип ІВ.

В срок от 30 дни след потвърждаване на получаването на валидно уведомление Агенцията уведомява титуляря на разрешението за търговия и Комисията за резултата от процедурата. Ако Агенцията не е изпратила на титуляря своето становище относно уведомлението в срок от 30 дни след потвърждаване на получаването на валидно уведомление, уведомлението следва да се счита за приемливо.

В случай на неблагоприятен резултат титулярят на разрешението за търговия може да измени уведомлението в срок от 30 дни, за да се вземат предвид основанията за неприемане на промяната. Ако титулярят на разрешението за търговия не измени уведомлението в срок от 30 дни, както се изисква, уведомлението се отхвърля.

В срок от 30 дни от получаване на измененото уведомление Агенцията уведомява титуляря на разрешението за търговия и Комисията за своето окончателно приемане или отхвърляне (включително основанията за неблагоприятния резултат) на промяната/ените и дали решението на Комисията за издаване на разрешението за търговия има нужда от някакви изменения.

Когато се подава група от незначителни промени като част от едно уведомление, Агенцията ясно уведомява титуляря на разрешението за търговия коя/и промяна/ени е/са била/и приета/и или отхвърлена/и в резултат на прегледа.

Когато е необходимо, Комисията актуализира разрешението за търговия в срок от 6 месеца след получаване на уведомлението от Агенцията. Приетата/ите незначителна/и промяна/ени от тип ІВ обаче могат да бъдат прилагани, без да се чака 6-месечното актуализиране на разрешението за търговия, като одобрената/ите промяна/ени следва да бъде/ат включена/и в приложенията на всяка последваща процедура по регулиране.

Когато е одобрена група от незначителни промени в условията на едно разрешение за търговия, подадена като част от едно уведомление, Комисията актуализира разрешението за търговия с едно единствено решение, обхващащо всички одобрени незначителни промени.

2.3. Значителни промени от тип II

С настоящото се предоставят насоки относно прилагането на членове 7, 10, 11, 13, 16, 17, 23 и 24 от регламента за промените по отношение на значителните промени от тип II.

Регламентът за промените и Насоките на Комисията относно класификацията установяват кои промени следва да се считат за значителни промени от тип II. Такива значителни промени изискват предварително одобрение преди прилагане (процедура на „предварително разрешение“).

2.3.1. Подаване на заявления от тип II

Когато се прави значителна промяна от тип II, титулярят на разрешението за търговия следва да подаде заявление едновременно до всички съответни държави-членки или до Агенцията.

Титулярите на разрешения за търговия могат да групират подаването на няколко значителни промени от тип II или да групират подаването на значителна/и промяна/ени от тип II с други незначителни промени в дадено разрешение за търговия в едно и също заявление, при условие че това отговаря на един от случаите, изброени в приложение III към регламента за промените, или когато това е било договорено с референтната държава-членка или с Агенцията.

Когато една и съща значителна промяна от тип II или една и съща група от промени, както е посочено по-горе, засяга няколко разрешения за търговия, притежавани от един и същ титуляр, титулярят на разрешение за търговия може да избере да подаде тези промени в едно заявление за „поделяне на работата“ (вж. раздел 3 относно „поделяне на работата“).

Заявлението следва да съдържа елементите, изброени в приложение IV към регламента, представени, както следва, в съответствие със свързаните заглавия и номериране според формата EU-CTD или формата от Указанията към заявителите, том 6Б (ветеринарни лекарствени продукти, когато EU-CTD формата не е на разположение):

- придружително писмо,
- попълнения формуляр за заявление за промяна на ЕС (публикуван в Указанията към заявителите), включително параметрите на съответното/ите разрешение/я за търговия. Когато дадена промяна е следствие от или е свързана с друга промяна, следва да се представи описание на връзката между тези промени в съответния раздел на формуляра за заявление,
- препратка към частта от Насоките на Комисията относно класификацията или препратка към публикувана препоръка по член 5, ако е приложимо, използвана за съответното заявление,
- данни в подкрепа на предложената/ите промяна/ени,
- актуализация или добавка към обобщенията относно качеството, неклинични и клинични обзори (или експертни доклади за ветеринарни лекарствени продукти), както е приложимо. Когато се подават доклади от неклинични или клинични изследвания, дори ако е само един, съответното/ите му/им обобщение/я следва да бъде/ат включено/и в модул 2,
- за промените, изискани от компетентния орган в резултат на нови подадени данни, например в съответствие с условия след издаване на разрешителното или в рамките на задълженията по фармакологична бдителност, към придружителното писмо следва да се приложи копие от искането,
- ако промяната засяга обобщението на характеристиките на продукта, етикетирването или листовката в опаковката: преразгледаната информация за продукта, представена в съответния формат. Когато цялостният дизайн и яснота на външната и първичната опаковка или листовка в опаковката са засегнати от промяна от тип II, следва да бъдат предоставени модели или мостри в съответствие с глава 7 на том 2А или 6А от Указанията към заявителите или както бъде уговорено с референтната държава-членка или Агенцията на база конкретен случай.

По отношение на промените в националната процедура референтната държава-членка следва допълнително да получи списък с дати на изпращане, в който е посочен номерът на процедурата за промяна от тип II, датите, на които са изпратени заявленията до всяка съответна държава-членка, и потвърждение, че са платени съответните такси, както се изисква от националните компетентни органи.

По отношение на промени в централизираната процедура следва да бъде платена съответната такса за промяна/ени от тип II, както е предвидено в Регламент (ЕО) № 297/95 на Съвета, в съответствие с финансовите процедури на Агенцията.

2.3.2. Оценка на промени от тип II по националната процедура

При получаване на заявление от тип II референтната държава-членка третира заявлението, както следва:

Ако заявлението е подадено едновременно до всички съответни държави-членки и съдържа елементите, изброени в точка 2.3.1, референтната държава-членка потвърждава получаването на валидно заявление за значителна промяна от тип II. Процедурата започва от датата на потвърждение на получаването на валидно заявление от страна на референтната държава-членка. При започване на процедурата титулярят на разрешението за търговия и заинтересованите държави-членки се уведомяват за графика.

Като общо правило за значителните промени от тип II се прилага 60-дневен график за оценяване. Този период може да бъде намален от референтната държава-членка, като се вземе предвид спешния характер на въпроса, по-специално въпроси на безвредността, или може да бъде удължен от референтната държава-членка до 90 дни за промените, отнасящи се до изменения или добавяне на терапевтични показания. За промените, отнасящи се до ветеринарните лекарствени продукти, изброени в част 2 на приложение V към регламента за промените, се прилага 90-дневен график.

Референтната държава-членка изготвя проект на доклад за оценка в съответствие със съобщения график и го предава на заинтересованите държави-членки за коментар, както и на титуляря на разрешението за търговия — за информация. Заинтересованите държави-членки следва да изпратят на референтната държава-членка своите коментари по проекта на оценката в рамките на срока, посочен в графика.

В рамките на периода за оценяване референтната държава-членка може да поиска от титуляря на разрешението за търговия да предостави допълнителна информация.

Процедурата временно се прекратява, докато бъде получена допълнителната информация. Като общо правило прекратяването трае един месец. За по-дълъг период на прекратяване титулярят на разрешението за търговия следва да изпрати обосновано искане до референтната държава-членка за съгласие.

Оценката на отговорите може да отнеме до 30 или 60 дни в зависимост от сложността и обема на данните, изискани от титуляря на разрешението за търговия.

Искането за допълнителна информация следва да бъде изпратено на титуляря на разрешението за търговия заедно с график, посочващ датата, до която титулярят на разрешението за търговия следва да подаде исканите данни и, когато е целесъобразно, удължения период за оценяване.

След получаване на отговора от заявителя референтната държава-членка изготвя проект на доклад за оценка в съответствие със съобщения график и го предоставя на заинтересованите държави-членки за коментари, както и на титуляря на разрешението за търговия — за информация. Заинтересованите държави-членки следва да изпратят своите коментари по проекта на доклада за оценка в рамките на срока, посочен в графика.

2.3.3. Резултат от оценка на промени от тип II по националната процедура

Референтната държава-членка финализира доклада за оценка до края на съобщения период за оценяване, включително своето решение по заявлението, и ги изпраща на заинтересованата държава-членка.

В рамките на 30 дни след получаване на доклада за оценка и решението заинтересованите държави-членки следва да признаят решението и да уведомят референтната държава-членка за това.

В случай че някоя от заинтересованите държави-членки установи в рамките на 30 дни след получаване на доклада за оценка и решението потенциален сериозен риск за общественото здраве или, в случай на ветеринарни лекарствени продукти — от съображения за потенциален сериозен риск за здравето на хората или животните или за околната среда, който не позволява решението да бъде признато, тази държава-членка следва да информира референтната държава-членка и да предостави подробно изложение относно причините за своята позиция.

Референтната държава-членка отнася заявлението до координационните групи за прилагане на член 33, параграфи 3, 4 и 5 от Директива 2001/82/ЕО или член 29, параграфи 3, 4 и 5 от Директива 2001/83/ЕО по отношение на въпроса, по който има несъгласие, и уведомява титуляря на разрешението за търговия и заинтересованите държави-членки за това.

Когато заявление за групирани промени бъде отнесено до координационната група, цялото групирано заявление временно се прекратява до вземане на решение, освен ако не бъде решено друго от референтната държава-членка. Само съответната/ите промяна/ени обаче се разглеждат от координационната група и евентуално от Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба или Комитета по ветеринарните лекарствени продукти, а не цялата група.

Както и при процедурата по първоначално издаване на разрешение за търговия, следва да се отбележи, че отнасяне за разглеждане до координационната група от страна на заявителя не е предвидено в регламента за промените.

Референтната държава-членка уведомява заинтересованите държави-членки и титуляря на разрешението за търговия за одобрението или отхвърлянето на промяната/ените (включително основанията за неблагоприятния резултат). Когато няколко промени от тип II или група от промени от тип II с други незначителни промени са подадени в едно заявление, референтната държава-членка уведомява заявителя и заинтересованите държави-членки коя/и промяна/и е/са била/и приета/и или отхвърлена/и. Заявителят може да оттегля отделни промени от групираното заявление по време на процедурата.

След като бъде съобщено положително решение по отношение на промени, свързани с изменения на обобщението на характеристиките на продукта, етикетването и листовката в опаковката, заявителят следва да представи преводи на текстовете с информация за продукта на всички съответни държави-членки в срок от 7 дни.

След одобрение на промяната/ените компетентните органи на съответните държави-членки, когато е необходимо, изменят разрешението за търговия, за да бъде/ат отразена/и промяната/ените, в срок от 2 месеца или в рамките на 30 дни, когато промяната води до 6-месечно удължаване на срока на сертификат за допълнителна закрила, както е посочено в член 13, параграфи 1 и 2 от Регламент (ЕИО) № 1768/92 на Съвета, в съответствие с член 36 от Регламент (ЕО) № 1901/2006.

Приетите значителни промени от тип II могат да бъдат приложени 30 дни след уведомяване на титуляря на разрешението за търговия относно приемането на промяната/ените от референтната държава-членка, при условие че на съответната държава-членка са предоставени необходимите документи за изменение на разрешението за търговия.

Промените, свързани с въпроси на безвредността, следва да се прилагат в рамките на срок, уговорен между референтната държава-членка и титуляря.

2.3.4. Оценка на промените от тип II по централизираната процедура

При получаване на заявление от тип II Агенцията третира заявлението, както следва:

Ако заявлението, подадено до Агенцията, съдържа елементите, изброени в точка 2.3.1, Агенцията потвърждава получаването на валидно заявление за значителна промяна от тип II. Агенцията започва процедурата не по-късно от датата на потвърждаване на получаването на валидно заявление. Титулярят на разрешението за търговия бива уведомен за приетия график при започването на процедурата.

Като общо правило за значителни промени от тип II се прилага 60-дневен срок за оценяване. Този период може да бъде съкратен от Агенцията, като се вземе предвид спешния характер на въпроса, особено при въпроси, свързани с безвредността, или може да бъде удължен от Агенцията до 90 дни за промените, отнасящи се до изменение или добавяне на терапевтични показания. По отношение на промените във ветеринарни лекарствени продукти, изброени в част 2 на приложение V към регламента за промените, се прилага 90-дневен график.

В рамките на периода за оценяване Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба или Комитетът за ветеринарни лекарствени продукти може да поиска допълнителна информация и да приеме график, посочващ датата, до която титулярят на разрешението за търговия е длъжен да представи поисканите данни и, когато е целесъобразно, удължения период за оценяване.

Процедурата временно се прекратява до получаване на допълнителната информация. Като общо правило ще се прилага временно прекратяване до 1 месец. За прекратяване, по-дълго от 1 месец, титулярят на разрешението за търговия следва да изпрати обосновано искане до Агенцията за съгласие на съответния Комитет.

За всяко последващо искане на допълнителна информация по принцип ще се прилага допълнително процедурно прекратяване до 1 месец; когато това е обосновано, може да се приложат най-много до 2 месеца.

Оценката на отговорите от страна на Комитета може да отнеме до 30 или 60 дни в зависимост от сложността и обема на данните, изискани от титуляря на разрешението за търговия.

Искането за допълнителна информация или последващото искане следва да бъде изпратено на титуляря на разрешението за търговия заедно с график, посочващ датата, до която титулярят на разрешението за търговия е длъжен да представи изискваните данни и, където е целесъобразно, удължения период на оценяване.

Може да бъде направено устно обяснение пред Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба или Комитета по ветеринарните лекарствени продукти по искане на Комитета или на титуляря на разрешението за търговия, когато е целесъобразно.

2.3.5. Резултат от оценката на промените от тип II по централизираната процедура

При приемане на становище на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба или Комитета по ветеринарни лекарствени продукти, Агенцията уведомява титуляря на разрешението за търговия и Комисията в рамките на 15 дни дали становището е благоприятно или неблагоприятно (включително основанията за неблагоприятния резултат), както и дали решението на Комисията за издаване на разрешението за търговия изисква някакви изменения. Когато няколко промени от тип II или група от промяна/ени от тип II с други незначителни промени са подадени в едно заявление, Агенцията издава становище, отразяващо окончателния резултат от процедурата. Това становище следва да посочва също така всички промени, които не са сметнати за подлежащи на одобрение. Заявителят може да оттегля отделни промени от групирани заявления по време на процедурата.

Процедурата на преразглеждане, предвидена в член 9, параграф 2 и член 34, параграф 2 от Регламент (ЕО) № 726/2004, се прилага също така по отношение на становища, приети за заявления за значителни промени от тип II.

При получаване на окончателното становище Комисията, когато е необходимо, изменя разрешението за търговия, за да бъде/ат отразена/и промяната/ените, в срок от 2 месеца или в рамките на 30 дни, когато промяната води до 6-месечно удължаване на срока на сертификата за допълнителна закрила.

Когато дадена група от промени в условията на едно разрешение за търговия, подадена като част от едно уведомление, е била одобрена, Комисията актуализира разрешението за търговия с едно единствено решение, обхващащо всички одобрени промени.

Одобрените значителни промени от тип II могат да бъдат прилагани единствено след като Комисията измени решението за издаване на разрешението за търговия и уведоми титуляря за това. Когато след одобрението на значителна промяна от тип II не се изискват никакви изменения на решението за издаване на разрешението за търговия, одобрената промяна може да се прилага единствено след като титулярят на разрешението за търговия бъде уведомен от Комисията за това.

Промените, свързани с въпроси на безвредността, следва да се прилагат в рамките на срок, уговорен между Комисията и титуляря.

2.4. Разширения

Приложение I към регламента за промените определя списък от промени, които следва да бъдат разглеждани като разширения. Както е установено в член 19 от регламента за промените, тези заявления се оценяват в съответствие със същата процедура като тази за издаване на първоначалното разрешение за търговия, за което се отнася разширението. По отношение на разширението или се издава ново разрешение за търговия, или то се включва в първоначалното разрешение за търговия, за което се отнася.

2.4.1. Подаване на заявления за разширения

Заявленията за разширения трябва да се подават до всички съответни държави-членки или до Агенцията.

Титулярите на разрешения за търговия могат да изберат да групират в едно заявление подаването на едно или повече разширения заедно с една или повече други промени за същия продукт, при условие, че това отговаря на някой от случаите, изброени в приложение III към регламента за промените, или когато това е договорено с референтната държава-членка или Агенцията. Регламентът за промените обаче не предвижда поделение на работата по заявленията за разширения.

Заявлението трябва да бъде представено, както следва, според съответните заглавия и номериране на формат по EU-CTD или формат по Указанията към заявителите, том 6Б (ветеринарни лекарствени продукти, когато EU-CTD формат не е на разположение):

- придружително писмо,
- попълнен формуляр на заявление на ЕС (публикуван в Указанията към заявителите),
- данни в подкрепа на предложеното разширение. Допълнение IV към глава 1 на том 2А или 6А на Указанията към заявителите предоставя някои насоки относно съответните допълнителни изследвания, които се изискват за заявленията за разширение,
- необходимо е да се предостави пълен модул 1 (част 1 за ветеринарни лекарствени продукти) с обосновки при липсата на данни или документи, включени в съответния/те раздел/и на модул 1 или част 1,
- актуализация или добавка към обобщенията относно качеството, неклинични обзори и клинични обзори (или експертни доклади за ветеринарни лекарствени продукти), както е приложимо. Когато се представят доклади от неклинични или клинични изследвания, дори ако е само един, съответното/ите му/им обобщение/я следва да бъде/ат включени в модул 2,
- в случай, че разширението засяга обобщението на характеристиките на продукта, етикетването или листовката в опаковката: преразгледаната информация за продукта, представена в съответния формат.

За заявления за разширения по националната процедура, референтната държава-членка следва допълнително да получи списък с датите на изпращане, в който е посочен номерът на процедурата, датите, на които заявленията са изпратени до всяка съответна държава-членка, и потвърждение, че съответните такси са платени, както се изисква от националните компетентни органи.

За разширения по централизираната процедура, следва да бъде платена съответната такса за разширението/ята, както е предвидено в Регламент (ЕО) № 297/95 на Съвета, в съответствие с финансовите процедури на Агенцията.

2.4.2. Оценка на разширение по националната процедура

При получаване на заявление за разширение, то се третира като заявление за първоначално разрешение за търговия в съответствие с Директива 2001/82/ЕО или Директива 2001/83/ЕО и глава 2 от Указанията към заявителите, том 2А или 6А.

2.4.3. Оценка на разширение по централизираната процедура

При получаване на заявление за разширение Агенцията третира заявлението като заявление за първоначално разрешение за търговия в съответствие с Регламент (ЕО) № 726/2004.

2.5. Противогрипни ваксини за хуманна употреба

Настоящите насоки предоставят указания за прилагането на членове 12 и 18 от регламента за промените по отношение на ежегодната актуализация на заявленията за противогрипни ваксини за хуманна употреба.

Поради спецификата, присъща на производството на противогрипни ваксини за хуманна употреба, за целите на ежегодната актуализация на дадена противогрипна ваксина за хуманна употреба се прилага специална „ускорена процедура“ за промяна по отношение на ежегодното изменение в активното вещество, за да се изпълнят препоръките на ЕС относно състава на ваксината срещу щам(ове) на вируса на грип при човека за предстоящия сезон.

Всички промени на противогрипните ваксини за хуманна употреба, различни от въвеждането на ежегодната актуализация, следват процедурите за промяна, предвидени в другите раздели на настоящите насоки. Възможно е обаче тези промени да бъдат третирани по специална спешна процедура, когато е необходимо, при пандемична ситуация, както е установено в член 21 от регламента за промените.

Ускорената процедура се състои от две стъпки. Първата част се отнася до оценката на административните и качествените данни, изброени в приложение IV (обобщение на характеристиките на продукта, етикетване и листовка в опаковката и химичната, фармацевтичната и биологичната документация). Втората част се отнася до оценката на клиничните данни и данните относно стабилността на лекарствения продукт.

На титулярите на разрешения за търговия се препоръчва да обсъдят предварително с референтната държава-членка или Агенцията подаването на заявления за ежегодната актуализация.

2.5.1. Подаване на заявления за промяна за ежегодна актуализация на заявленията за противогрипни ваксини за хуманна употреба

Заявленията за промяна, отнасящи се до изменения в активното вещество, за ежегодната актуализация на заявленията за противогрипни ваксини за хуманна употреба следва да бъдат подавани до референтната държава-членка и до всички заинтересовани държави-членки или до Агенцията.

Заявлението следва да бъде представено както следва, в съответствие със свързаните заглавия и номериране на формата по EU-CTD:

- придружително писмо,
- попълнен формуляр на заявление на ЕС (публикуван в Указанията към заявителите),
- актуализация или добавка към обобщенията относно качеството, неклинични обзори и клинични обзори, както е приложимо. Когато се подават доклади от неклинични или клинични изследвания, дори ако е само един, съответното/ите му/им обобщение/я следва да бъде/ат включени в модул 2. Химиофармацевтични биологични данни във връзка с предложената промяна:

Преработен химиофармацевтичен биологичен експертен доклад или добавка към текущия експертен доклад. Освен това се изискват и следните данни:

Състав на лекарствения продукт

Формула(и) за клиничния опит: действителна формула (шамове от новия сезон)

Производствена формула: действителна формула

Копие от одобрени спецификации в табличен формат

Процес на производство:

- партии посевни шамове: история:
 - пасажи,
 - определяне параметрите на хемаглутина и неврамидазата,
 - аналитични протоколи (включително резултати от изпитване на партидите посевни шамове),
- моновалентни обеми:
 - процес на производство,
 - специфични за щама изменения,
 - утвърждаване на критичните етапи в производството (нов шам)
 1. инактивация;
 2. ефективност при делене.

Специфично изпитване за контрол на качеството: утвърждаване на SRD изпитване (единична радиална имунодифузия) за нови шамове

Резултати от анализ на партии (моновалентни обеми): резултати от първите три моновалентни обема от всяка работна партида посевни шамове от новите шамове (включително изпитване за неврамидаза)

Копие от одобрените спецификации и аналитичните методи за рутинни изпитвания в табличен формат

Изпитвания за стабилност на активните вещества: резултати от моновалентните обеми, когато се използват в продължение на повече от една година

Изпитвания за стабилност на готовия продукт: резултати от предишната ваксина

Ангажимент за съобщаване на данните за стабилността на новата ваксина, ако са извън параметрите на спецификациите

Годишен протокол от изпитването за стабилност. Клинични данни в подкрепа на данните, отнасящи се до предложената промяна:

Преработен химиофармацевтичен експертен доклад или добавка към текущия експертен доклад

Резултатите от клиничните изследвания с новата ваксина следва да се представят във вид на кратък окончателен доклад, включително:

- изходни данни,
- характеристики на хората, участващи в клиничния опит (демография, съпътстващи заболявания, съпътстващо лекарствено лечение),
- стандартизирани таблици за имуногенност и реактогенност.

Видът на използваното серологично изпитване трябва да бъде ясно посочен.

Заявителите се приканват да включат следните периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ) в пакета с клинични данни:

- ПАДБ, обхващаш периода от 1 септември до 30 април на предишния сезон,
- ПАДБ, обхващаш периода от 1 май до 31 август на предпоследния сезон,
- преразгледаната информация за продукта, представена в съответния формат.

За ежегодна актуализация на заявления за противогрипни ваксини за хуманна употреба по националната процедура референтната държава-членка следва допълнително да получи списък с датите на изпращане, който да посочва номера на процедурата, датите, на които заявленията са изпратени до всяка съответна държава-членка и потвърждение, че съответните такси са заплатени, както се изисква от националните компетентни органи.

За заявления за ежегодна актуализация на противогрипни ваксини за хуманна употреба по централизираната процедура се заплаща съответната такса за промяната, както е предвидено в Регламент (ЕО) № 297/95 на Съвета в съответствие с финансовите процедури на Агенцията.

2.5.2. Оценка на промени по националната процедура

При получаване на заявление за ежегодна промяна на противогрипни ваксини за хуманна употреба референтната държава-членка третира заявлението, както следва:

Референтната държава-членка потвърждава получаването на валидно заявление за ежегодна промяна на противогрипна ваксина за хуманна употреба в срок от 7 дни и информира титуляря и съответните държави-членки за започването на процедурата.

В срок от най-много 15 дни от започването на процедурата референтната държава-членка изпраща на заинтересованите държави-членки предварителен доклад за оценка на административните данни и документацията по качеството. В срок от 6 дни заинтересованите държави-членки следва да изпратят своите коментари по предварителната оценка.

В рамките на периода за оценяване референтната държава-членка може да изпрати на титуляря искане за допълнителна информация и да информира заинтересованите държави-членки за това. Документът за отговор следва да бъде представен в срок от максимум 7 дни. Процедурата обаче не се прекратява временно.

До 30-я ден от започването на процедурата референтната държава-членка изготвя окончателния доклад за оценка, включително решението си относно частта за административните данни и качеството.

Заинтересованите държави-членки признават решението относно административните данни и данните за качеството в срок от 12 дни и информират референтната държава-членка за това. Референтната държава-членка информира титуляря на разрешението за търговия за резултата.

След решението относно административните данни и данните за качеството титулярят на разрешението за търговия разполага с максимум 12 дни, за да предостави клиничната документация и данните относно стабилността на лекарствения продукт на всички съответни държави-членки, когато референтната държава-членка поиска това.

Референтната държава-членка разпространява сред заинтересованите държави-членки доклада за оценка на клиничната документация, заедно с окончателното си решение, в срок от 7 дни от получаването на клиничните данни.

Заинтересованите държави-членки признават това окончателно решение и приемат решение в съответствие с окончателното решение в рамките на следващите 7 дни.

2.5.3. Оценка на промени по централизираната процедура

При получаване на заявление за ежегодна промяна на противогрипни ваксини за хуманна употреба Агенцията третира заявлението, както следва:

Агенцията потвърждава получаването на валидно заявление за ежегодна промяна на противогрипна ваксина за хуманна употреба в рамките на 7 дни и информира титуляря за започването на процедурата.

Комитетът по лекарствени продукти за хуманна употреба разполага с максимум 45 дни от започването на процедурата, за да представи своето първоначално становище по предоставената документация за качеството.

На 30-я ден е предвидено приемане на становището на Комитета по лекарствени продукти за хуманна употреба или искане за допълнителна информация. В случай, че Комитетът поиска допълнителна информация, титулярят на разрешението за

търговия следва да предостави отговорите в рамките на 3 дни, а Комитетът приема становището си относно документацията за качеството до 45-я ден. Това становище се предава на Комисията, която, въз основа на становището, когато е необходимо, приема решение за промяна в условията на разрешението за търговия и информира титуляря за това.

След становището относно данните за качеството, когато Агенцията поиска това, титулярят на разрешението за търговия следва да представи на Агенцията клиничната документация и данните за стабилността на лекарствения продукт най-късно до 57-я ден. При получаване на тези данни Комитетът има не повече от 10 дни, за да приеме окончателното си становище, което се предава от Агенцията на Комисията и на титуляря на разрешението за търговия в срок от максимум 3 дни.

Когато е необходимо и въз основа на окончателното становище на Комитета, Комисията изменя решението за издаване на разрешението за търговия и актуализира Регистъра на лекарствени продукти на Общността.

2.6. Спешни ограничителни мерки за постигане на безвредност

Член 22 от регламента за промените предвижда, че в случай на риск за общественото здраве при лекарствени продукти за хуманна употреба или в случай на риск за здравето на човека, или за здравето на животните или риск за околната среда при ветеринарни лекарствени продукти, титулярят на разрешението за търговия може да предприеме временни „спешни ограничителни мерки за постигане на безвредност“.

Спешните ограничителни мерки за постигане на безвредност засягат временно/и изменение/я в информацията за продукта поради сигнали, свързани с фармакологичната бдителност, предклиничната безвредност или качеството, предизвикващи сериозна загриженост, за които титулярят на разрешението за търговия счита, че представляват риск за здравето на човека или на животните или риск за околната среда и които поради това следва да бъдат незабавно съобщени на лекарите, които ги предписват, и на потребителите; тази нова информация има отношение към безопасната употреба на лекарствения продукт, като по-специално се отнася до една или повече от следните елементи в обобщението на характеристиките на продукта: терапевтични показания, дозировка, противопоказания, предупреждения, целеви видове и карентни срокове. Впоследствие тези спешни изменения ще бъдат внесени чрез съответната промяна в разрешението за търговия.

Титулярят на разрешението за търговия следва незабавно да уведоми всички съответни държави-членки или Агенцията и Комисията за ограниченията, които следва да бъдат направени.

Ако в срок от 24 часа след получаването на тази информация не бъдат повдигнати възражения от съответния орган или Комисията, спешните ограничителни мерки за постигане на безвредност се считат за приети. Те трябва да бъдат приложени в срок, уговорен между Комисията или референтната държава-членка и титуляря.

Такива спешни ограничителни мерки за постигане на безвредност могат да бъдат наложени също така от Комисията (за лекарствени продукти, които са предмет на централизираната процедура за разрешение за търговия) или от компетентните национални органи (за лекарствени продукти, които са предмет на националната процедура за разрешение за търговия) в случай на риск за общественото здраве — при лекарствените продукти за хуманна употреба, или в случай на риск за здравето на човека или на животните — при ветеринарни лекарствени продукти.

Съответното заявление за промяна, което отразява спешните ограничителни мерки за постигане на безвредност (независимо дали са поискани от титуляря или са наложени от Комисията или от компетентните национални органи), следва да бъде представено в най-кратък срок, не по-късно от 15 дни след започването на спешните ограничителни мерки за постигане на безвредност.

3. УКАЗАНИЯ ПО ПРОЦЕДУРАТА ЗА ПОДЕЛЯНЕ НА РАБОТАТА

Член 20 от регламента за промените предвижда възможността титулярят на разрешение за търговия да подаде едно заявление за една и съща промяна от тип IB, една и съща промяна от тип II или една и съща група промени, съответстващи на един от случаите, изброени в приложение III към регламента или договорени с референтната държава-членка или Агенцията, която не съдържа разширение, когато те се отнасят до повече от едно разрешение за търговия на същия титуляр.

С цел избягване на дублирането на работата по оценяването на тези промени е установена процедура за поделяне на работата, според която един орган („референтния орган“), избран измежду компетентните органи на държавите-членки и Агенцията, разглежда промяната от името на другите съответни органи.

Когато поне едно от въпросните разрешения за търговия е предоставено посредством централизираната процедура, референтен орган ще бъде Агенцията (раздел 3.4). Във всички други случаи компетентният национален орган, избран от координационната група с оглед на препоръката на титуляря, действа като референтен орган (раздел 3.2).

С оглед улесняване на планирането на процедурата, титулярите на разрешения за търговия се приканват да информират Агенцията или координационната група и предложени референтен орган поне 3 месеца предварително за подаването на промяна или група от промени, които следва да бъдат предмет на процедура за поделяне на работата.

Очаква се, с цел извличането на полза от процедурата за поделяне на работата, че едно и също изменение/я се прилага/т към различните съответни лекарствени продукти без никаква или с ограничена необходимост от оценка на потенциалното въздействие, характерно за продукта. Поради това, когато „едно/и и също/и“ изменение/я на различни разрешения за търговия изисква/т представянето на индивидуални пакети от данни в подкрепа на всеки съответен лекарствен продукт и отделна оценка, специфична за продукта, такива промени не се възползват от поделяне на работата.

3.1. Подаване на заявление за промяна/ени при поделяне на работата

Дадена промяна или група от промени, представени за поделяне на работата, следва да бъдат подадени, както е определено в

раздели 2.2—2.3 по-горе и да бъдат предоставени като един цялостен комплект за представяне, който обхваща всички промени за всички лекарствени продукти. Това включва общо придружително писмо и общ формуляр на заявление, заедно с индивидуална документация в подкрепа на всеки съответен лекарствен продукт и преразгледана информация за продукта (ако е приложимо) за всеки съответен лекарствен продукт. Това ще даде възможност на Агенцията и на компетентните национални органи да актуализират досието на всяко разрешение за търговия, включено в процедурата за поделяне на работата, със съответната изменена или нова информация.

Заявлението за поделяне на работата следва да бъде подадено до всички съответни органи, т.е. при централизираната процедура — до Агенцията и всички държави-членки, където съответните продукти са разрешени за търговия.

3.2. Оценка при поделяне на работата по националната процедура

Когато титулярят на разрешението за търговия информира координационната група за предстояща процедура по поделяне на работата, координационната група определя на следващото си заседание референтния орган, като взема под внимание предложението на титуляря и, ако е приложимо според член 20, параграф 3, трета алинея от регламента за промените, друг съответен орган, който да подпомага референтния орган. Титулярят на разрешението за търговия бива информиран от координационната група за решението кой национален компетентен орган ще действа като референтен орган.

При получаване на заявление за поделяне на работа референтният орган разглежда заявлението, както следва:

Референтният орган потвърждава получаването на валидно заявление за поделяне на работата. Референтният орган започва процедурата незабавно след потвърждаване на получаването на валидно заявление. Титулярят на разрешението за търговия и съответните държави-членки биват информирани за графика при започването на процедурата.

По принцип процедурите за поделяне на работата следват 60-дневен график за оценяване или 90-дневен график за оценяване за промените, изброени в част 2 на приложение V към регламента за промените. Този период обаче може да бъде намален от референтния орган в зависимост от спешния характер на въпроса, особено за въпроси на безвредността, или може да бъде удължен до 90-дневен график за оценяване, когато промените, изброени в част 1 на приложение V към регламента за промените, са част от процедурата за поделяне на работата.

Референтният орган изготвя проект на доклад за оценка в съответствие със съобщения график и го разпространява сред заинтересованите държави-членки за коментар, както и до титуляря на разрешението за търговия — за информация. Заинтересованите държави-членки следва да изпратят своите коментари по проекта на доклада оценка в рамките на срока, посочен в графика.

Референтният орган може да изпрати на титуляря на разрешението за търговия искане за допълнителна информация в рамките на периода за оценяване.

Процедурата временно се прекратява, докато бъде получена допълнителна информация. Като общо правило прекратяването трае един месец. За по-дълъг период на прекратяване титулярят на разрешението за търговия следва да изпрати обосновано искане до референтния орган за съгласие.

Оценката на отговорите може да отнеме до 30 или 60 дни в зависимост от сложността и обема на данните, поискани от титуляря на разрешението за търговия.

Искането за допълнителна информация следва да бъде изпратено на титуляря на разрешението за търговия заедно с график, посочващ датата, до която титулярят на разрешението за търговия трябва да представи исканите данни и, когато е целесъобразно, удължения период за оценка.

След получаване на отговора от заявителя референтният орган финализира проекта на доклада за оценка по заявлението и го разпространява сред заинтересованите държави-членки и титуляря на разрешението за търговия за информация в сроковете, посочени в графика. Заинтересованите държави-членки следва да изпратят своите коментари по окончателния проект на доклада за оценка в сроковете, посочени в графика.

3.3. Резултат от оценката по националната процедура

При финализиране на прегледа на промените, предмет на процедурата за поделяне на работата, референтният орган представя своето становище, което отразява окончателния резултат.

В случай на благоприятно решение по заявлението за поделяне на работата референтният орган информира заявителя и заинтересованите държави-членки относно одобрението за поделянето на работата. Това становище следва да изброява също така всички промени (например като част от група или за конкретен лекарствен продукт), за които се счита, че не могат да бъдат одобрени.

В случай на неблагоприятно решение референтният орган информира заявителя и заинтересованите държави-членки относно отхвърлянето на заявлението за поделяне на работата (включително за основанията за неблагоприятния резултат).

В срок от 30 дни след получаването на становището заинтересованите държави-членки одобряват становището и информират референтната държава-членка и съответно изменят въпросното разрешение за търговия.

В случай че една от заинтересованите държави-членки, в рамките на 30 дни след получаването на становището, открие потенциален сериозен риск за общественото здраве или, в случай на ветеринарни лекарствени продукти, потенциален сериозен риск за здравето на човека или на животните или риск за околната среда, тази държава-членка следва да информира референтния орган за това и референтният орган следва да препрати заявлението до координационната група за прилагане на член 33, параграфи 3, 4 и 5 от Директива 2001/82/ЕО или член 29, параграфи 3, 4 и 5 от Директива 2001/83/ЕО по отношение на по въпроса, по който не е постигнато съгласие.

В регламента за промените не е предвидено отнасяне на въпроса за разглеждане до координационната група от заявителя.

След като бъде съобщено за положително становище относно промени, свързани с изменения в обобщението на характеристиките на продукта, етикетиранието или листовката в опаковката, заявителят следва да представи на всички съответни държави-членки преводи на текстовете с информацията за продукта в срок от 7 дни.

Незначителна/и промяна/ени от тип ІБ, одобрена/и чрез процедура за поделяне на работата, може/гат да бъде/ат прилагана/и при получаване на благоприятно становище на референтния орган.

Значителна/и промяна/ени от тип ІІ (включително тези, които съдържат групирани незначителни промени от тип ІБ), одобрени чрез процедура за поделяне на работата, могат да бъдат прилагани 30 дни след получаване на благоприятното становище от референтния орган, освен когато заявлението е било препратено към координационната група за прилагане на член 33, параграфи 3, 4 и 5 от Директива 2001/82/ЕО или член 29, параграфи 3, 4 и 5 от Директива 2001/83/ЕО по отношение на по въпроса, по който не е постигнато съгласие.

Промените, отнасящи се до въпроси на безвредността, трябва да бъдат прилагани в срок, уговорен между титуляря на разрешението за търговия и референтния орган.

3.4. Оценка при поделяне на работата по централизираната процедура

При получаване на заявление за поделяне на работата Агенцията третира заявлението, както следва:

Агенцията потвърждава получаването на валидно заявление за поделяне на работата. Незабавно след потвърждаване на получаването на валидно заявление Агенцията започва процедурата. Титулярят на разрешението за търговия бива информиран за приетия график при започването на процедурата.

Агенцията назначава докладчик (а в някои случаи и съдокладчик), за да ръководи процедурата за оценка.

По принцип процедурите за поделяне на работата следват 60-дневен график за оценяване или 90-дневен график за оценяване на промените, изброени в част 2 на приложение V към регламента за промените. Този период обаче може да бъде намален от референтния орган, за да се отчете спешния характер на въпроса, по-специално за въпроси на безвредността, или може да бъде удължен до 90-дневен график за оценяване, когато промените, изброени в част 1 на приложение V към регламента за промените, са част от процедурата за поделяне на работата.

В рамките на периода за оценяване Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба или Комитетът по ветеринарните лекарствени продукти може да поиска допълнителна информация и да приеме график, който да посочва датата, до която титулярят на разрешението за търговия трябва да представи исканите данни, и удължения период за оценяване, ако е необходимо.

Процедурата временно се прекратява до получаването на допълнителна информация. Като общо правило се прекратяването трае до 1 месец. За прекратяване, по-дълго от 1 месец, титулярят на разрешението за търговия следва да изпрати обосновано искане до Агенцията за съгласието на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба или на Комитета по ветеринарните лекарствени продукти.

За всяко последващо искане за допълнителна информация по принцип се прилага допълнително спиране до 1 месец; то може да трае най-много 2 месеца, когато съществува основание за това.

Оценката на Комитета относно отговорите може да отнеме до 30 или 60 дни в зависимост от сложността и обема на данните, предоставени от титуляря на разрешението за търговия.

Искането за допълнителна информация или последващото искане следва да бъде изпратено до титуляря на разрешението за търговия, заедно с график, посочващ датата, до която титулярят на разрешението за търговия следва да представи исканите данни, и, когато е целесъобразно, удължения период за оценяване.

По искане на съответния Комитет или на титуляря на разрешението за търговия може да бъде направено устно обяснение пред Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба или Комитета по ветеринарните лекарствени продукти, когато е целесъобразно.

3.5. Резултат от оценяването по централизираната процедура

При финализиране на прегледа на промените, предмет на процедурата за поделяне на работата, Агенцията представя становище, което отразява окончателния резултат от процедурата. Това становище изброява също така всички промени (например като част от група или за даден лекарствен продукт), за които се счита, че не могат да бъдат одобрени.

При приемане на становището на Комитета относно процедурата за поделяне на работата Агенцията информира титуляря на разрешението за търговия, Комисията и съответните държави-членки (ако е приложимо) дали становището е благоприятно или неблагоприятно (включително основанията за неблаго-

приятния резултат), както и дали решението за издаване на разрешението за търговия на ЕС изисква някакви изменения.

Процедурата по преразглеждане, определена в член 9, параграф 2 и член 34, параграф 2 от Регламент (ЕО) № 726/2004 се прилага и към становища, приети за процедури за поделяне на работата.

При получаване на окончателното становище Комисията следва, когато е необходимо, да измени разрешенията на ЕС в срок от 30 дни, а съответните държави-членки (ако е приложимо) следва да одобрят окончателното становище, да информират Агенцията за това и, когато е необходимо, да изменят националните разрешения за търговия в срок от 30 дни, освен когато в срок от 30 дни след получаване на окончателното становище е започната процедура за отнасяне за разглеждане в съответствие с член 35 от Директива 2001/82/ЕО или член 31 от Директива 2001/83/ЕО.

При заявление за поделяне на работата във връзка с условията на няколко разрешения за търговия, притежавани от един и същ титуляр, решението на Комисията ще се прилага само за продуктите, които са предмет на централизираната процедура за разрешение. Ако промяната засяга повече от един продукт, който е предмет на централизираната процедура за разрешение, актуализирането на разрешенията за търговия ще става с едно решение за всеки продукт, който е предмет на централизираната процедура за разрешение.

Незначителни промени от тип ІВ, одобрени чрез процедурата за поделяне на работата, могат да бъдат прилагани при получаване на благоприятно становище.

Значителни промени от тип ІІ (включително тези, които съдържат групирани незначителни промени от тип ІВ), одобрени чрез процедура за поделяне на работата, могат да бъдат прилагани 30 дни след получаване на благоприятно становище от Агенцията, освен ако в срок от 30 дни след получаване на окончателното становище е започната процедура за отнасяне за разглеждане в съответствие с член 35 от Директива 2001/82/ЕО или член 31 от Директива 2001/83/ЕО.

Промените, отнасящи се до въпроси за безвредността, трябва да бъдат приложени в рамките на срок, уговорен между титуляря на разрешението за търговия и Комисията.