

**Sdělení Komise – pokyn pro provádění postupů stanovených v kapitolách II, III a IV nařízení Komise (ES) č. 1234/2008 o posuzování změn registrací humánních a veterinárních léčivých přípravků**

(2009/C 323/04)

### 1. ÚVOD

Dne 12. prosince 2008 bylo v Úředním věstníku zveřejněno nařízení Komise (ES) č. 1234/2008 ze dne 24. listopadu 2008 o posuzování změn registrací humánních a veterinárních léčivých přípravků<sup>(1)</sup>, dále jen „nařízení o změnách“. Cílem nařízení o změnách je stanovit jednodušší, jasnější a pružnější právní rámec pro vyřizování změn registrací léčivých přípravků a zároveň zajistit vysokou úroveň ochrany veřejného zdraví a zdraví zvířat.

Ustanovení čl. 4 odst. 1 písm. b) nařízení o změnách ukládají Komisi vypracovat pokyny pro provádění postupů stanovených v kapitolách II, III a IV uvedeného nařízení, jakož i pro dokumentaci, která se má na základě těchto postupů předkládat.

Tento pokyn tedy poskytuje podrobné informace o provádění uvedených postupů a uvádí jednotlivé kroky od předložení žádosti o posouzení změn registrace po konečný výsledek postupu vyřizování žádosti a časový rámec a postup příslušných orgánů při provádění změn registrací tam, kde je to z důvodu schválené změny nutné.

Tento pokyn by měl usnadnit výklad a používání nařízení o změnách. V případě pochybností o použitelných pravidlech by se mělo odkázat na příslušná ustanovení nařízení o změnách.

Definice významné pro tento pokyn jsou stanoveny ve směrnici 2001/82/ES, směrnici 2001/83/ES, nařízení (ES) č. 726/2004 a v nařízení o změnách. Pro účely tohoto pokynu se navíc žadatelé ze stejné mateřské společnosti nebo skupiny společností a žadatelé, kteří uzavřeli dohodu nebo jednají ve vzájemné shodě v souvislosti s uváděním příslušného léčivého přípravku na trh, považují za téhož držitele rozhodnutí o registraci<sup>(2)</sup>.

Tento pokyn platí pro změny uvedené v čl. 1 odst. 1 nařízení o změnách. Pokud se v tomto pokynu odkazuje na centralizo-

vaný postup, týká se to vyřízení změn registrací udělených v souladu s nařízením (ES) č. 726/2004; pokud se odkazuje na vnitrostátní postup, týká se to vyřízení změn registrací udělených v souladu se směrnicí 87/22/EHS, s články 32 a 33 směrnice 2001/82/ES, články 28 a 29 směrnice 2001/83/ES, stejně jako registrací udělených na základě postoupení podle článků 36, 37 a 38 směrnice 2001/82/ES nebo článků 32, 33 a 34 směrnice 2001/83/ES, které vedly k úplné harmonizaci. Změny registrací udělené zcela podle vnitrostátního postupu jsou z působnosti tohoto pokynu vyloučeny.

Tam, kde se v tomto pokynu odkazuje na „dotčené členské státy“ v souladu s čl. 2 odst. 6 nařízení o změnách, rozumí se každý členský stát, jehož příslušný orgán udělil daným léčivým přípravkům registraci; pokud se odkazuje na „příslušné členské státy“, rozumí se všechny dotčené členské státy kromě státu referenčního.

### 2. PROCESNÍ POKYN PRO VYŘÍZENÍ ZMĚN

Vyřízení změn zahrnuje tyto kategorie vymezené v článku 2 nařízení o změnách:

— malé změny typu IA,

— malé změny typu IB,

— velké změny typu II,

— rozšíření,

— neodkladné bezpečnostní omezení.

Pro každou výše uvedenou kategorii jsou uvedeny pokyny pro předkládání změn, seskupování změn a vyřizování změn registrací humánních a veterinárních léčivých přípravků uvedených v čl. 1 odst. 1 nařízení o změnách.

<sup>(1)</sup> Úř. věst. L 334, 12.12.2008, s. 7.

<sup>(2)</sup> Úř. věst. C 229, 22.7.1998, s. 4.

Držitelé rozhodnutí o registraci se vyzývají, aby referenční členský stát nebo Evropskou agenturu pro léčivé přípravky (dále jen „agentura“) <sup>(1)</sup> informovali o připravovaných žádostech o změnu na příštích 6–12 měsíců, aby se zajistilo optimální plánování a dostupnost zdrojů a určily možné procesní problémy (např. vyřízení překrývajících se žádostí). Zejména se doporučuje, aby držitel rozhodnutí o registraci informoval nejméně 2 měsíce předem referenční členský stát nebo agenturu o předložení seskupených změn, které nejsou uvedeny v příloze III nařízení o změnách, spolu s odůvodněním tohoto seskupení.

Pokud bude mít držitel rozhodnutí o registraci nějaké otázky ohledně konkrétní připravované žádosti o změnu, může se obrátit na referenční členský stát nebo na agenturu. Ve vhodných případech lze před předložením žádosti uspořádat diskusi s referenčním členským státem nebo agenturou s cílem získat další regulační a procesní rady, které se konkrétně týkají připravovaných žádostí.

Je třeba upozornit, že v případě, že skupina změn obsahuje různé typy změn, musí být tato skupina předložena a bude se s ní nakládat podle „nejvyššího“ typu změny zahrnutého do této skupiny. Například se skupinou, která zahrnuje rozšíření a velkou změnu typu II, se bude nakládat jako s žádostí o rozšíření; se skupinou, která zahrnuje malou změnu typu IB a typu IA, se bude nakládat jako s oznámením typu IB.

Tam, kde se v tomto pokynu odkazuje na předkládání oznámení o změnách nebo žádostí o změny, zveřejní počet kopií, který se má předložit pro každý typ postupu, agentura v případě centralizovaného postupu a koordinační skupiny zřízené článkem 31 směrnice 2001/82/ES, pokud jde o veterinární léčivé přípravky, a článkem 27 směrnice 2001/83/ES, pokud jde o humánní léčivé přípravky (dále jen „koordinační skupina“), v případě vnitrostátního postupu.

Držitelům rozhodnutí o registraci se doporučuje, aby na žádost příslušného orgánu neprodleně předložili veškeré informace týkající se zavedení dané změny.

## 2.1 Malé změny typu IA

Zde jsou uvedeny pokyny pro použití článků 7, 8, 11, 14, 17, 23 a 24 nařízení o změnách pro malé změny typu IA.

Nařízení o změnách a „podrobný pokyn Komise pro detaily různých kategorií změn“ (dále jen „pokyn Komise pro klasifikaci“) stanoví seznam změn, které se považují za malou změnu

<sup>(1)</sup> Tam, kde se v této souvislosti odkazuje na „referenční členský stát“, jde o přípravky schválené vnitrostátním postupem. Pokud se odkazuje na agenturu, týká se to přípravků schválených centralizovaným postupem.

typu IA. Tyto malé změny nevyžadují žádné předchozí schválení, ale držitel rozhodnutí o registraci je musí ohlásit do 12 měsíců po zavedení (postup označovaný jako „provést a ohlásit“). Některé malé změny typu IA však vyžadují okamžité ohlášení po zavedení, aby se zajistil průběžný dozor nad daným léčivým přípravkem.

Pokyn Komise pro klasifikaci objasňuje podmínky, které musí být splněny, aby mohla být změna oznámena postupem pro typ IA, a přesně stanoví, které malé změny typu IA musí být ohlášeny okamžitě po jejich zavedení.

### 2.1.1 Předkládání oznámení typu IA

Do 12 měsíců nebo neprodleně po zavedení malé změny typu IA musí držitel rozhodnutí o registraci předložit oznámení současně všem dotčeným členským státům nebo agentuře. Držitel rozhodnutí o registraci může do oznámení malé změny typu IA, která podléhá okamžitému ohlášení, nebo jiné změny zahrnout malou změnu typu IA, která nepodléhá okamžité ohlašovací povinnosti. Měly by být splněny podmínky stanovené v čl. 7 odst. 2 písm. a) a b) nařízení o změnách.

Dvanáctiměsíční lhůta pro ohlášení malých změn typu IA umožňuje roční podávání zpráv o těchto změnách, kdy držitel rozhodnutí o registraci uvede několik malých změn typu IA, které byly zavedeny v uplynulých dvanácti měsících.

Držitel rozhodnutí o registraci může seskupit několik malých změn typu IA do jednoho oznámení, jak je stanoveno v čl. 7 odst. 2 nařízení o změnách. Za tímto účelem nabízí nařízení o změnách několik možných řešení: držitel může v jednom oznámení předložit skupinu malých změn typu IA jedné registrace, pokud tyto změny současně ohlásí témuž příslušnému orgánu. Držitel rozhodnutí o registraci může rovněž do jednoho oznámení seskupit několik malých změn typu IA několika registrací, pokud jsou uvedené změny stejné pro všechny registrace a pokud je současně ohlásí témuž příslušnému orgánu.

V případě kombinace podávání ročních zpráv a seskupení malých změn typu IA se může stát, že tzv. „roční zpráva“ bude zahrnovat několik oznámení, z nichž některá se budou týkat jednotlivých malých změn typu IA, další se budou týkat skupiny malých změn typu IA jedné registrace a další se budou týkat skupiny malých změn typu IA několika registrací, jak je uvedeno v čl. 7 odst. 2 písm. a) nařízení o změnách.

Pokud nejsou splněny podmínky pro seskupení, bude roční zpráva zahrnovat jedno oznámení pro každou předloženou změnu.

Oznámení musí obsahovat náležitosti uvedené v příloze IV nařízení o změnách a musí být předloženo následujícím způsobem, v souladu s příslušnými oddíly a číslováním ve formátu podle „Pravidel pro léčivé přípravky v Evropském společenství“ (The rules governing medicinal products in the European Community), svazek 2B, pokyny pro žadatele (dále jen EU-CTD) nebo podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (u veterinárních léčivých přípravků, pokud formát EU-CTD není k dispozici):

- Průvodní dopis.
- Vyplněný formulář žádosti o změnu EU (zveřejněný v pokynech pro žadatele) včetně podrobností o dotčené registraci (dotčených registracích) a popisu všech předkládaných změn spolu s datem jejich zavedení. Pokud je změna důsledkem jiné změny nebo s ní souvisí, měl by být v příslušném oddílu formuláře uveden popis vztahu mezi těmito změnami.
- Odkaz na příslušnou část pokynu Komise pro klasifikaci s uvedením toho, že byly splněny všechny podmínky a požadavky na dokumentaci, případně odkaz na zveřejněné doporučení podle článku 5 použité pro příslušnou žádost.
- Veškerá dokumentace uvedená v pokynu Komise pro klasifikaci.
- V případě, že se změny týkají souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu nebo příbalové informace: revidovaný souhrn údajů o přípravku, označení na obalu nebo příbalová informace (dále jen „informace o přípravku“) předložené v příslušném formátu. Pokud změna typu IA ovlivní celkový design a čitelnost vnějšího a vnitřního obalu nebo příbalové informace, měly by být poskytnuty návrhy nebo vzorky podle kapitoly 7 svazku 2A nebo 6A pokynů pro žadatele nebo v jednotlivých případech na základě jednání s referenčním členským státem nebo s agenturou.

V případě změn podle vnitrostátního postupu by měl být referenčnímu členskému státu navíc zaslán seznam dat odeslání s uvedením čísla postupu, na něž se vztahuje změna typu IA, dat, kdy byly žádosti odeslány jednotlivým dotčeným členským státům, a potvrzení o zaplacení příslušných poplatků požadovaných příslušnými vnitrostátními orgány.

V případě změn podle centralizovaného postupu by příslušné poplatky za malé změny typu IA stanovené nařízením Rady (ES) č. 297/95 měly být uhrazeny v souladu s finančními postupy agentury.

U seskupených malých změn typu IA týkajících se několika registrací stejného držitele v souladu s článkem 7 nařízení o změnách by měl být předložen společný průvodní dopis a formulář žádosti spolu s oddělenou doprovodnou dokumentací a případně s revidovanými informacemi o přípravku pro každý dotčený léčivý přípravek. To příslušným orgánům umožní aktualizovat dokumentaci ke každé registraci zahrnuté do uvedené skupiny o příslušné pozměněné nebo nové informace.

#### 2.1.2 Přezkum změn typu IA v případě vnitrostátního postupu

Referenční členský stát provede přezkum oznámení typu IA do 30 dní od jeho přijetí.

Do 30. dne bude referenční členský stát informovat držitele rozhodnutí o registraci a příslušné členské státy o výsledku přezkumu. V případě, že registrace vyžaduje změnu rozhodnutí o udělení registrace, všechny dotčené členské státy provedou aktualizaci registrace do 2 měsíců od přijetí výsledků přezkumu, které zaslal referenční členský stát, nebo do 6 měsíců od přijetí výsledků přezkumu, které zaslal referenční členský stát v souvislosti s malými změnami typu IA, jež vyžadují okamžité ohlášení.

Pokud je v jednom oznámení uvedeno několik malých změn typu IA, referenční členský stát informuje držitele rozhodnutí o registraci, která změna byla na základě jeho přezkumu přijata a která zamítnuta. Držitel rozhodnutí o registraci neprodleně přestane používat zamítnutou změnu (změny). Zatímco v případě malých změn typu IA neposkytnutí veškeré potřebné dokumentace v žádosti nepovede nutně k okamžitému zamítnutí, pokud na žádost příslušného orgánu žadatel neprodleně poskytne chybějící dokumentaci, je třeba zdůraznit, že malá změna typu IA může být za specifických okolností zamítnuta s tím důsledkem, že žadatel musí přestat používat již provedené změny.

#### 2.1.3 Přezkum změn typu IA v případě centralizovaného postupu

Agentura provede přezkum oznámení typu IA do 30 dní od jeho přijetí, aniž by do něj zapojila zpravodaje pro dotčený přípravek jmenovaného Výborem pro humánní léčivé přípravky nebo Výborem pro veterinární léčivé přípravky. Agentura nicméně předloží kopii oznámení typu IA zpravodaji pro informaci.

Do 30. dne agentura informuje držitele rozhodnutí o registraci a Komisi o výsledku přezkumu a o tom, zda rozhodnutí Komise o udělení registrace vyžaduje nějaké změny. V takovém případě Komise provede aktualizaci registrace do 2 měsíců, nebo do 6 měsíců v případě malých změn typu IA, které vyžadují okamžité ohlášení.

Pokud je v jednom oznámení uvedeno několik malých změn typu IA, agentura zřetelně informuje držitele rozhodnutí o registraci a Komisi o tom, která změna byla na základě jejího přezkumu přijata a která zamítnuta. Držitel rozhodnutí o registraci neprodleně přestane používat zamítnutou změnu (změny). Zatímco v případě malých změn typu IA neposkytnutí veškeré potřebné dokumentace v žádosti nepovede nutně k okamžitému zamítnutí, pokud na žádost agentury žadatel neprodleně poskytne chybějící dokumentaci, je třeba zdůraznit, že malá změna typu IA může být za specifických okolností zamítnuta s tím důsledkem, že žadatel musí přestat používat již provedené změny.

Pokud byla schválena skupina malých změn typu IA jedné registrace, Komise aktualizuje registraci prostřednictvím jednoho rozhodnutí, které zahrne všechny schválené malé změny typu IA.

Pokud byla schválena skupina malých změn typu IA několika registrací, Komise aktualizuje registraci prostřednictvím jednoho rozhodnutí pro každou dotčenou registraci.

## 2.2 Malé změny typu IB

Zde jsou uvedeny pokyny pro použití článků 7, 9, 11, 15, 17, 23 a 24 nařízení o změnách pro malé změny typu IB.

Nařízení o změnách a pokyn Komise pro klasifikaci stanoví, které změny se považují za malé změny typu IB. Tyto malé změny musí být ohlášeny před svým zavedením. Držitel rozhodnutí o registraci musí před zavedením změny počkat 30 dní, aby se zajistilo, že příslušné orgány považují oznámení za přijatelné (postup označovaný jako „ohlásit, počkat a provést“).

### 2.2.1 Předložení oznámení typu IB

Oznámení malé změny typu IB musí držitel rozhodnutí o registraci předložit současně všem dotčeným státům nebo agentuře.

Držitelé rozhodnutí o registraci mohou seskupit několik malých změn typu IB nebo jednu malou změnu typu IB s dalšími malými změnami téže registrace do jednoho oznámení, pokud to odpovídá jednomu z případů uvedených v příloze III nařízení o změnách nebo pokud to předtím schválil referenční členský stát nebo agentura.

Pokud se stejná malá změna typu IB nebo stejná skupina malých změn uvedených výše týká několika registrací jednoho držitele, může se držitel rozhodnutí o registraci rozhodnout, že tyto změny předloží jako jednu žádost o „dělbě práce“ (viz oddíl 3 o „dělbě práce“).

Oznámení musí obsahovat náležitosti uvedené v příloze IV nařízení o změnách a musí být předloženo následujícím způsobem, v souladu s příslušnými oddíly a číslováním formátu EU-CTD nebo formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (u veterinárních léčivých přípravků, pokud formát EU-CTD není k dispozici):

— Průvodní dopis.

— Vyplněný formulář žádosti o změnu EU (zveřejněný v pokynech pro žadatele) včetně podrobností o dotčené registraci (dotčených registracích). Pokud je změna důsledkem jiné změny nebo s ní souvisí, měl by být v příslušném oddílu formuláře uveden popis vztahu mezi těmito změnami. Pokud se změna považuje za nezařazenou, je nutno připojit podrobné vysvětlení, proč se v souvislosti s ní předkládá oznámení typu IB.

— Odkaz na příslušnou část pokynu Komise pro klasifikaci, případně odkaz na zveřejněné doporučení podle článku 5 použité pro příslušnou žádost.

— Příslušná dokumentace na podporu navrhované změny včetně veškeré dokumentace specifikované v pokynu Komise pro klasifikaci.

— V případě změn požadovaných příslušným orgánem, které vyplývají z nových předložených údajů, např. podle poregistračních podmínek nebo v rámci farmakovigilančních povinností, by měla být k průvodnímu dopisu přiložena kopie žádosti.

— V případě, že se změny týkají souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu nebo příbalové informace: revidované informace o přípravku předložené v příslušném formátu. Pokud malá změna typu IB ovlivní celkový design a čitelnost vnějšího a vnitřního obalu nebo příbalové informace, měly by být poskytnuty návrhy nebo vzorky podle kapitoly 7 svazku 2A nebo 6A pokynů pro žadatele nebo v jednotlivých případech na základě jednání s referenčním členským státem nebo s agenturou.

V případě změn podle vnitrostátního postupu by měl být referenčnímu členskému státu navíc zaslán seznam dat odeslání s uvedením čísla postupu, na něž se vztahuje změna typu IB, dat, kdy byly žádosti odeslány jednotlivým dotčeným členským státům, a potvrzení o zaplacení příslušných poplatků požadované příslušnými vnitrostátními orgány.

V případě změn podle centralizovaného postupu by příslušné poplatky za malé změny typu IB stanovené nařízením Rady (ES) č. 297/95 měly být uhrazeny v souladu s finančními postupy agentury.

### 2.2.2 Přezkum změn typu IB v případě vnitrostátního postupu

Po přijetí oznámení typu IB se s ním bude nakládat takto:

Před zahájením hodnocení ověří referenční členský stát do 7 kalendářních dní, zda lze navrhovanou změnu považovat za malou změnu typu IB a zda je oznámení správné a úplné (dále jen „validace“).

Pokud se navrhovaná změna nepovažuje podle pokynu Komise pro klasifikaci za malou změnu typu IB nebo nebyla klasifikována jako malá změna typu IB v doporučení podle článku 5 nařízení o změnách a referenční členský stát je toho názoru, že by mohla mít významný dopad na jakost, bezpečnost nebo účinnost léčivého přípravku, bezodkladně o tom informuje příslušné členské státy a držitele rozhodnutí o registraci.

Pokud příslušné členské státy nevysloví během příštích 7 kalendářních dní svůj nesouhlas, bude držitel rozhodnutí o registraci požádán, aby přepracoval a doplnil svoji žádost o změnu tak, aby byly splněny požadavky pro žádost o velkou změnu typu II. Po přijetí platné přepracované žádosti o změnu bude zahájen postup posuzování změny typu II (viz oddíl 2.3.2).

V případě, že příslušné členské státy nebudou s referenčním členským státem souhlasit, přijme referenční členský stát konečné rozhodnutí o klasifikaci navrhované změny s ohledem na obdržené připomínky.

Pokud bude referenční členský stát toho názoru, že navrhovanou změnu lze považovat za malou změnu typu IB, bude držitele rozhodnutí o registraci informovat o výsledku validace a o datu zahájení postupu.

Referenční členský stát bude držitele rozhodnutí o registraci informovat o výsledku postupu do 30 dní od potvrzení příjmu platného oznámení. Pokud referenční členský stát nezašle držiteli své stanovisko k oznámení do 30 dní od potvrzení příjmu platného oznámení, považuje se oznámení za přijatelné.

V případě nepříznivého výsledku může držitel rozhodnutí o registraci změnit oznámení ve lhůtě 30 dní, aby náležitě zohlednil důvody pro nepřijetí změny. Pokud držitel rozhodnutí o registraci nezmění oznámení ve lhůtě 30 dní, jak bylo požadováno, má se za to, že všechny příslušné členské státy změnu zamítly.

Do 30 dní od přijetí změněného oznámení informuje referenční členský stát držitele rozhodnutí o registraci o svém konečném

přijetí, nebo zamítnutí změn (včetně důvodů pro nepříznivý výsledek). Následně budou informováni příslušné členské státy.

Pokud se v rámci jednoho oznámení předkládala skupina malých změn, bude referenční členský stát informovat držitele rozhodnutí o registraci a příslušné členské státy, které změny byly na základě jeho přezkumu přijaty a které zamítnuty.

V případě nutnosti příslušné orgány provedou aktualizaci registrace do 6 měsíců poté, co referenční členský stát ukončí svůj postup. Přijaté malé změny typu IB lze nicméně provést, aniž by bylo nutno čekat na aktualizaci registrace.

### 2.2.3 Přezkum změn typu IB v případě centralizovaného postupu

Po přijetí oznámení typu IB s ním bude agentura nakládat takto:

Před zahájením hodnocení ověří agentura do 7 kalendářních dní, zda lze navrhovanou změnu považovat za malou změnu typu IB a zda je oznámení správné a úplné (dále jen „validace“).

Pokud se navrhovaná změna nepovažuje podle pokynu Komise pro klasifikaci za malou změnu typu IB nebo nebyla klasifikována jako malá změna typu IB v doporučení podle článku 5 nařízení o změnách a agentura je toho názoru, že by mohla mít významný dopad na jakost, bezpečnost nebo účinnost léčivého přípravku, informuje o tom držitele rozhodnutí o registraci a požádá ho, aby přepracoval a doplnil svoji žádost o změnu tak, aby byly splněny požadavky pro žádost o velkou změnu typu II. Po přijetí platné přepracované žádosti o změnu bude zahájen postup posuzování změny typu II (viz oddíl 2.3.4).

Pokud bude agentura toho názoru, že navrhovanou změnu lze považovat za malou změnu typu IB, bude držitele rozhodnutí o registraci informovat o výsledku validace a o datu zahájení postupu.

Do přezkumu oznámení typu IB bude zapojen zpravodaj.

Agentura bude držitele rozhodnutí o registraci a Komisi informovat o výsledku postupu do 30 dní od potvrzení příjmu platného oznámení. Pokud agentura nezašle držiteli své stanovisko k oznámení do 30 dní od potvrzení příjmu platného oznámení, považuje se oznámení za přijatelné.

V případě nepříznivého výsledku může držitel rozhodnutí o registraci změnit oznámení ve lhůtě 30 dní, aby náležitě zohlednil důvody pro nepřijetí změny. Pokud držitel rozhodnutí o registraci nezmění oznámení ve lhůtě 30 dní, jak bylo požadováno, bude oznámení zamítnuto.

Do 30 dní od přijetí změněného oznámení informuje agentura držitele rozhodnutí o registraci a Komisi o svém konečném přijetí, nebo zamítnutí změn (včetně důvodů pro nepříznivý výsledek) a o tom, zda rozhodnutí Komise o registraci vyžaduje nějaké změny.

Pokud je v jednom oznámení uvedena skupina malých změn, agentura zřetelně informuje držitele rozhodnutí o registraci, která změna byla na základě jejího přezkumu přijata a která zamítnuta.

V případě nutnosti Komise provede aktualizaci registrace do 6 měsíců poté, co obdrží oznámení od agentury. Přijaté malé změny typu IB lze nicméně zavést, aniž by bylo nutno čekat 6 měsíců na aktualizaci registrace, a schválené změny by měly být zahrnuty do příloh každého následujícího regulativního postupu.

Pokud byla schválena skupina malých změn jedné registrace předložená jako součást jednoho oznámení, Komise aktualizuje registraci prostřednictvím jednoho rozhodnutí, které zahrne všechny schválené malé změny.

### 2.3 Velké změny typu II

Zde jsou uvedeny pokyny o použití článků 7, 10, 11, 13, 16, 17, 23 a 24 nařízení o změnách pro velké změny typu II.

Nařízení o změnách a pokyn Komise pro klasifikaci stanoví, které změny se považují za velké změny typu II. Tyto velké změny je nutno před jejich zavedením schválit (postup „předchozího schválení“).

#### 2.3.1 Předkládání žádostí typu II

Při provádění velké změny typu II musí držitel rozhodnutí o registraci předložit žádost současně všem dotčeným státům nebo agentuře.

Držitelé rozhodnutí o registraci mohou seskupit několik velkých změn typu II nebo seskupit velké změny typu II s dalšími malými změnami téže registrace do jednoho předkládaného oznámení, pokud to odpovídá jednomu z případů uvedených v příloze III nařízení o změnách nebo pokud to předtím schválil referenční členský stát nebo agentura.

Pokud se stejná velká změna typu II nebo stejná skupina změn uvedených výše týká několika registrací jednoho držitele, může se držitel rozhodnutí o registraci rozhodnout, že tyto změny předloží jako jednu žádost o „dělbu práce“ (viz oddíl 3 o „dělbě práce“).

Žádost musí obsahovat náležitosti uvedené v příloze IV nařízení o změnách a musí být předložena následujícím způsobem, v souladu s příslušnými oddíly a číslováním formátu EU-CTD

nebo formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (u veterinárních léčivých přípravků, pokud formát EU-CTD není k dispozici):

— Průvodní dopis.

— Vyplněný formulář žádosti o změnu EU (zveřejněný v pokynech pro žadatele) včetně podrobností o dotčené registraci (dotčených registracích). Pokud je změna důsledkem jiné změny nebo s ní souvisí, měl by být v příslušném oddílu formuláře uveden popis vztahu mezi těmito změnami.

— Odkaz na příslušnou část pokynu Komise pro klasifikaci, případně odkaz na zveřejněné doporučení podle článku 5 použité pro příslušnou žádost.

— Doplnující údaje vztahující se k navrhovaným změnám.

— Aktualizace nebo doplněk k souhrnům jakosti, neklinickým a klinickým přehledům (nebo odborné zprávy v případě veterinárních léčivých přípravků) dle příslušné situace. Při předkládání zpráv z neklinických nebo klinických studií, i když se jedná pouze o jednu zprávu, by jejich příslušné souhrny měly být zahrnuty do modulu 2.

— V případě změn požadovaných příslušným orgánem, které vyplývají z nových předložených údajů, např. podle poregistračních podmínek nebo v rámci farmakovigilančních povinností, by k průvodnímu dopisu měla být přiložena kopie žádosti.

— V případě, že se změna týká souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu nebo příbalové informace: revidované informace o přípravku předložené v příslušném formátu. Pokud má změna typu II vliv na celkový design a čitelnost vnějšího a vnitřního obalu nebo příbalové informace, měly by být poskytnuty návrhy nebo vzorky podle kapitoly 7 svazku 2A nebo 6A pokynů pro žadatele nebo v jednotlivých případech na základě jednání s referenčním členským státem nebo s agenturou.

V případě změn podle vnitrostátního postupu by měl být referenčnímu členskému státu navíc zaslán seznam dat odeslání s uvedením čísla postupu, na něž se vztahuje změna typu II, dat, kdy byly žádosti odeslány jednotlivým dotčeným členským státům, a potvrzení o zaplacení příslušných poplatků požadované příslušnými vnitrostátními orgány.

V případě změn podle centralizovaného postupu by příslušné poplatky za změny typu II stanovené nařízením Rady (ES) č. 297/95 měly být uhrazeny v souladu s finančními postupy agentury.

### 2.3.2 Posuzování změn typu II v případě vnitrostátního postupu

Po přijetí žádosti typu II s ní bude referenční členský stát nakládat takto:

Pokud byla žádost podána současně všem dotčeným členskými státy a obsahuje náležitosti uvedené v bodě 2.3.1, potvrdí referenční členský stát přijetí platné žádosti o velkou změnu typu II. Postup začne ode dne, kdy referenční členský stát potvrdí přijetí platné žádosti. Při zahájení postupu budou držitel rozhodnutí o registraci a příslušné členské státy informovány o jeho časovém rozvrhu.

Pro hodnocení velkých změn typu II obecně platí šedesátidenní lhůta. Referenční členský stát může toto období zkrátit s přihlédnutím k naléhavosti dané věci, zejména z důvodu bezpečnosti, nebo ho může prodloužit na 90 dní u změn, které se týkají změn nebo přidání léčebné indikace. Pro změny veterinárních léčivých přípravků uvedených v části 2 přílohy V nařízení o změnách platí lhůta 90 dní.

Referenční členský stát připraví návrh zprávy o hodnocení podle oznámeného časového rozvrhu a rozešle ho příslušným členskými státy k připomínkám a držiteli rozhodnutí o registraci pro informaci. Příslušné členské státy by měly zaslat referenčnímu členskému státu své připomínky k návrhu hodnocení ve lhůtě stanovené v časovém rozvrhu.

Během období hodnocení může referenční členský stát požadovat, aby mu držitel rozhodnutí o registraci poskytl doplňující informace.

Do poskytnutí doplňujících informací bude postup hodnocení pozastaven. Pozastavení obecně trvá jeden měsíc. Pokud držitel rozhodnutí o registraci požaduje delší pozastavení, měl by referenčnímu členskému státu poslat odůvodněnou žádost ke schválení.

Vyhodnocení odpovědí může trvat 30 až 60 dní podle složitosti a množství údajů požadovaných po držiteli rozhodnutí o registraci.

Žádost o doplňující informace by měla být držiteli rozhodnutí o registraci zaslána spolu s časovým rozvrhem, ve kterém je uvedeno datum, do něž by měl držitel předložit požadované údaje, případně by mělo být uvedeno prodloužené období hodnocení.

Po přijetí odpovědi žadatele připraví referenční členský stát návrh zprávy o hodnocení podle oznámeného časového rozvrhu a rozešle ho příslušným členskými státy k připomínkám a držiteli rozhodnutí o registraci pro informaci. Příslušné členské státy by měly zaslat své připomínky k návrhu zprávy o hodnocení ve lhůtě stanovené v časovém rozvrhu.

### 2.3.3 Výsledek posuzování změn typu II v případě vnitrostátního postupu

Do konce oznámeného období hodnocení dokončí referenční členský stát zprávu o hodnocení včetně svého rozhodnutí o žádosti a zašle je příslušnému členskému státu.

Do 30 dní od přijetí rozhodnutí a zprávy o hodnocení příslušné členské státy rozhodnutí uznají a informují o tom referenční členský stát.

V případě, že příslušný členský stát zjistí do 30 dní od přijetí rozhodnutí a zprávy o hodnocení potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví nebo v případě veterinárních léčivých přípravků potenciální závažné riziko pro zdraví lidí či zvířat nebo pro životní prostředí, které brání uznání rozhodnutí, informuje o tom referenční členský stát a poskytne podrobné vyjádření k důvodům svého postoje.

Referenční členský stát žádost postoupí koordinačním skupinám pro použití čl. 33 odst. 3, 4 a 5 směrnice 2001/82/ES nebo čl. 29 odst. 3, 4 a 5 směrnice 2001/83/ES na předmět neshody a informuje o tom držitele rozhodnutí o registraci a příslušné členské státy.

Pokud bude koordinační skupině postoupena žádost o seskupené změny, bude celá žádost pozastavena až do vydání rozhodnutí, pokud referenční členský stát nerozhodne jinak. Koordinační skupina a případně Výbor pro humánní léčivé přípravky nebo Výbor pro veterinární léčivé přípravky budou nicméně jednat pouze o dotčených změnách, nikoli o celé skupině.

Stejně jako v případě první registrace je třeba poznamenat, že nařízení o změnách nepředpokládá postoupení žádosti koordinační skupině ze strany žadatele.

Referenční členský stát bude informovat příslušné členské státy a držitele rozhodnutí o registraci o svém schválení, nebo zamítnutí změn (včetně důvodů pro nepříznivý výsledek). Pokud bylo v rámci jedné žádosti předloženo několik změn typu II nebo skupina změn typu II s dalšími malými změnami, bude referenční členský stát informovat žadatele a příslušné členské státy, které změny byly přijaty a které zamítnuty. Během postupu může žadatel stáhnout jednotlivé změny ze seskupené žádosti.

Po sdělení kladného rozhodnutí o změnách, které přinášejí změny souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu nebo příbalové informace, by měl žadatel do 7 dnů předložit překlady informací o přípravku všem dotčeným členskými státy.

Po schválení změn příslušné orgány dotčených členských států změny podle nutnosti registraci tak, aby zohlednily danou změnu, do dvou měsíců, nebo do 30 dní, pokud změna vede v souladu s článkem 36 nařízení (ES) č. 1901/2006 k šestiměsíčnímu prodloužení dodatkového ochranného osvědčení uvedeného v čl. 13 odst. 1 a 2 nařízení Rady (EHS) č. 1768/92.

Přijaté velké změny typu II lze zavést 30 dní poté, co byl držitel rozhodnutí o registraci informován o tom, že referenční členský stát změny přijal, pokud byly dotčenému členskému státu předloženy dokumenty nezbytné ke změně registrace.

Změny týkající se otázek bezpečnosti je třeba provést ve lhůtě dohodnuté mezi držitelem a referenčním členským státem.

#### 2.3.4 Posuzování změn typu II v případě centralizovaného postupu

Po přijetí žádosti typu II s ní bude agentura nakládat takto:

Pokud žádost podaná agentuře obsahuje náležitosti uvedené v bodě 2.3.1, agentura potvrdí přijetí platné žádosti o velkou změnu typu II. Po potvrzení přijetí platné žádosti zahájí agentura postup. Při zahájení postupu bude držitel rozhodnutí o registraci informován o přijatém časovém rozvrhu.

Pro hodnocení velkých změn typu II obecně platí šedesátidenní lhůta. Agentura může toto období zkrátit s přihlédnutím k naléhavosti dané věci, zejména z důvodu bezpečnosti, nebo ho může prodloužit na 90 dní u změn, které se týkají změn nebo přidání léčebné indikace. Pro změny veterinárních léčivých přípravků uvedených v části 2 přílohy V nařízení o změnách platí lhůta 90 dní.

Během období hodnocení mohou Výbor pro humánní léčivé přípravky nebo Výbor pro veterinární léčivé přípravky požadovat doplňující informace a mohou přijmout časový rozvrh s uvedením data, do něž by měl držitel rozhodnutí o registraci předložit požadované údaje, případně uvést prodloužené období hodnocení.

Do poskytnutí dodatečných informací bude postup hodnocení pozastaven. Pozastavení obecně trvá až jeden měsíc. Pokud držitel rozhodnutí o registraci požaduje delší pozastavení než jeden měsíc, měl by agentuře poslat odůvodněnou žádost, kterou schválí příslušný výbor.

V případě jakékoli další žádosti o doplňující informace se obecně uplatní další pozastavení postupu až na jeden měsíc, v oprávněných případech maximálně na dva měsíce.

Vyhodnocení odpovědi může výboru trvat 30 až 60 dní podle složitosti a množství údajů požadovaných po držiteli rozhodnutí o registraci.

Žádost o doplňující informace nebo další žádost by měla být držiteli rozhodnutí o registraci zaslána spolu s časovým rozvrhem, ve kterém je uvedeno datum, do něž by měl držitel předložit požadované údaje, případně by mělo být uvedeno prodloužené období hodnocení.

Tam, kde je to vhodné, lze na žádost držitele rozhodnutí o registraci nebo na žádost Výboru pro humánní léčivé přípravky či Výboru pro veterinární léčivé přípravky podat ústní vysvětlení příslušnému výboru.

#### 2.3.5 Výsledek posuzování změn typu II v případě centralizovaného postupu

Po přijetí stanoviska Výboru pro humánní léčivé přípravky či Výboru pro veterinární léčivé přípravky agentura do 15 dnů informuje Komisi a držitele rozhodnutí o registraci o tom, zda je stanovisko příznivé, či nepříznivé (včetně důvodů pro nepříznivý výsledek) a zda rozhodnutí Komise o udělení registrace vyžaduje nějaké změny. Pokud bylo v rámci jedné žádosti předloženo několik změn typu II nebo skupina změn typu II s dalšími malými změnami, vydá agentura stanovisko o konečném výsledku postupu. V tomto stanovisku rovněž uvede veškeré změny, které nelze schválit. Během daného postupu může žadatel stáhnout jednotlivé změny ze seskupené žádosti.

Přezkum stanovený v čl. 9 odst. 2 a čl. 34 odst. 2 nařízení (ES) č. 726/2004 se rovněž vztahuje na stanoviska přijatá v souvislosti se žádostmi o velké změny typu II.

Po obdržení konečného stanoviska Komise změny podle nutnosti registraci tak, aby zohlednila dané změny, do dvou měsíců, nebo do 30 dní, pokud daná změna vede k šestiměsíčnímu prodloužení dodatkového ochranného osvědčení.

Pokud byla schválena skupina změn jedné registrace předložená jako součást jednoho oznámení, Komise aktualizuje registraci prostřednictvím jednoho rozhodnutí, které zahrne všechny schválené změny.

Schválené velké změny typu II lze zavést pouze poté, co Komise změny rozhodnutí o udělení registrace a informuje o tom držitele rozhodnutí o registraci. Pokud se po schválení velké změny typu II nevyžadují žádné změny rozhodnutí o udělení registrace, lze schválenou změnu zavést pouze poté, co o tom Komise informuje držitele rozhodnutí o registraci.

Změny týkající se otázek bezpečnosti je třeba provést ve lhůtě dohodnuté mezi držitelem a Komisí.



## 2.4 Rozšíření

Příloha I nařízení o změnách stanoví seznam změn, které se považují za rozšíření. Jak je stanoveno v článku 19 nařízení o změnách, tyto žádosti se vyhodnotí podle stejného postupu jako při udělování první registrace, k níž se vztahují. Rozšíření se buď udělí nová registrace nebo se zahrne do první registrace, k níž se vztahuje.

### 2.4.1 Předkládání žádostí o rozšíření

Žádosti o rozšíření musí být předloženy všem dotčeným státům nebo agentuře.

Držitelé rozhodnutí o registraci mohou seskupit jedno nebo více rozšíření s jednou nebo více dalšími změnami téhož přípravku do jedné žádosti, pokud to odpovídá jednomu z případů uvedených v příloze III nařízení o změnách nebo pokud to schválil referenční členský stát nebo agentura. Nařízení o změnách nicméně nestanoví žádnou dělbu práce v případě žádostí o rozšíření.

Žádost musí být předložena následujícím způsobem, v souladu s příslušnými oddíly a číslováním formátu EU-CTD nebo formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (u veterinárních léčivých přípravků, pokud formát EU-CTD není k dispozici):

- Průvodní dopis.
- Vyplněný formulář žádosti o rozšíření EU (zveřejněný v pokynech pro žadatele).
- Doplnující údaje k navrhovanému rozšíření. Pokyny týkající se příslušných dalších studií požadovaných při předkládání žádostí o rozšíření jsou k dispozici v příloze IV kapitoly 1 svazku 2A nebo 6A pokynů pro žadatele.
- Měl by být předložen celý modul 1 (v případě veterinárních léčivých přípravků část 1) s vysvětlením v příslušných oddílech, proč chybí některé údaje nebo dokumenty.
- Aktualizace nebo doplněk k souhrnům jakosti, neklinickým a klinickým přehledům (nebo odborná zpráva v případě veterinárních léčivých přípravků) dle příslušné situace. Při předkládání zpráv z neklinických nebo klinických studií, i když se jedná pouze o jednu zprávu, by jejich příslušné souhrny měly být zahrnuty do modulu 2.
- V případě, že se rozšíření týká souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu nebo příbalové informace: revidované informace o přípravku předložené v příslušném formátu.

V případě žádostí o rozšíření podle vnitrostátního postupu by měl referenční členský stát navíc obdržet seznam dat odeslání s uvedením čísla postupu, dat, kdy byly žádosti odeslány jednotlivým dotčeným členským státům, a potvrzení o zaplacení příslušných poplatků požadované příslušnými vnitrostátními orgány.

V případě rozšíření podle centralizovaného postupu by příslušné poplatky za rozšíření stanovené nařízením Rady (ES) č. 297/95 měly být uhrazeny v souladu s finančními postupy agentury.

### 2.4.2 Posuzování rozšíření v případě vnitrostátního postupu

Se žádostí o rozšíření se po jejím přijetí bude nakládat jako se žádostí o první registraci v souladu se směrnicí 2001/82/ES nebo směrnicí 2001/83/ES a kapitolou 2 pokynů pro žadatele – svazek 2A nebo 6A.

### 2.4.3 Posuzování rozšíření v případě centralizovaného postupu

Po přijetí žádosti o rozšíření s ní bude agentura nakládat jako se žádostí o první registraci v souladu s nařízením (ES) č. 726/2004.

## 2.5 Vakcíny proti lidské chřipce

Zde jsou uvedeny pokyny o použití článků 12 a 18 nařízení o změnách pro roční aktualizaci žádostí v souvislosti s vakcínami proti lidské chřipce.

Vzhledem ke specifickým rysům výroby vakcín proti lidské chřipce je možno pro účely roční aktualizace vakcíny proti lidské chřipce použít zvláštní zrychlený postup pro meziroční změnu účinné látky, aby se dodrželo doporučení EU pro složení vakcíny pro kmen(y) viru lidské chřipky na příští sezónu.

Veškeré ostatní změny vakcín proti lidské chřipce kromě roční aktualizace se budou provádět postupy pro změny stanovenými v jiných oddílech tohoto pokynu. Tyto změny je nicméně možno provést zvláštním postupem pro naléhavé případy, pokud je to nutné v případě pandemické situace, jak je uvedeno v článku 21 nařízení o změnách.

Zrychlený postup je tvořen dvěma kroky. První část se týká posouzení správních prvků a údajů o jakosti uvedených v příloze IV (souhrn údajů o přípravku, označení na obalu, příbalové informace a chemická, farmaceutická a biologická dokumentace). Druhá část se týká posouzení klinických údajů a údajů o stabilitě léčivého přípravku.

Držitelům rozhodnutí o registraci se doporučuje, aby své předkládané roční aktualizace projednali předem s referenčním členským státem nebo s agenturou.

### 2.5.1 Předkládání změn při roční aktualizaci žádostí v souvislosti s vakcínami proti lidské chřipce

Žádosti o změny týkající se změn účinné látky za účelem roční aktualizace žádostí souvisejících s vakcínami proti lidské chřipce musí být předloženy referenčnímu členskému státu a všem příslušným členským státům nebo agentuře.

Žádost musí být předložena následujícím způsobem, v souladu s příslušnými oddíly a číslováním formátu EU-CTD:

- Průvodní dopis.
- Vyplněný formulář žádosti EU (zveřejněný v pokynech pro žadatele).
- Aktualizace nebo doplněk k souhrnům jakosti, neklinickým a klinickým přehledům dle příslušné situace. Při předkládání zpráv z neklinických nebo klinických studií, i když se jedná pouze o jednu zprávu, by jejich příslušné souhrny měly být zahrnuty do modulu 2. Chemické, farmaceutické a biologické doplňující údaje související s navrhovanou změnou:

Aktualizovaná chemicko-farmaceuticko-biologická odborná zpráva nebo doplněk k současné odborné zprávě. Dále se požadují tyto údaje:

složení léčivého přípravku

složení použité v klinickém hodnocení: současné složení (nové sezónní kmeny)

složení použité při výrobě: současné složení

kopie schválených specifikací ve formě tabulky

Výrobní proces:

- inokulace: historie:
  - úroveň pasáže,
  - charakterizace hemaglutininu a neuraminidázy,
  - analytické protokoly (včetně výsledků analýzy systému jednotné inokulace),
- monovalentní várky:
  - výrobní proces,
  - změny specifické pro daný kmen,
  - validace klíčových výrobních kroků (pro nový kmen)
    - 1) inaktivace;
    - 2) účinnost štěpení.

Specifické zkoušky kontroly jakosti: validace testu SRD pro nové kmeny

Výsledky analýzy šarží (monovalentní várky): výsledky prvních 3 monovalentních várek z každého pracovního inokula nových kmenů (včetně testu na neuraminidázu)

Kopie schválených specifikací a běžně prováděných analytických metod ve formě tabulky

Zkoušky stability účinných látek: výsledky monovalentních várek, pokud jsou používány více než 1 rok

Zkoušky stability konečného přípravku: výsledky vakcíny z předcházející sezóny

Závazek k předložení údajů o stabilitě nové vakcíny, jestliže je mimo rozsah specifikace

Protokol o ročním zkoušení stability. Klinické údaje na doplnění údajů v souvislosti s navrhovanou změnou:

Aktualizovaná chemicko-farmaceutická odborná zpráva nebo doplněk k současné odborné zprávě.

Výsledky klinických studií s novou vakcínou se předloží ve formě krátké zprávy obsahující:

- základní údaje,
- charakteristiku hodnocené populace (demografické údaje, komorbidita a komedikace),
- standardizované tabulky zahrnující údaje o imunogenitě a reaktogenitě.

Je třeba jasně uvést typy sérologických testů.

Žadatelé se vyzývají, aby do souboru klinických údajů zahrnuli tyto pravidelné aktualizované zprávy o bezpečnosti:

- pravidelné aktualizované zprávy o bezpečnosti za období od 1. září do 30. dubna předchozí sezóny,
- pravidelné aktualizované zprávy o bezpečnosti za období od 1. května do 31. srpna předposlední sezóny,
- revidované informace o přípravku předložené v příslušném formátu.

V případě žádostí o roční aktualizaci vakcín proti lidské chřipce podle vnitrostátního postupu by měl referenční členský stát navíc obdržet seznam dat odeslání s uvedením čísla postupu, dat, kdy byly žádosti odeslány jednotlivým dotčeným členskými státy, a potvrzení o zaplacení příslušných poplatků požadované příslušnými vnitrostátními orgány.

V případě žádostí o roční aktualizaci vakcín proti lidské chřipce podle centralizovaného postupu je příslušný poplatek stanovený nařízením Rady (ES) č. 297/95 uhrazen v souladu s finančními postupy agentury.

#### 2.5.2 Posuzování změn vnitrostátním postupem

Po přijetí žádosti o roční změnu vakcíny proti lidské chřipce bude referenční členský stát postupovat takto:

Potvrdí příjem platné žádosti o roční změnu vakcíny proti lidské chřipce do 7 dnů a informuje držitele rozhodnutí o registraci a dotčené členské státy o zahájení postupu.

Maximálně do 15 dnů od zahájení postupu referenční členský stát zašle příslušným členským státům předběžnou zprávu o posouzení správních údajů a dokumentace o jakosti. Příslušné členské státy by měly zaslat své připomínky k předběžnému posouzení do 6 dnů.

Během období hodnocení může referenční členský stát požadovat, aby mu držitel rozhodnutí o registraci poskytl dodatečné informace, a informovat o tom příslušné členské státy. Dokument s odpovědí by měl být zaslán maximálně do 7 dnů. K pozastavení postupu však nedojde.

Referenční členský stát vypracuje závěrečnou zprávu o hodnocení včetně rozhodnutí o správních údajích a údajích o jakosti do 30. dne od zahájení postupu.

Příslušné členské státy uznají rozhodnutí o správních údajích a údajích o jakosti do 12 dnů a informují o tom referenční členský stát. Ten pak o výsledku informuje držitele rozhodnutí o registraci.

Po rozhodnutí o správních údajích a údajích o jakosti má držitel rozhodnutí o registraci maximálně 12 dní na to, aby všem dotčeným členským státům předložil klinickou dokumentaci a údaje o stabilitě léčivého přípravku, pokud to vyžaduje referenční členský stát.

Do 7 dnů od obdržení klinických údajů referenční členský stát zašle příslušným členským státům zprávu o hodnocení klinické dokumentace spolu s konečným rozhodnutím.

Příslušné členské státy uvedené konečné rozhodnutí uznají a v souladu s ním přijmou během příštích 7 dnů své rozhodnutí.

### 2.5.3 Posuzování změn centralizovaným postupem

Po přijetí žádosti o roční změnu vakcín proti lidské chřipce bude agentura postupovat takto:

Potvrdí příjem platné žádosti o roční změnu vakcíny proti lidské chřipce do 7 dnů a informuje držitele o zahájení postupu.

Výbor pro humánní léčivé přípravky musí vydat své počáteční stanovisko k předložené dokumentaci o jakosti maximálně do 45 dní od zahájení postupu.

Předpokládá se, že Výbor pro humánní léčivé přípravky přijme své stanovisko nebo požádá o doplňující informace ve 30. den.

Pokud bude výbor požadovat doplňující informace, držitel rozhodnutí o registraci odpoví do 3 dnů a výbor své stanovisko k dokumentaci o jakosti přijme do 45. dne od zahájení postupu. Výbor toto stanovisko předá Komisi, která v případě nutnosti přijme na jeho základě rozhodnutí o změně registrace a informuje o tom držitele.

Po vydání stanoviska k údajům o jakosti předloží držitel rozhodnutí o registraci agentuře klinickou dokumentaci a údaje o stabilitě léčivého přípravku nejpozději do 57. dne, pokud to bude agentura požadovat. Po přijetí těchto údajů má výbor maximálně 10 dní na to, aby přijal své závěrečné stanovisko, které agentura maximálně do tří dnů předá Komisi a držiteli rozhodnutí o registraci.

V případě nutnosti Komise na základě konečného stanoviska výboru změni rozhodnutí o registraci a aktualizuje rejstřík léčivých přípravků Společenství.

### 2.6 Neodkladná bezpečnostní omezení

Článek 22 nařízení o změnách stanoví, že z důvodu rizika pro veřejné zdraví v případě humánních léčivých přípravků nebo z důvodu rizika pro zdraví lidí nebo zvířat či pro životní prostředí v případě veterinárních léčivých přípravků může držitel rozhodnutí o registraci přijmout prozatímní „neodkladná bezpečnostní omezení“.

Neodkladná bezpečnostní omezení se týkají prozatímních změn informací o přípravku v důsledku signálů o jakosti, farmakovigilanci nebo předklinické bezpečnosti, které vzbuzují vážné obavy, o nichž se držitel rozhodnutí o registraci domnívá, že by mohly představovat riziko pro zdraví lidí nebo zvířat či pro životní prostředí, a že je tudíž nutno o nich okamžitě informovat osoby, které léky předepisují, i jejich uživatele; tyto nové informace ovlivňují bezpečné používání léčivého přípravku a týkají se zejména jedné nebo více následujících částí souhrnu údajů o přípravku: léčebných indikací, dávkování, kontraindikací, upozornění, cílových druhů zvířat a ochranných lhůt. Tyto naléhavé změny budou následně zavedeny prostřednictvím odpovídající změny v registraci.

Držitel rozhodnutí o registraci musí omezení, která mají být zavedena, okamžitě ohlásit všem dotčeným členským státům nebo agentuře a Komisi.

Pokud příslušný orgán nebo Komise nevznesou žádné připomínky do 24 hodin od přijetí uvedených informací, považují se neodkladná bezpečnostní opatření za schválená. Musí být provedena ve lhůtě dohodnuté mezi Komisí nebo referenčním členským státem a držitelem rozhodnutí o registraci.

Neodkladná bezpečnostní omezení může rovněž zavést Komise (v případě centrálně registrovaných léčivých přípravků) nebo vnitrostátní příslušné orgány (v případě vnitrostátně registrovaných léčivých přípravků), a to z důvodu rizika pro veřejné zdraví v případě humánních léčivých přípravků nebo z důvodu rizika pro zdraví lidí nebo zvířat v případě veterinárních léčivých přípravků.

Příslušná žádost o změnu odrážející neodkladné bezpečnostní omezení (ať požadované ze strany držitele nebo uložené Komisí či vnitrostátními příslušnými orgány) musí být předložena co nejdříve ve lhůtě 15 dní od zahájení daného bezpečnostního omezení.

### 3. PROCESNÍ POKYN PRO DĚLBU PRÁCE

Článek 20 nařízení o změnách stanoví, že držitel rozhodnutí o registraci má možnost předložit v jedné žádosti stejnou změnu typu IB, stejnou změnu typu II nebo stejnou skupinu změn odpovídající jednomu z případů uvedených v příloze III nařízení nebo schválenou referenčním členským státem nebo agenturou, pokud žádost neobsahuje rozšíření, které by mělo vliv na více než jednu registraci téhož držitele.

Aby se zamezilo zdvojení práce při vyhodnocování takovýchto změn, byl stanoven postup dělby práce, v jehož rámci jeden orgán (dále jen „referenční orgán“), zvolený mezi příslušnými orgány členských států a agenturou, posoudí změnu jménem ostatních dotčených orgánů.

Pokud byla alespoň jedna z dotčených registrací udělena centralizovaným postupem, bude referenčním orgánem agentura (oddíl 3.4). Ve všech ostatních případech bude jako referenční orgán vystupovat příslušný vnitrostátní orgán, který vybere koordinační skupina s přihlédnutím k doporučení držitele rozhodnutí o registraci (oddíl 3.2).

Aby se usnadnilo plánování celého postupu, držitelé rozhodnutí o registraci se vyzývají, aby nejméně 3 měsíce předem informovali agenturu nebo koordinační skupinu a navrhovaný referenční orgán o předložení změny nebo skupiny změn, na něž se má vztahovat postup dělby práce.

Aby bylo možno využít výhod postupu dělby práce, očekává se, že pro různé dotčené léčivé přípravky budou platit stejné změny a že nebude třeba (nebo jen omezeně) posuzovat potenciální dopad na jednotlivé přípravky. Pokud tedy „stejně“ změny různých registrací vyžadují, aby pro každý dotčený léčivý přípravek byly předloženy jednotlivé soubory podpůrných údajů a zvláštní hodnocení přípravku, nelze pro tyto změny použít dělbu práce.

#### 3.1 Předkládání žádosti o změny v rámci dělby práce

Žádost o změnu nebo skupinu změn podávanou za účelem dělby práce je třeba předložit v souladu s postupem stanoveným

v oddílech 2.2 a 2.3 výše jako jeden integrovaný balíček zahrnující všechny změny všech léčivých přípravků. Balíček bude obsahovat společný průvodní dopis a formulář žádosti spolu s oddělenou doprovodnou dokumentací a případně s revidovanými informacemi o přípravku pro každý dotčený léčivý přípravek. To agentuře a vnitrostátním příslušným orgánům umožní aktualizovat dokumentaci ke každé registraci zahrnuté do postupu dělby práce o příslušné změně nebo nové informace.

Žádost o dělbu práce je třeba předložit všem příslušným orgánům, tj. v případě centralizovaného postupu agentuře a všem členským státům, kde jsou dotčené výrobky registrovány.

#### 3.2 Posuzování dělby práce v případě vnitrostátního postupu

Když držitel rozhodnutí o registraci informuje koordinační skupinu o nadcházejícím postupu dělby práce, skupina na svém příštím zasedání rozhodne o referenčním orgánu s přihlédnutím k návrhu držitele, případně o dalším příslušném orgánu, který bude nápomocen referenčnímu orgánu, pokud to požaduje čl. 20 odst. 3 třetí pododstavec nařízení o změnách. Koordinační skupina informuje držitele rozhodnutí o registraci o svém rozhodnutí, který příslušný vnitrostátní orgán bude fungovat jako referenční orgán.

Po přijetí žádosti o dělbu práce s ní bude referenční orgán nakládat takto:

Potvrdí příjem platné žádosti o dělbu práce. Ihned po potvrzení příjmu platné žádosti zahájí referenční orgán postup. Při zahájení postupu budou držitel rozhodnutí o registraci a dotčené členské státy informovány o jeho časovém plánu.

Postup dělby práce bude obecně probíhat ve lhůtě 60 dní, v případě změn uvedených v části 2 přílohy V nařízení o změnách pak ve lhůtě 90 dní. Referenční orgán může nicméně toto období zkrátit s přihlédnutím k naléhavosti dané věci, zejména z důvodu bezpečnosti, nebo ho může prodloužit na 90 dní, pokud jsou součástí postupu dělby práce změny uvedené v části 1 přílohy V nařízení o změnách.

Referenční orgán vypracuje návrh zprávy o hodnocení podle oznámeného časového rozvrhu a rozešle ho příslušným členským státům k připomínkám a držiteli rozhodnutí o registraci pro informaci. Příslušné členské státy by měly zaslat své připomínky k návrhu zprávy o hodnocení ve lhůtě stanovené v časovém rozvrhu.

Během období hodnocení může referenční orgán zaslat držiteli rozhodnutí o registraci žádost o doplňující informace.

Do poskytnutí doplňujících informací bude postup hodnocení pozastaven. Pozastavení obecně trvá až jeden měsíc. Pokud držitel rozhodnutí o registraci požaduje delší pozastavení, měl by referenčnímu orgánu poslat odůvodněnou žádost ke schválení.

Vyhodnocení odpovědi může trvat 30 až 60 dní podle složitosti a množství údajů požadovaných po držiteli rozhodnutí o registraci.

Žádost o doplňující informace by měla být držiteli rozhodnutí o registraci zaslána spolu s časovým rozvrhem, ve kterém je uvedeno datum, do něž by měl držitel předložit požadované údaje, případně prodloužení období hodnocení.

Po přijetí odpovědi žadatele dokončí referenční orgán návrh zprávy o hodnocení žádosti a rozešle ho příslušným členským státům a držiteli rozhodnutí o registraci pro informaci ve lhůtě stanovené v časovém rozvrhu. Příslušné členské státy by měly zaslat své připomínky ke konečnému návrhu zprávy o hodnocení ve lhůtě stanovené v časovém rozvrhu.

### 3.3 Výsledek hodnocení v případě vnitrostátního postupu

Po dokončení přezkumu změn podléhajících postupu dělby práce vydá referenční orgán své stanovisko odrážející konečný výsledek.

V případě kladného rozhodnutí o žádosti o dělbu práce informuje referenční orgán žadatele a příslušné členské státy o tom, že byla dělba práce schválena. V tomto stanovisku rovněž uvede veškeré změny (tj. jako součást skupiny nebo týkající se konkrétního léčivého přípravku), které nelze schválit.

V případě nepříznivého rozhodnutí informuje referenční orgán žadatele a příslušné členské státy o zamítnutí žádosti o dělbu práce (včetně důvodů pro nepříznivý výsledek).

Do 30 dnů od přijetí stanoviska příslušné členské státy stanovisko schválí, informují o tom referenční členský stát a odpovídajícím způsobem změní příslušné registrace.

V případě, že jeden z příslušných členských států zjistí do 30 dní po přijetí stanoviska potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví nebo v případě veterinárních léčivých přípravků potenciální závažné riziko pro zdraví lidí nebo zvířat nebo pro životní prostředí, informuje o tom referenční orgán, který žádost postoupí koordinační skupině pro použití čl. 33 odst. 3, 4 a 5 směrnice 2001/82/ES nebo čl. 29 odst. 3, 4 a 5 směrnice 2001/83/ES na předmět neshody.

Nařízení o změnách nepředpokládá postoupení žádosti koordinační skupině ze strany žadatele.

Po sdělení kladného stanoviska o změnách, které přinášejí změny souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu nebo příbalové informace, by měl žadatel do 7 dnů předložit překlady informací o přípravku všem dotčeným členským státům.

Malé změny typu IB schválené postupem dělby práce lze zavést po přijetí kladného stanoviska referenčního orgánu.

Velké změny typu II (včetně těch, které zahrnují seskupené malé změny typu IB) schválené postupem dělby práce lze zavést 30 dní po přijetí kladného stanoviska referenčního orgánu, pokud nebyla žádost postoupena koordinační skupině pro použití čl. 33 odst. 3, 4 a 5 směrnice 2001/82/ES nebo čl. 29 odst. 3, 4 a 5 směrnice 2001/83/ES na předmět neshody.

Změny týkající se otázek bezpečnosti je třeba provést ve lhůtě dohodnuté mezi držitelem rozhodnutí o registraci a referenčním orgánem.

### 3.4 Posuzování dělby práce v případě centralizovaného postupu

Po přijetí žádosti o dělbu práce s ní bude agentura nakládat takto:

Potvrdí příjem platné žádosti o dělbu práce. Ihned po potvrzení příjmu platné žádosti zahájí agentura postup. Při jeho zahájení bude držitel rozhodnutí o registraci informován o přijatém časovém rozvrhu.

Agentura jmenuje zpravodaje (v některých případech rovněž spoluzpravodaje), který povede hodnocení.

Postup dělby práce bude obecně probíhat ve lhůtě 60 dní, v případě změn uvedených v části 2 přílohy V nařízení o změnách pak ve lhůtě 90 dní. Referenční orgán může nicméně toto období zkrátit s přihlédnutím k naléhavosti dané věci, zejména z důvodu bezpečnosti, nebo ho může prodloužit na 90 dní, pokud jsou součástí postupu dělby práce změny uvedené v části 1 přílohy V nařízení o změnách.

Během období hodnocení mohou Výbor pro humánní léčivé přípravky nebo Výbor pro veterinární léčivé přípravky požadovat doplňující informace a mohou přijmout časový rozvrh s uvedením data, do něž musí držitel rozhodnutí o registraci předložit požadované údaje, v případě potřeby s uvedením prodlouženého období hodnocení.

Do poskytnutí doplňujících informací bude postup hodnocení pozastaven. Pozastavení obecně trvá až jeden měsíc. Pokud držitel rozhodnutí o registraci požaduje delší přerušení než jeden měsíc, měl by agentuře poslat odůvodněnou žádost, kterou schválí Výbor pro humánní léčivé přípravky nebo Výbor pro veterinární léčivé přípravky.

V případě jakékoli další žádosti o doplňující informace se obecně uplatní další pozastavení lhůt až na jeden měsíc, v oprávněných případech maximálně na dva měsíce.

Vyhodnocení odpovědi ze strany výboru může trvat 30 až 60 dní podle složitosti a množství údajů poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci.

Žádost o doplňující informace nebo navazující žádost by měla být držiteli rozhodnutí o registraci zaslána spolu s časovým rozvrhem, ve kterém je uvedeno datum, do něž musí držitel předložit požadované údaje, případně prodloužené období hodnocení.

Tam, kde je to vhodné, lze na žádost držitele rozhodnutí o registraci nebo Výboru pro humánní léčivé přípravky či Výboru pro veterinární léčivé přípravky podat ústní vysvětlení příslušnému výboru.

### 3.5 Výsledek hodnocení centralizovaným postupem

Po skončení přezkumu změn podléhajících postupu dělby práce vydá agentura stanovisko o konečném výsledku postupu. V tomto stanovisku rovněž uvede veškeré změny (tj. jako součást skupiny nebo týkající se konkrétního léčivého přípravku), které nelze schválit.

Po přijetí stanoviska výboru k postupu dělby práce agentura informuje držitele rozhodnutí o registraci, Komisi a (v příslušných případech) dotčené členské státy o tom, zda je stanovisko

příznivé, či nepříznivé (včetně důvodů pro nepříznivý výsledek) a zda rozhodnutí o udělení registrace EU vyžaduje nějaké změny.

Přezkum stanovený v čl. 9 odst. 2 a čl. 34 odst. 2 nařízení (ES) č. 726/2004 se rovněž vztahuje na stanoviska přijatá pro postup dělby práce.

Po přijetí konečného stanoviska Komise v případě nutnosti změny do 30 dnů registrace EU a dotčené členské státy (v příslušných případech) schválí toto konečné stanovisko, informují o tom agenturu a v případě nutnosti změny do 30 dnů vnitrostátní registrace, pokud během 30 dní od přijetí konečného stanoviska není zahájen postup postoupení záležitosti v souladu s článkem 35 směrnice 2001/82/ES nebo článkem 31 směrnice 2001/83/ES.

V případě žádosti o dělbu práce v souvislosti s několika registracemi jednoho držitele platí rozhodnutí Komise pouze pro centrálně registrované léčivé přípravky. Pokud se změna týká více než jednoho centrálně registrovaného léčivého přípravku, Komise aktualizuje registrace prostřednictvím jednoho rozhodnutí pro každý centrálně registrovaný přípravek.

Malé změny typu IB schválené postupem dělby práce lze zavést po přijetí kladného stanoviska.

Velké změny typu II (včetně těch, které zahrnují seskupené malé změny typu IB) schválené postupem dělby práce lze zavést 30 dní po přijetí kladného stanoviska agentury, pokud během 30 dní od přijetí konečného stanoviska není zahájen postup postoupení záležitosti v souladu s článkem 35 směrnice 2001/82/ES nebo článkem 31 směrnice 2001/83/ES.

Změny týkající se otázek bezpečnosti je třeba provést ve lhůtě dohodnuté mezi držitelem rozhodnutí o registraci a Komisí.