

**Meddelelse fra Kommissionen — Retningslinjer for anvendelsen af procedurerne i kapitel II, III og IV i Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008 om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler**

(2009/C 323/04)

### 1. INDLEDNING

Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008 af 24. november 2008 om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler<sup>(1)</sup>, i det følgende benævnt »ændringsforordningen«, blev offentliggjort i EU-Tidende den 12. december 2008. Ændringsforordningen har til formål at etablere en enklere, klarere og mere fleksibel retlig ramme for behandling af ændringer i markedsføringstilladelserne for lægemidler og samtidig sikre et højt niveau for beskyttelse af folke- og dyresundheden.

Kommissionen får i artikel 4, stk. 1, litra b), i ændringsforordningen til opgave at udarbejde retningslinjer for anvendelsen af procedurerne i kapitel II, III og IV i denne forordning samt for den dokumentation, der skal indgives i henhold til disse procedurer.

Kommissionen har derfor udarbejdet disse retningslinjer, der indeholder oplysninger om, hvordan disse procedurer skal anvendes, og hvilke foranstaltninger der skal træffes, fra der indgives en ansøgning om behandling af ændringer af betingelserne i en markedsføringstilladelse, til det endelige resultat af ansøgningsproceduren foreligger, samt om tidsrammerne og den procedure, som de kompetente myndigheder skal følge, når en ændring er blevet godkendt, og det derfor er nødvendigt at ændre betingelserne i markedsføringstilladelsen.

Hensigten med disse retningslinjer er at gøre det lettere at fortolke og anvende ændringsforordningen. Hvis der opstår tvivl om gældende regler, lægges de relevante bestemmelser i ændringsforordningen til grund.

Definitioner af relevans for disse retningslinjer er indeholdt i direktiv 2001/82/EF, direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004 og i ændringsforordningen. I disse retningslinjer opfattes ansøgere, der tilhører samme moderselskab eller samme concern, og ansøgere, som har indgået aftaler, eller som udøver samordnet praksis vedrørende markedsføring af det relevante lægemiddel, endvidere som samme indehaver af en markedsføringstilladelse<sup>(2)</sup>.

Disse retningslinjer gælder for de ændringer, der er nævnt i artikel 1, stk. 1, i ændringsforordningen. Når der i disse

retningslinjer henvises til den centraliserede procedure, menes der behandlingen af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser, der er udstedt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 726/2004. Når der henvises til den nationale procedure, menes der behandlingen af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser, der er udstedt i overensstemmelse med direktiv 87/22/EØF, artikel 32 og 33 i direktiv 2001/82/EF og artikel 28 og 29 i direktiv 2001/83/EF, samt markedsføringstilladelser, der er udstedt efter en indbringelse, som fastsat i artikel 36, 37 og 38 i direktiv 2001/82/EF eller artikel 32, 33 og 34 i direktiv 2001/83/EF, hvilket har ført til fuldstændig harmonisering. Ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser, der er udstedt i forbindelse med rent nationale procedurer, er ikke omfattet af disse retningslinjer.

Når der i disse retningslinjer henvises til »den berørte medlemsstat« i henhold til artikel 2, nr. 6, i ændringsforordningen, menes der enhver medlemsstat, hvis kompetente myndighed har udstedt en markedsføringstilladelse for det pågældende lægemiddel. Med henvisningen til »berørte medlemsstater« menes alle berørte medlemsstater med undtagelse af referencemedlemsstaten.

### 2. VEJLEDNING OM PROCEDUREN FOR BEHANDLING AF ÆNDRINGER

Behandlingen af ændringer omfatter følgende kategorier, der er defineret i ændringsforordningens artikel 2:

- mindre ændringer af type IA
- mindre ændringer af type IB
- større ændringer af type II
- udvidelser
- hastende sikkerhedsrestriktioner.

Vejledningen dækker for hver af disse kategorier indgivelse af ændringer, gruppering af ændringer og behandling af ændringer af betingelserne i de markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler, der er opført i artikel 1, stk. 1, i ændringsforordningen.

<sup>(1)</sup> EUT L 334 af 12.12.2008, s. 7.

<sup>(2)</sup> EFT C 229 af 22.7.1998, s. 4.

For at sikre en optimal planlægning, skaffe tilstrækkelige ressourcer og identificere potentielle proceduremæssige problemer (f.eks. håndtering af overlappende ansøgninger) tilskyndes indehavere af markedsføringstilladelser til at underrette referencemedlemsstaten eller Det Europæiske Lægemiddelagentur (i det følgende benævnt »agenturet«) <sup>(1)</sup> om de ansøgninger om ændringer, som de regner med at indgive i løbet af de kommende 6-12 måneder. Det anbefales bl.a., at indehavere af markedsføringstilladelser mindst to måneder i forvejen underretter referencemedlemsstaten eller agenturet om indgivelse af grupperede ændringer, der ikke er nævnt i bilag III til ændringsforordningen, og begrundet grupperingen.

Referencemedlemsstaten eller agenturet er klar til at besvare de spørgsmål, som indehaverne af markedsføringstilladelser måtte have vedrørende en konkret kommende ansøgning om ændringer. Der kan i givet fald afholdes drøftelser med referencemedlemsstaten eller agenturet, inden den eller de kommende ansøgninger indsendes, for at få yderligere rådgivning om de relevante regler og procedurer.

Der gøres opmærksom på, at en gruppe af ændringer, der består af forskellige typer af ændringer, skal indgives og behandles i forhold til den »højeste« ændringstype i gruppen. En gruppe, der består af en udvidelse og en større ændring af type II, behandles eksempelvis som en udvidelsesansøgning, og en gruppe, der består af mindre ændringer af type IB og type IA, behandles som en type IB-meddelelse.

Når der i henhold til disse retningslinjer skal indgives meddelelser eller ansøgninger om ændringer, skal det oplyses, hvor mange eksemplarer der skal indgives i forbindelse med den enkelte procedure, af agenturet, når der er tale om den centraliserede procedure, og af de koordinationsgrupper, der er nedsat i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/82/EF, for så vidt angår veterinærlægemidler og artikel 27 i direktiv 2001/83/EF for så vidt angår humanmedicinske lægemidler (i det følgende benævnt »koordinationsgruppen«), når der er tale om den nationale procedure.

Indehavere af markedsføringstilladelser bør være klar over, at de straks skal forelægge alle oplysninger om gennemførelsen af en given ændring, hvis den relevante myndighed anmoder om det.

### 2.1. Mindre ændringer af type IA

I det følgende beskrives, hvordan artikel 7, 8, 11, 14, 17, 23 og 24 i ændringsforordningen skal anvendes på mindre ændringer af type IA.

Ændringsforordningen og »Kommissionens retningslinjer om forskellige kategorier af ændringer« (i det følgende benævnt »Kommissionens klassificeringsretningslinjer«) indeholder en

<sup>(1)</sup> For lægemidler, der er godkendt ved en national procedure, er det i denne sammenhæng »referencemedlemsstaten«, der skal underrettes. For lægemidler, der er godkendt ved den centraliserede procedure, er det agenturet, der skal underrettes.

liste over de ændringer, der skal betragtes som mindre ændringer af type IA. Sådanne mindre ændringer kræver ikke forudgående godkendelse, men indehaveren af markedsføringstilladelsen skal meddele dem senest 12 måneder efter gennemførelsen (»Do and Tell-proceduren«). Visse mindre ændringer af type IA skal dog meddeles umiddelbart efter gennemførelsen for at sikre den løbende overvågning af lægemidlet.

Det fremgår af Kommissionens klassificeringsretningslinjer, hvilke betingelser der skal være opfyldt, for at en ændring følger type IA-meddelelsesproceduren, og hvilke mindre ændringer af type IA der skal meddeles umiddelbart efter gennemførelsen.

#### 2.1.1. Indgivelse af type IA-meddelelser

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for 12 måneder eller umiddelbart efter gennemførelsen af en mindre ændring af type IA underrette alle de berørte medlemsstater eller agenturet herom på samme tid. Indehaveren af en markedsføringstilladelse har mulighed for at inkludere en mindre ændring af type IA, som ikke kræver øjeblikkelig meddelelse, når der indgives en mindre ændring af type IA, som skal meddeles umiddelbart, eller en anden ændring. Betingelserne i artikel 7, stk. 2, litra a), og artikel 7, stk. 2, litra b), i ændringsforordningen skal overholdes.

Fristen på 12 måneder for meddelelse af mindre ændringer af type IA åbner mulighed for en årlig rapportering af disse ændringer, hvor indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver flere mindre ændringer af type IA, som er gennemført i løbet af de foregående 12 måneder.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen kan samle flere mindre ændringer af type IA i en enkelt meddelelse som fastsat i artikel 7, stk. 2, i ændringsforordningen. Det kan ifølge ændringsforordningen ske på flere måder. Indehaveren kan indgive en gruppe af mindre ændringer af type IA af betingelserne i en markedsføringstilladelse ved hjælp af en enkelt meddelelse, hvis de meddeles samtidigt til den samme relevante myndighed. Indehaveren af markedsføringstilladelsen kan også samle flere mindre ændringer af type IA af betingelserne i flere markedsføringstilladelser i en enkelt meddelelse, forudsat at det er de samme ændringer, der foretages i alle markedsføringstilladelser, og de meddeles samtidigt til den samme relevante myndighed.

Ved kombinationen af årlig rapportering og gruppering af mindre ændringer af type IA kan den såkaldte årsberetning omfatte mange meddelelser, hvoraf nogle vedrører enkeltstående mindre ændringer af type IA, andre vedrører en gruppe af mindre ændringer af type IA af betingelserne i en markedsføringstilladelse, og atter andre vedrører en gruppe af mindre ændringer af type IA af betingelserne i flere markedsføringstilladelser som omhandlet i artikel 7, stk. 2, litra a), i ændringsforordningen.

Er betingelserne for gruppering ikke opfyldt, vil årsberetningen omfatte en meddelelse for hver ændring, der er indgivet.

Meddelelsen skal indeholde de oplysninger, der er anført i bilag IV til ændringsforordningen, og udformes på følgende måde med de korrekte betegnelser og numre i »The rules governing medicinal products in the European Community«, Volume 2B, Notice to applicants (i det følgende benævnt »EU's CTD-format«) eller i formatet i Notice to applicants, Volume 6B (veterinærlægemidler, hvor EU ikke har udarbejdet et CTD-format):

— et følgebrev

— den udfyldte EU-ansøgningsblanket vedrørende ændringen (offentliggjort i Notice to applicants) med nærmere oplysninger om den eller de pågældende markedsføringstilladelser og en beskrivelse af alle de indgivne ændringer samt datoen for deres gennemførelse. Hvis ændringen er en følge af eller knyttet til en anden ændring, skal forholdet mellem disse ændringer beskrives i det relevante afsnit i ansøgningsblanketten

— en henvisning til den pågældende del af Kommissionens klassificeringsretningslinjer og angivelse af, at alle betingelser og dokumentationskrav er opfyldt, eller en henvisning til den eventuelle anbefaling i henhold til artikel 5, som er anvendt i forbindelse med den relevante ansøgning

— den samlede dokumentation, der er specificeret i Kommissionens klassificeringsretningslinjer

— såfremt ændringerne vedrører produktresuméet, etiketteringen eller indlægssedlen: det reviderede produktresumé eller den reviderede etikettering eller indlægsseddel (i det følgende benævnt »produktinformationen«) i det relevante format. Når den ydre og indre emballages eller indlægssedlens generelle udformning og læsbarhed påvirkes af en ændring af type IA, skal der indsendes modeller eller prøveeksemplarer i henhold til kapitel 7 i bind 2A eller 6A i Notice to applicants eller som drøftet med referencemedlemsstaten eller agenturet i hvert enkelt tilfælde.

I forbindelse med ændringer under den nationale procedure skal referencemedlemsstaten desuden forelægges en liste over afsendelsesdatoer med angivelse af nummeret på type IA-ændringsproceduren og de datoer, hvor ansøgningerne er sendt til den enkelte berørte medlemsstat, og en bekræftelse af, at de relevante gebyrer, som de kompetente nationale myndigheder opkræver, er betalt.

I forbindelse med ændringer under den centraliserede procedure skal det relevante gebyr for den eller de pågældende mindre ændringer af type IA som fastsat i Rådets forordning (EF) nr. 297/95 betales i overensstemmelse med agenturets finansielle procedurer.

For grupperede mindre ændringer af type IA, som omfatter flere markedsføringstilladelser med samme indehaver, jf. artikel 7 i ændringsforordningen, indgives et fælles følgebrev og en fælles

ansøgningsblanket vedlagt særskilt uddybende dokumentation og revideret produktinformation (hvis relevant) for hvert lægemiddel. Det gør det muligt for de relevante myndigheder at ajourføre dossieret for hver markedsføringstilladelse, der indgår i gruppen, med de relevante ændrede eller nye oplysninger.

#### 2.1.2. *Vurdering af ændringer af type IA efter den nationale procedure*

Referencemedlemsstaten vurderer type IA-meddelelsen inden for 30 dage efter modtagelsen.

Senest 30 dage efter modtagelsen underretter referencemedlemsstaten indehaveren af markedsføringstilladelsen og de berørte medlemsstater om resultatet af vurderingen. Kræver markedsføringstilladelsen en ændring af afgørelsen om udstedelse af markedsføringstilladelse, skal alle de berørte medlemsstater ajourføre markedsføringstilladelsen senest to måneder efter at have modtaget resultatet af vurderingen fra referencemedlemsstaten eller senest seks måneder efter at have modtaget resultatet af vurderingen fra referencemedlemsstaten, hvis der er tale om mindre ændringer af type IA, som kræver øjeblikkelig meddelelse.

Når der indgives en eller flere mindre ændringer af type IA som led i en enkelt meddelelse, underretter referencemedlemsstaten indehaveren af markedsføringstilladelsen om, hvilken eller hvilke ændringer der er blevet godkendt eller afvist i forbindelse med vurderingen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen ophører straks med at anvende den eller de ændringer, der er blevet afvist. For mindre ændringer af type IA vil manglende fremlæggelse af al nødvendig dokumentation ikke nødvendigvis føre til øjeblikkelig afvisning af ændringen, hvis ansøgeren straks fremlægger al manglende dokumentation efter anmodning fra den relevante myndighed, men det bør dog pointeres, at en mindre ændring af type IA under særlige omstændigheder kan afvises, således at ansøgeren må ophøre med anvende de allerede gennemførte ændringer.

#### 2.1.3. *Vurdering af ændringer af type IA efter den centraliserede procedure*

Agenturet vurderer type IA-meddelelsen inden for 30 dage efter modtagelsen uden at inddrage den rapportør, der er udpeget af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller Udvalget for Veterinærlægemidler. Agenturet sender imidlertid rapportøren en kopi af type IA-meddelelsen til orientering.

Senest 30 dage efter modtagelsen underretter agenturet indehaveren af markedsføringstilladelsen og Kommissionen om resultatet af vurderingen og om det eventuelle behov for at ændre Kommissionens afgørelse om udstedelse af markedsføringstilladelse. Er der behov for en ændring, ajourfører Kommissionen markedsføringstilladelsen inden for to måneder eller for mindre ændringer af type IA, som kræver øjeblikkelig meddelelse, inden for seks måneder.

Når der indgives flere mindre ændringer af type IA som led i en enkelt meddelelse, underretter agenturet nøje indehaveren af markedsføringstilladelsen og Kommissionen om, hvilken eller hvilke ændringer der er blevet godkendt eller afvist i forbindelse med vurderingen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen ophører straks med at anvende den eller de ændringer, der er blevet afvist. For mindre ændringer af type IA vil manglende fremlæggelse af al nødvendig dokumentation ikke nødvendigvis føre til øjeblikkelig afvisning af ændringen, hvis ansøgeren straks fremlægger al manglende dokumentation efter anmodning fra agenturet, men det bør dog pointeres, at en mindre ændring af type IA under særlige omstændigheder kan afvises, således at ansøgeren må ophøre med at anvende de allerede gennemførte ændringer.

Er en gruppe af mindre ændringer af type IA af betingelserne i en markedsføringstilladelse blevet godkendt, træffer Kommissionen en samlet afgørelse om ajourføring af markedsføringstilladelsen, der omfatter alle de godkendte mindre ændringer af type IA.

Er en gruppe af mindre ændringer af type IA af betingelserne i flere markedsføringstilladelser blevet godkendt, træffer Kommissionen en afgørelse om ajourføring af markedsføringstilladelsen for hver af de berørte tilladelser.

## 2.2. Mindre ændringer af type IB

I det følgende beskrives, hvordan artikel 7, 9, 11, 15, 17, 23 og 24 i ændringsforordningen skal anvendes på mindre ændringer af type IB.

Det fremgår af ændringsforordningen og Kommissionens klassificeringsretningslinjer, hvilke ændringer der skal betragtes som mindre ændringer af type IB. Sådanne mindre ændringer skal meddeles, før de gennemføres. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal vente 30 dage med at gennemføre ændringen, for at meddelelsen kan anses for godkendt af de relevante myndigheder («Tell, Wait and Do-proceduren»).

### 2.2.1. Indgivelse af type IB-meddelelser

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal underrette alle de berørte medlemsstater eller agenturet samtidigt om mindre ændringer af type IB.

Indehavere af markedsføringstilladelser kan samle indgivelsen af flere mindre ændringer af type IB eller samle indgivelsen af en mindre ændring af type IB med andre mindre ændringer i forbindelse med samme markedsføringstilladelse i en enkelt meddelelse, forudsat at der er tale om et af de tilfælde, der er anført i bilag III til ændringsforordningen, eller hvis det er aftalt på forhånd med referencemedlemsstaten eller agenturet.

Hvis den samme mindre ændring af type IB eller den samme gruppe af mindre ændringer som nævnt ovenfor berører flere markedsføringstilladelser, som indehaves af samme indehaver, kan indehaveren af markedsføringstilladelse vælge at

indgive disse ændringer i form af en ansøgning om »arbejdsdeling« (jf. afsnit 3 om »arbejdsdeling«).

Meddelelsen skal indeholde de oplysninger, der er anført i bilag IV til ændringsforordningen, og udformes på følgende måde med de korrekte betegnelser og numre i EU's CTD-format eller i formatet i Notice to applicants, Volume 6B (veterinærlægemidler, hvor EU ikke har udarbejdet et CTD-format):

- et følgebrev
- den udfyldte EU-ansøgningsblanket vedrørende ændringen (offentliggjort i Notice to applicants) med nærmere oplysninger om den eller de pågældende markedsføringstilladelser. Hvis ændringen er en følge af eller knyttet til en anden ændring, skal forholdet mellem disse ændringer beskrives i det relevante afsnit i ansøgningsblanketten. Hvis en ændring ikke er klassificeret, skal der fremlægges en detaljeret begrundelse for, at den gøres til genstand for en type IB-meddelelse
- en henvisning til den pågældende del af Kommissionens klassificeringsretningslinjer eller en henvisning til den eventuelle anbefaling i henhold til artikel 5, som er anvendt i forbindelse med den relevante ansøgning
- relevant dokumentation for den foreslåede ændring, herunder den dokumentation, der er specificeret i Kommissionens klassificeringsretningslinjer
- når den kompetente myndighed anmoder om ændringer, fordi der er indsendt nye data, f.eks. som følge af krav vedrørende eksisterende tilladelser eller forpligtelser i forbindelse med lægemiddelovervågningen, skal følgebrevet vedlægges en kopi af anmodningen
- såfremt ændringerne vedrører produktresuméet, etiketteringen eller indlægssedlen: den reviderede produktinformation i det relevante format. Når den ydre og indre emballages eller indlægssedlens generelle udformning og læsbarhed påvirkes af den mindre ændring af type IB, skal der indsendes modeller eller prøveeksemplarer i overensstemmelse med kapitel 7 i bind 2A eller 6A i Notice to applicants eller som drøftet med referencemedlemsstaten eller agenturet i hvert enkelt tilfælde.

I forbindelse med ændringer under den nationale procedure skal referencemedlemsstaten desuden forelægges en liste over afsendelsesdatoer med angivelse af nummeret på type IB-ændringsproceduren og de datoer, hvor ansøgningerne er sendt til den enkelte berørte medlemsstat, og en bekræftelse af, at de relevante gebyrer, som de kompetente nationale myndigheder opkræver, er betalt.

I forbindelse med ændringer under den centraliserede procedure skal det relevante gebyr for den eller de pågældende mindre ændringer af type IB som fastsat i Rådets forordning (EF) nr. 297/95 betales i overensstemmelse med agenturets finansielle procedurer.



### 2.2.2. Vurdering af ændringer af type IB efter den nationale procedure

Når der modtages en type IB-meddelelse, behandles den på følgende måde:

Referencemedlemsstaten kontrollerer inden for syv kalenderdage, om den foreslåede ændring kan betragtes som en mindre ændring af type IB, og om meddelelsen er korrekt og fuldstændig (»validering«), inden vurderingsproceduren indledes.

Når den foreslåede ændring ikke betragtes som en mindre ændring af type IB ifølge Kommissionens klassificeringsretningslinjer eller ikke er klassificeret som en mindre ændring af type IB i en anbefaling, der er afgivet i medfør af artikel 5 i ændringsforordningen, og referencemedlemsstaten mener, at den kan have en væsentlig indvirkning på lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning, underretter referencemedlemsstaten straks de berørte medlemsstater og indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Gør de berørte medlemsstater ikke indsigelse inden for yderligere syv kalenderdage, anmodes indehaveren af markedsføringstilladelsen om at revidere og supplere sin ansøgning om ændring med henblik på at opfylde de krav, der stilles til en ansøgning om en større ændring af type II. Proceduren for vurdering af type II-ansøgninger (jf. afsnit 2.3.2) indledes, når der er modtaget en gyldig revideret ansøgning om ændring.

Hvis de berørte medlemsstater er uenige med referencemedlemsstaten, træffer referencemedlemsstaten den endelige afgørelse om klassificeringen af den foreslåede ændring under hensyntagen til de bemærkninger, der er fremsat.

Mener referencemedlemsstaten, at den foreslåede ændring kan betragtes som en mindre ændring af type IB, informerer den indehaveren af markedsføringstilladelsen om, hvad resultatet af valideringen var, og hvornår proceduren påbegyndes.

Senest 30 dage efter at have anerkendt modtagelsen af en gyldig meddelelse orienterer referencemedlemsstaten indehaveren af markedsføringstilladelsen om resultatet af proceduren. Hvis referencemedlemsstaten ikke har sendt indehaveren sin udtalelse om meddelelsen senest 30 dage efter, at den har anerkendt modtagelsen af en gyldig meddelelse, anses meddelelsen for at være godkendt.

I tilfælde af afslag kan indehaveren af markedsføringstilladelsen ændre meddelelsen inden for 30 dage for at tage hensyn til begrundelsen for, at ændringen ikke blev godkendt. Ændrer indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke meddelelsen inden for 30 dage som krævet, anses ændringen for at være afvist af alle de berørte medlemsstater.

Senest 30 dage efter modtagelsen af den ændrede meddelelse underretter referencemedlemsstaten indehaveren af markedsføringstilladelsen om sin endelige godkendelse eller afvisning af ændringen eller ændringerne (og om begrundelsen for et eventuelt afslag). De berørte medlemsstater underrettes også herom.

Når der er indgivet en gruppe af mindre ændringer som led i en enkelt meddelelse, underretter referencemedlemsstaten indehaveren af markedsføringstilladelsen og de berørte medlemsstater om, hvilken eller hvilke ændringer der er blevet godkendt eller afvist i forbindelse med vurderingen.

De relevante myndigheder ajourfører markedsføringstilladelsen senest seks måneder efter, at referencemedlemsstaten har afsluttet proceduren. Det er dog muligt at gennemføre godkendte mindre ændringer af type IB, inden markedsføringstilladelsen ajourføres.

### 2.2.3. Vurdering af ændringer af type IB efter den centraliserede procedure

Når agenturet har modtaget en type IB-meddelelse, behandles den på følgende måde:

Agenturet kontrollerer inden for syv kalenderdage, om den foreslåede ændring kan betragtes som en mindre ændring af type IB, og om meddelelsen er korrekt og fuldstændig (»validering«), inden vurderingsproceduren indledes.

Når den foreslåede ændring ikke betragtes som en mindre ændring af type IB ifølge Kommissionens klassificeringsretningslinjer eller ikke er klassificeret som en mindre ændring af type IB i en anbefaling, der er afgivet i medfør af artikel 5 i ændringsforordningen, og agenturet mener, at den kan have en væsentlig indvirkning på lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning, underrettes indehaveren af markedsføringstilladelsen herom og anmodes om at revidere og supplere sin ansøgning om ændring med henblik på at opfylde de krav, der stilles til en ansøgning om en større ændring af type II. Proceduren for vurdering af type II-ansøgninger (jf. afsnit 2.3.4) indledes, når der er modtaget en gyldig revideret ansøgning om ændring.

Mener agenturet, at den foreslåede ændring kan betragtes som en mindre ændring af type IB, informerer det indehaveren af markedsføringstilladelsen om, hvad resultatet af valideringen var, og hvornår proceduren påbegyndes.

Rapportøren inddrages i vurderingen af type IB-meddelelser.

Senest 30 dage efter at have anerkendt modtagelsen af en gyldig meddelelse orienterer agenturet indehaveren af markedsføringstilladelsen og Kommissionen om resultatet af proceduren. Hvis agenturet ikke har sendt indehaveren sin udtalelse om meddelelsen senest 30 dage efter, at det har anerkendt modtagelsen af en gyldig meddelelse, anses meddelelsen for at være godkendt.

I tilfælde af afslag kan indehaveren af markedsføringstilladelsen ændre meddelelsen inden for 30 dage for at tage hensyn til begrundelsen for, at ændringen ikke blev godkendt. Hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke ændrer meddelelsen inden for 30 dage som krævet, afvises meddelelsen.

Senest 30 dage efter modtagelsen af den ændrede meddelelse underretter agenturet indehaveren af markedsføringstilladelsen og Kommissionen om sin endelige godkendelse eller afvisning af ændringen eller ændringerne (og om begrundelsen for et eventuelt afslag) og om det eventuelle behov for at ændre Kommissionens afgørelse om udstedelse af markedsføringstilladelse.

Når der indgives en gruppe af mindre ændringer som led i en enkelt meddelelse, underretter agenturet nøje indehaveren af markedsføringstilladelsen om, hvilken eller hvilke ændringer der er blevet godkendt eller afvist i forbindelse med vurderingen.

Kommissionen ajourfører om nødvendigt markedsføringstilladelsen inden for seks måneder efter modtagelsen af agenturets meddelelse. Det er dog muligt at gennemføre godkendte mindre ændringer af type IB uden at skulle afvente den halvårslige ajourføring af markedsføringstilladelsen, og den eller de aftalte ændringer skal indarbejdes i bilagene i forbindelse med en eventuel efterfølgende lovgivningsprocedure.

Hvis en gruppe af mindre ændringer af betingelserne i en markedsføringstilladelse, der er indgivet som led i en enkelt meddelelse, er blevet godkendt, træffer Kommissionen en samlet afgørelse om ajourføring af markedsføringstilladelsen, der omfatter alle de godkendte mindre ændringer.

### 2.3. Større ændringer af type II

I det følgende beskrives, hvordan artikel 7, 10, 11, 13, 16, 17, 23 og 24 i ændringsforordningen skal anvendes på større ændringer af type II.

Det fremgår af ændringsforordningen og Kommissionens klassificeringsretningslinjer, hvilke ændringer der skal betragtes som større ændringer af type II. Sådanne større ændringer kræver forudgående godkendelse, før de gennemføres («forhåndsgodkendelsesproceduren»).

#### 2.3.1. Indgivelse af type II-ansøgninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indgive en ansøgning samtidigt til alle de berørte medlemsstater eller til agenturet for at kunne foretage en større ændring af type II.

Indehavere af markedsføringstilladelser kan samle indgivelsen af flere større ændringer af type II eller samle indgivelsen af en eller flere større ændringer af type II med andre mindre ændringer i forbindelse med samme markedsføringstilladelse i en enkelt ansøgning, forudsat at der er tale om et af de tilfælde, der er anført i bilag III til ændringsforordningen, eller hvis det er aftalt på forhånd med referencemedlemsstaten eller agenturet.

Hvis den samme større ændring af type II eller den samme gruppe af ændringer som nævnt ovenfor berører flere markedsføringstilladelser, som indehaves af samme indehaver, kan indehaveren af markedsføringstilladelsen vælge at indgive disse ændringer i form af en ansøgning om »arbejdsdeling« (jf. afsnit 3 om »arbejdsdeling«).

Ansøgningen skal indeholde de oplysninger, der er anført i bilag IV til forordningen, og udformes på følgende måde med de korrekte betegnelser og numre i EU's CTD-format eller i formatet i Notice to applicants, Volume 6B (veterinærlægemidler, hvor EU ikke har udarbejdet et CTD-format):

- et følgebrev
- den udfyldte EU-ansøgningsblanket vedrørende ændringen (offentliggjort i Notice to applicants) med nærmere oplysninger om den eller de pågældende markedsføringstilladelser. Hvis ændringen er en følge af eller knyttet til en anden ændring, skal forholdet mellem disse ændringer beskrives i det relevante afsnit i ansøgningsblanketten
- en henvisning til den pågældende del af Kommissionens klassificeringsretningslinjer eller en henvisning til den eventuelle anbefaling i henhold til artikel 5, som er anvendt i forbindelse med den relevante ansøgning
- støttedata vedrørende den eller de foreslåede ændringer
- en ajourføring af eller et tillæg til kvalitetsmæssige resuméer, ikke-kliniske oversigter og kliniske oversigter (eller ekspertrapporter om veterinærlægemidler) i det omfang, det er relevant. Hvis der fremsendes ikke-kliniske eller kliniske undersøgelsesrapporter, skal de tilsvarende resuméer indgå i modul 2. Det gælder også, hvis der kun er tale om én rapport
- når den kompetente myndighed anmoder om ændringer, fordi der er indsendt nye data, f.eks. som følge af krav vedrørende eksisterende tilladelser eller forpligtelser i forbindelse med lægemiddelovervågningen, skal følgebrevet vedlægges en kopi af anmodningen
- såfremt ændringen vedrører produktresuméet, etiketteringen eller indlægssedlen: den reviderede produktinformation i det relevante format. Når den ydre og indre emballages eller indlægssedlens generelle udformning og læsbarhed påvirkes af en ændring af type II, skal der indsendes modeller eller prøveeksemplarer i overensstemmelse med kapitel 7 i bind 2A eller 6A i Notice to applicants eller som drøftet med referencemedlemsstaten eller agenturet i hvert enkelt tilfælde.

I forbindelse med ændringer under den nationale procedure skal referencemedlemsstaten desuden forelægges en liste over afsnedelsesdatoer med angivelse af nummeret på type II-ændringsproceduren og de datoer, hvor ansøgningerne er sendt til den enkelte berørte medlemsstat, og en bekræftelse af, at de relevante gebyrer, som de kompetente nationale myndigheder opkræver, er betalt.

I forbindelse med ændringer under den centraliserede procedure skal det relevante gebyr for den eller de pågældende ændringer af type II som fastsat i Rådets forordning (EF) nr. 297/95 betales i overensstemmelse med agenturets finansielle procedurer.

### 2.3.2. Vurdering af ændringer af type II efter den nationale procedure

Når referencemedlemsstaten har modtaget en type II-ansøgning, behandles den på følgende måde:

Hvis ansøgningen er indgivet samtidigt til alle de berørte medlemsstater og indeholder de oplysninger, der er anført i afsnit 2.3.1, anerkender referencemedlemsstaten modtagelsen af en gyldig ansøgning om en større ændring af type II. Proceduren indledes på den dag, hvor referencemedlemsstaten har anerkendt modtagelsen af en gyldig ansøgning. Indehaveren af markedsføringstilladelsen og de berørte medlemsstater orienteres om tidsplanen ved procedurens begyndelse.

For større ændringer af type II vil vurderingen som hovedregel finde sted inden for 60 dage. Denne frist kan afkortes af referencemedlemsstaten, hvis der er tale om et hastende spørgsmål, specielt vedrørende sikkerhed, eller forlænges til 90 dage af referencemedlemsstaten for så vidt angår ændringer af eller tilføjelser til den terapeutiske indikation. For ændringer vedrørende de veterinærlægemidler, der er anført i del 2 i bilag V til ændringsforordningen, gælder en frist på 90 dage.

Referencemedlemsstaten udarbejder et udkast til vurderingsrapport i overensstemmelse med den oplyste tidsplan og fremsender det til de berørte medlemsstater, så de kan fremsætte bemærkninger hertil, og til indehaveren af markedsføringstilladelsen til orientering. De berørte medlemsstater skal sende referencemedlemsstaten deres bemærkninger til den foreløbige vurdering inden udløbet af den frist, der er nævnt i tidsplanen.

Referencemedlemsstaten kan i vurderingsperioden anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om at fremlægge supplerende oplysninger.

Proceduren indstilles, indtil de supplerende oplysninger er modtaget. Den vil typisk blive stillet i bero i en måned. Hvis proceduren skal indstilles i længere tid, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sende en begrundet anmodning til referencemedlemsstaten, der tager stilling hertil.

Svarene gennemgås i løbet af 30 eller 60 dage afhængigt af kompleksiteten og mængden af de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen er blevet bedt om at fremlægge.

Anmodningen om supplerende oplysninger sendes til indehaveren af markedsføringstilladelsen sammen med en tidsplan, der angiver, hvornår indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremlægge de krævede data, og den forlængede vurderingsperiode, hvis det er relevant.

Efter at referencemedlemsstaten har modtaget ansøgerens svar, udarbejder den et udkast til vurderingsrapport i overensstemmelse med den oplyste tidsplan og fremsender det til de berørte medlemsstater, så de kan fremsætte bemærkninger hertil, og til indehaveren af markedsføringstilladelsen til orientering. De berørte medlemsstater skal sende deres bemærkninger til udkastet til vurderingsrapport inden udløbet af den frist, der er nævnt i tidsplanen.

### 2.3.3. Resultatet af vurderingen af ændringer af type II efter den nationale procedure

Ved udløbet af den anførte vurderingsperiode afslutter referencemedlemsstaten vurderingsrapporten og træffer sin afgørelse om ansøgningen og sender dem til den berørte medlemsstat.

Senest 30 dage efter modtagelsen af vurderingsrapporten og afgørelsen godkender de berørte medlemsstater afgørelsen og underretter referencemedlemsstaten herom.

Hvis en af de berørte medlemsstater inden for 30 dage efter at have modtaget vurderingsrapporten og afgørelsen bliver opmærksom på en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden eller, hvis der er tale om veterinærlægemidler, bliver opmærksom på en potentiel alvorlig risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet, som forhindrer den i at godkende afgørelsen, skal denne medlemsstat underrette referencemedlemsstaten og give en detaljeret redegørelse for grundene til sin holdning.

Referencemedlemsstaten forelægger ansøgningen for koordinationsgrupperne med henblik på at anvende artikel 33, stk. 3, 4 og 5, i direktiv 2001/82/EF eller artikel 29, stk. 3, 4 og 5, i direktiv 2001/83/EF på det spørgsmål, der er uenighed om, og underretter indehaveren af markedsføringstilladelsen og de berørte medlemsstater herom.

Når en ansøgning vedrørende grupperede ændringer forelægges for koordinationsgruppen, stilles hele gruppeansøgningen i bero, indtil der er truffet en afgørelse, medmindre andet bestemmes af referencemedlemsstaten. Det er imidlertid kun den eller de relevante ændringer og ikke hele gruppen af ændringer, der drøftes af koordinationsgruppen og eventuelt af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller Udvalget for Veterinærlægemidler.

Som det også gælder for den oprindelige procedure for udstedelse af markedsføringstilladelse, åbner ændringsforordningen ikke mulighed for, at ansøgeren retter henvendelse til koordinationsgruppen.

Referencemedlemsstaten underretter de berørte medlemsstater og indehaveren af markedsføringstilladelsen om, hvorvidt den har godkendt eller afvist ændringen eller ændringerne (og om begrundelsen for et eventuelt afslag). Når der er indgivet flere ændringer af type II eller en gruppe af en eller flere ændringer af type II og andre mindre ændringer i form af en enkelt ansøgning, underretter referencemedlemsstaten ansøgeren og de berørte medlemsstater om, hvilken eller hvilke ændringer der er blevet godkendt eller afvist. Ansøgeren kan fjerne ændringer fra gruppeansøgningen under proceduren.

Når der er meddelt godkendelse af ændringer, som ændrer produktresuméet, etiketteringen eller indlægssedlen, skal ansøgeren inden for syv dage fremsende oversættelser af produktinformationen til alle de berørte medlemsstater

Efter at ændringen eller ændringerne er godkendt, skal de kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater om nødvendigt ændre markedsføringstilladelsen i overensstemmelse med denne eller disse ændringer enten inden for to måneder eller inden for 30 dage, hvis ændringen medfører en seks måneders forlængelse af det supplerende beskyttelsescertifikat, der er nævnt i artikel 13, stk. 1 og 2, i Rådets forordning (EØF) nr. 1768/92, i overensstemmelse med artikel 36 i forordning (EF) nr. 1901/2006.

Godkendte større ændringer af type II kan gennemføres 30 dage efter, at indehaveren af markedsføringstilladelsen er blevet underrettet om, at referencemedlemsstaten har godkendt disse ændringer, forudsat at de dokumenter, der er nødvendige for at ændre markedsføringstilladelsen, er blevet fremsendt til den berørte medlemsstat.

Ændringer, der vedrører sikkerhedsspørgsmål, skal gennemføres inden for en frist, der fastsættes af referencemedlemsstaten og indehaveren.

#### 2.3.4. Vurdering af ændringer af type II efter den centraliserede procedure

Når agenturet har modtaget en type II-ansøgning, behandles den på følgende måde:

Hvis den ansøgning, der er indsendt til agenturet, indeholder de oplysninger, der er anført i afsnit 2.3.1, anerkender agenturet modtagelsen af en gyldig ansøgning om en større ændring af type II. Agenturet indleder proceduren på den dag, hvor den har anerkendt modtagelsen af en gyldig ansøgning. Indehaveren af markedsføringstilladelsen orienteres om den tidsplan, der er fastsat, ved procedurens begyndelse.

For større ændringer af type II vil vurderingen som hovedregel finde sted inden for 60 dage. Denne frist kan afkortes af agenturet, hvis der er tale om et hastende spørgsmål, specielt vedrørende sikkerhed, eller forlænges til 90 dage af agenturet for så vidt angår ændringer af eller tilføjelser til den terapeutiske indikation. For ændringer vedrørende de veterinærlægemidler, der er anført i del 2 i bilag V til ændringsforordningen, gælder en frist på 90 dage.

Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler og Udvalget for Veterinærlægemidler kan i vurderingsperioden anmode om supplerende oplysninger og fastsætte en tidsplan, der angiver, hvornår indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremlægge de krævede data, og den forlængede vurderingsperiode, hvis det er relevant.

Proceduren indstilles, indtil de supplerende oplysninger er modtaget. Den vil typisk blive stillet i bero i op til en måned. Hvis proceduren skal indstilles i over en måned, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sende en begrundet anmodning til agenturet, som det pågældende udvalg tager stilling til.

Hvis der efterfølgende anmodes om supplerende oplysninger, vil proceduren typisk blive stillet i bero i op til en måned yderligere. Den kan stilles i bero i op til to måneder, hvis der er grundlag for det.

Udvalget gennemgår svarene i løbet af 30 eller 60 dage afhængigt af kompleksiteten og mængden af de data, som indeha-

veren af markedsføringstilladelsen er blevet bedt om at fremlægge.

Anmodningen om supplerende oplysninger eller den efterfølgende anmodning sendes til indehaveren af markedsføringstilladelsen sammen med den tidsplan, der angiver, hvornår indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremlægge de krævede data, og den forlængede vurderingsperiode, hvis det er relevant.

Der kan på foranledning af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, Udvalget for Veterinærlægemidler eller indehaveren af markedsføringstilladelsen afgives mundtlig forklaring for et af disse udvalg, hvis der er behov for det.

#### 2.3.5. Resultatet af vurderingen af ændringer af type II efter den centraliserede procedure

Senest 15 dage efter, at Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller Udvalget for Veterinærlægemidler har afgivet udtalelse, underretter agenturet indehaveren af markedsføringstilladelsen og Kommissionen om, hvorvidt dets holdning er positiv eller negativ (og om begrundelsen for et eventuelt afslag), og om, hvorvidt det er nødvendigt at ændre Kommissionens afgørelse om udstedelse af markedsføringstilladelse. Når der er indgivet flere ændringer af type II eller en gruppe af en eller flere ændringer af type II og andre mindre ændringer i form af en enkelt ansøgning, afgiver agenturet en udtalelse, der afspejler procedurens endelige resultat. Det vil også fremgå af denne udtalelse, om nogle af ændringerne ikke vil kunne godkendes. Ansøgeren kan fjerne ændringer fra gruppeansøgningen under proceduren.

Proceduren for fornyet overvejelse i artikel 9, stk. 2, og artikel 34, stk. 2, i forordning (EF) nr. 726/2004 gælder også for udtalelser, der vedtages om ansøgninger vedrørende større ændringer af type II.

Efter at Kommissionen har modtaget den endelige udtalelse, skal den om nødvendigt ændre markedsføringstilladelsen i overensstemmelse med den eller de pågældende ændringer enten inden for to måneder eller inden for 30 dage, hvis ændringen medfører en seks måneders forlængelse af det supplerende beskyttelsescertifikat.

Hvis en gruppe af ændringer af betingelserne i en markedsføringstilladelse, der er indgivet som led i en enkelt meddelelse, er blevet godkendt, træffer Kommissionen en samlet afgørelse om ajourføring af markedsføringstilladelsen, der omfatter alle de godkendte ændringer.

Godkendte større ændringer af type II må først gennemføres, efter at Kommissionen har ændret afgørelsen om udstedelse af markedsføringstilladelse og underrettet indehaveren herom. Når det ikke er nødvendigt at ændre afgørelsen om udstedelse af markedsføringstilladelse efter godkendelsen af en større ændring af type II, må den godkendte ændring først gennemføres, efter at Kommissionen har underrettet indehaveren af markedsføringstilladelsen herom.

Ændringer, der vedrører sikkerhedsspørgsmål, skal gennemføres inden for en frist, der fastsættes af Kommissionen og indehaveren.



## 2.4. Udvidelser

Bilag I til ændringsforordningen indeholder en liste over de ændringer, der skal anses for udvidelser. Som det fremgår af artikel 19 i ændringsforordningen, vurderes sådanne ansøgninger efter samme procedure som udstedelsen af den oprindelige markedsføringstilladelse, som den vedrører. Udvidelsen tildeles enten en ny markedsføringstilladelse, eller den omfattes af den oprindelige markedsføringstilladelse, som den vedrører.

### 2.4.1. Indgivelse af udvidelsesansøgninger

Udvidelsesansøgninger skal indgives til alle de berørte medlemsstater eller til agenturet.

Indehavere af markedsføringstilladelser kan vælge at samle indgivelsen af en eller flere udvidelser med en eller flere ændringer vedrørende det samme lægemiddel i en enkelt ansøgning, forudsat at der er tale om et af de tilfælde, der er anført i bilag III til ændringsforordningen, eller hvis det er aftalt med referencemedlemsstaten eller agenturet. Ifølge ændringsforordningen er det dog ikke muligt at anvende arbejdsdeling i forbindelse med udvidelsesansøgninger.

Ansøgningen skal udformes på følgende måde med de korrekte betegnelser og numre i EU's CTD-format eller i formatet i Notice to applicants, Volume 6B (veterinærlægemidler, hvor EU ikke har udarbejdet et CTD-format):

- et følgebrev
- den udfyldte EU-ansøgningsblanket (offentliggjort i Notice to applicants)
- støttedata vedrørende den foreslåede udvidelse. Nærmere anvisninger om de relevante yderligere undersøgelser, der kræves for udvidelsesansøgninger, findes i appendiks IV til kapitel I i bind 2A eller 6A i Notice to applicants
- der fremlægges et helt modul 1 (del 1 vedrørende veterinærlægemidler) og begrundelser for manglende data eller dokumenter i den eller de relevante afsnit af modul 1 eller del 1
- en ajourføring af eller et tillæg til kvalitetsmæssige resuméer, ikke-kliniske oversigter og kliniske oversigter (eller ekspertrapporter om veterinærlægemidler) i det omfang, det er relevant. Hvis der fremsendes ikke-kliniske eller kliniske undersøgelsesrapporter, skal de tilsvarende resuméer indgå i modul 2. Det gælder også, hvis der kun er tale om én rapport
- såfremt udvidelsen vedrører produktresuméet, etiketteringen eller indlægssedlen: den reviderede produktinformation i det relevante format.

I forbindelse med udvidelsesansøgninger under den nationale procedure skal referencemedlemsstaten desuden forelægges en liste over afsendelsesdatoer med angivelse af nummeret på proceduren og de datoer, hvor ansøgningerne er sendt til den enkelte berørte medlemsstat, og en bekræftelse af, at de relevante gebyrer, som de kompetente nationale myndigheder opkræver, er betalt.

I forbindelse med udvidelser under den centraliserede procedure skal det relevante gebyr for den eller de pågældende udvidelser som fastsat i Rådets forordning (EF) nr. 297/95 betales i overensstemmelse med agenturets finansielle procedurer.

### 2.4.2. Vurdering af en udvidelse efter den nationale procedure

Når der er modtaget en udvidelsesansøgning, behandles den som en oprindelig ansøgning om markedsføringstilladelse i overensstemmelse med direktiv 2001/82/EF eller direktiv 2001/83/EF og kapitel 2 i Notice to applicants, bind 2A eller 6A.

### 2.4.3. Vurdering af en udvidelse efter den centraliserede procedure

Når agenturet har modtaget en udvidelsesansøgning, behandler det ansøgningen som en oprindelig ansøgning om markedsføringstilladelse i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 726/2004.

## 2.5. Humaninfluenzavacciner

I det følgende beskrives, hvordan artikel 12 og 18 i ændringsforordningen skal anvendes på ansøgninger om årlig opdatering af humaninfluenzavacciner.

Der er på grund af de særlige forhold, der gælder for fremstillingen af humaninfluenzavacciner, indført en særlig hurtig ændringsprocedure for den årlige ændring af det virksomme stof i forbindelse med den årlige opdatering af en humaninfluenzavaccine med det formål at følge EU's anbefaling om sammensætningen af den vaccine, som skal anvendes mod den eller de humaninfluenzavirusstammer, der optræder i den kommende sæson.

Ændringer af humaninfluenzavacciner, der ikke sker som led i den årlige opdatering, foretages efter de ændringsprocedurer, der er beskrevet i de øvrige afsnit i disse retningslinjer. Det er dog muligt at behandle disse ændringer efter en særlig hasteprocedure, hvis der foreligger en pandemisk situation som nævnt i artikel 21 i ændringsforordningen.

Den hurtige procedure består af to trin. Den første del vedrører vurderingen af de administrative og kvalitetsmæssige oplysninger, der er anført i bilag IV (produktresumé, etikettering og indlægsseddel samt den kemiske, farmaceutiske og biologiske dokumentation). Den anden del vedrører vurderingen af de kliniske data og dataene vedrørende lægemidlets stabilitet.

Det anbefales, at indehavere af markedsføringstilladelser drøfter indgivelseerne i forbindelse med den årlige opdatering på forhånd med referencemedlemsstaten eller agenturet.

### 2.5.1. Indgivelse af ændringer i forbindelse med ansøgninger om årlig opdatering af humaninfluenzavacciner

Ændringer, som vedrører ændringer af det virksomme stof i forbindelse med ansøgninger om årlig opdatering af humaninfluenzavacciner, skal indgives til referencemedlemsstaten og alle de berørte medlemsstater eller til agenturet.

Ansøgningen udformes på følgende måde med de korrekte betegnelser og numre i EU's CTD-format:

- et følgebrev
- den udfyldte EU-ansøgningsblanket (offentliggjort i Notice to applicants)
- en ajourføring af eller et tillæg til kvalitetsmæssige resuméer, ikke-kliniske oversigter og kliniske oversigter i det omfang, det er relevant. Hvis der fremsendes ikke-kliniske eller kliniske undersøgelsesrapporter, skal de tilsvarende resuméer indgå i modul 2. Det gælder også, hvis der kun er tale om én rapport kemisk-farmaceutisk-biologiske støtdata vedrørende den foreslåede ændring:

en revideret kemisk-farmaceutisk-biologisk ekspertrapport eller et tillæg til den eksisterende ekspertrapport. Der skal desuden fremlægges data om:

lægemidlets sammensætning

formulering i forbindelse med kliniske forsøg: den aktuelle formulering (stammer, der forekommer i den nye sæson)

formulering i forbindelse med fremstilling: den aktuelle formulering

kopi af godkendte specifikationer i skemaform

fremstillingsproces:

- seed lots: historie:
  - antal passager
  - karakterisering af hæmagglutinin og neuraminidase
  - analyseprotokoller (inkl. resultater af forsøg med seed lots)
- monovalente bulkvarer:
  - fremstillingsproces
  - stammespecifikke ændringer
  - validering af kritiske produktionstrin (ny stamme)
    - 1) inaktivering
    - 2) spaltnings effektivitet

specifik kvalitetskontrol: validering af SRD-test vedrørende nye stammer

batchanalyseresultater (monovalente bulkvarer): resultater af de første tre monovalente bulkvarer fra hvert working seed lot af nye stammer (inkl. test til bestemmelse af neuraminidase)

kopi af godkendte specifikationer og rutinemæssige analysemetoder i skemaform

stabilitetsforsøg med virksomme stoffer: resultater fra monovalente bulkvarer, der er anvendt i over et år

stabilitetsforsøg med det færdige lægemiddel: resultater fra den foregående vaccine

krav om indberetning af stabilitetsdata, hvis den nye vaccine ligger uden for specifikationerne

årlig stabilitetsforsøgsprotokol. Kliniske støtdata vedrørende den foreslåede ændring:

en revideret klinisk-farmakologisk ekspertrapport eller et tillæg til den eksisterende ekspertrapport

resultater af kliniske undersøgelser af den nye vaccine fremlægges i form af en kortfattet endelig rapport, der indeholder:

- rådata
- karakteristika for forsøgspopulationen (demografi, ledsagesygdomme, samtidig medicinering)
- standardtabeller for immunogenicitet og reaktogenicitet

det skal præciseres, hvilken serologisk prøve der er anvendt

ansøgerne bør inkludere følgende PSUR-rapporter i materialet med de kliniske data:

- PSUR for perioden 1. september-30. april i den foregående sæson
- PSUR for perioden 1. maj-31. august i den næstsidste sæson.

— den reviderede produktinformation i det relevante format.

I forbindelse med ansøgninger om årlig opdatering af humaninfluenzavacciner under den nationale procedure skal referencemedlemsstaten desuden forelægges en liste over afsendelsesdatoer med angivelse af nummeret på proceduren og de datoer, hvor ansøgningerne er sendt til den enkelte berørte medlemsstat, og en bekræftelse af, at de relevante gebyrer, som de kompetente nationale myndigheder opkræver, er betalt.

I forbindelse med ansøgninger om årlig opdatering af humaninfluenzavacciner under den centraliserede procedure skal det relevante gebyr for ændringerne som fastsat i Rådets forordning (EF) nr. 297/95 betales i overensstemmelse med agenturets finansielle procedurer.

#### 2.5.2. Vurdering af ændringer efter den nationale procedure

Når referencemedlemsstaten har modtaget en ansøgning om årlig ændring af humaninfluenzavacciner, behandles den på følgende måde:

Referencemedlemsstaten anerkender modtagelsen af en gyldig ansøgning om årlig ændring af en humaninfluenzavaccine inden for syv dage og underretter indehaveren og de berørte medlemsstater om, at proceduren påbegyndes.

Senest 15 dage efter procedurens påbegyndelse sender referencemedlemsstaten en foreløbig vurderingsrapport om de administrative data og den kvalitetsmæssige dokumentation til de berørte medlemsstater. De berørte medlemsstater skal fremsætte bemærkninger til den foreløbige vurdering inden for seks dage.

Referencemedlemsstaten kan i vurderingsperioden anmode indehaveren om supplerende oplysninger og skal underrette de berørte medlemsstater herom. Svardokumentet skal fremsendes inden for højst syv dage. Proceduren vil dog ikke blive indstillet.

Referencemedlemsstaten udarbejder den endelige vurderingsrapport og træffer sin afgørelse om de administrative data og kvalitetsdelen senest 30 dage efter, at proceduren er indledt.

De berørte medlemsstater skal godkende afgørelsen om de administrative og kvalitetsmæssige data inden for 12 dage og underrette referencemedlemsstaten herom. Referencemedlemsstaten orienterer indehaveren af markedsføringstilladelsen om resultatet.

Når der er truffet afgørelse om de administrative og kvalitetsmæssige data, har indehaveren af markedsføringstilladelsen højst 12 dage til at sende den kliniske dokumentation og data vedrørende lægemidlets stabilitet til alle de berørte medlemsstater, såfremt referencemedlemsstaten har anmodet herom.

Referencemedlemsstaten fremsender vurderingsrapporten om den kliniske dokumentation og sin endelige afgørelse til de berørte medlemsstater senest syv dage efter modtagelsen af de kliniske data.

De berørte medlemsstater skal godkende den endelige afgørelse og vedtage en afgørelse i overensstemmelse med den endelige afgørelse inden for de følgende syv dage.

#### 2.5.3. Vurdering af ændringer efter den centraliserede procedure

Når agenturet har modtaget en ansøgning om årlig ændring af humaninfluenzavacciner, behandles den på følgende måde:

Agenturet anerkender modtagelsen af en gyldig ansøgning om årlig ændring af en humaninfluenzavaccine inden for syv dage og underretter indehaveren om, at proceduren påbegyndes.

Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler afgiver en foreløbig udtalelse om den fremsendte kvalitetsmæssige dokumentation senest 45 dage efter procedurens påbegyndelse.

Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler skal vedtage en udtalelse eller anmode om supplerende oplysninger inden for 30 dage. Hvis udvalget har anmodet om supplerende oplys-

ninger, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsende sit svar inden for tre dage, og udvalget vedtager sin udtalelse om den kvalitetsmæssige dokumentation inden for 45 dage. Denne udtalelse sendes til Kommissionen, der om nødvendigt og på grundlag af denne udtalelse vedtager en afgørelse om ændringen af betingelserne i markedsføringstilladelsen og underretter indehaveren herom.

Når der er afgivet udtalelse om de kvalitetsmæssige data, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen efter agenturets anmodning sende den kliniske dokumentation og data vedrørende lægemidlets stabilitet til agenturet senest 57 dage efter procedurens indledning. Efter at udvalget har modtaget disse data, har det højst ti dage til at vedtage sin endelige udtalelse, som agenturet meddeler Kommissionen og indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for tre dage.

Om nødvendigt og på grundlag af udvalgets endelige udtalelse ændrer Kommissionen afgørelsen om udstedelse af markedsføringstilladelse og ajourfører EF-registret for lægemidler.

#### 2.6. Hastende sikkerhedsrestriktioner

Det fremgår af artikel 22 i ændringsforordningen, at indehaveren af en markedsføringstilladelse kan træffe midlertidige »hastende sikkerhedsrestriktioner« i tilfælde af fare for folkesundheden, hvis der er tale om humanmedicinske lægemidler, eller i tilfælde af fare for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet, hvis der er tale om veterinærlægemidler.

Med hastende sikkerhedsrestriktioner menes foreløbige ændringer af produktinformationen på grund af forhold, der vedrører lægemiddelovervågningen, den prækliniske sikkerhed eller kvaliteten og udgør en alvorlig trussel, som indehaveren af markedsføringstilladelsen anser for en potentiel risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet, og som de ordinerende læger og brugerne derfor straks skal oplyses om. Den nye information har betydning for sikkerheden ved anvendelsen af lægemidlet, navnlig vedrørende et eller flere af følgende punkter i produktresuméet: terapeutiske indikationer, posologi, kontraindikationer, advarsler, målarter og tilbageholdelsestider. Disse hasteændringer medfører efterfølgende en tilsvarende ændring i markedsføringstilladelsen.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal straks underrette alle de berørte medlemsstater eller agenturet og Kommissionen om de restriktioner, der skal indføres.

Har den relevante myndighed eller Kommissionen ikke gjort indsigelse senest 24 timer efter modtagelsen af disse oplysninger, anses de hastende sikkerhedsrestriktioner for at være godkendt. De skal gennemføres inden for en frist, der fastsættes af Kommissionen eller referencemedlemsstaten og indehaveren.

Hastende sikkerhedsrestriktioner kan også pålægges af Kommissionen (for centralt godkendte lægemidler) eller af de kompetente nationale myndigheder (for nationalt godkendte lægemidler) i tilfælde af fare for folkesundheden, hvis der er tale om humanmedicinske lægemidler, eller i tilfælde af fare for menneskers eller dyrs sundhed, hvis der er tale om veterinær-lægemidler.

Der skal hurtigst muligt og senest 15 dage efter iværksættelsen af hastende sikkerhedsrestriktioner indgives en ansøgning om ændring, der afspejler de hastende sikkerhedsrestriktioner (uanset om det er indehaveren, der har anmodet om disse restriktioner, eller de er blevet pålagt af Kommissionen eller de kompetente nationale myndigheder).

### 3. VEJLEDNING OM ARBEJDSDELINGSPROCEDUREN

Indehaveren af en markedsføringstilladelse har ifølge artikel 20 i ændringsforordningen mulighed for at indgive en ansøgning, der omfatter samme ændring af type IB eller af type II eller samme gruppe af ændringer, hvis der er tale om et af de tilfælde, der er anført i bilag III til denne forordning, eller hvis det er aftalt med referencemedlemsstaten eller agenturet, når ansøgningen ikke indeholder en udvidelse, der vedrører mere end én markedsføringstilladelse med samme indehaver.

For at undgå dobbeltarbejde i forbindelse med vurderingen af sådanne ændringer er der indført en arbejdsdelingsprocedure, efter hvilken en myndighed (i det følgende benævnt »referencemyndigheden«), der er valgt blandt medlemsstaternes kompetente myndigheder og agenturet, behandler ændringer på vegne af de øvrige berørte myndigheder.

Hvis mindst en af de omhandlede markedsføringstilladelser er godkendt ved den centraliserede procedure, er det agenturet, der er referencemyndighed (afsnit 3.4). I alle øvrige tilfælde er referencemyndigheden en kompetent national myndighed, der er udvalgt af koordinationsgruppen under hensyntagen til indehaverens anbefaling (afsnit 3.2).

For at gøre det lettere at planlægge proceduren tilskyndes indehavere af markedsføringstilladelser til mindst tre måneder i forvejen at underrette agenturet eller koordinationsgruppen og den foreslåede referencemyndighed om, at de vil indgive en ændring eller en gruppe af ændringer, der skal behandles efter arbejdsdelingsproceduren.

Det er en forudsætning for at kunne anvende arbejdsdelingsproceduren, at det er den eller de samme ændringer, der vil gælde for de forskellige lægemidler, og at det ikke er nødvendigt eller kun i begrænset omfang er nødvendigt at vurdere en potentiel produktspecifik virkning. Når den eller de »samme« ændringer af forskellige markedsføringstilladelser kræver, at der indgives individuelle støttedata for hvert af de pågældende lægemidler, og at der foretages en særskilt produktspecifik vurdering, er det derfor ikke muligt at anvende arbejdsdeling i forbindelse med disse ændringer.

#### 3.1. Indgivelse af en ansøgning om ændring/-er i forbindelse med arbejdsdeling

En ændring eller gruppe af ændringer, der fremlægges med henblik på arbejdsdeling, skal indgives som beskrevet i afsnit

2.2-2.3 ovenfor og i form af en samlet pakke, der omfatter samtlige ændringer for samtlige lægemidler. Pakken skal indeholde et fælles følgebrev og en fælles ansøgningsblanket samt særskilt uddybende dokumentation for hvert lægemiddel og (hvis det er relevant) revideret produktinformation for hvert lægemiddel. Det gør det muligt for agenturet og de kompetente nationale myndigheder at ajourføre dossieret for hver markedsføringstilladelse, der indgår i arbejdsdelingsproceduren, med de relevante ændrede eller nye oplysninger.

Ansøgningen om arbejdsdeling skal indgives til alle de relevante myndigheder, hvilket for den centraliserede procedure vil sige agenturet og alle de medlemsstater, hvor de pågældende lægemidler er godkendt.

#### 3.2. Vurdering af arbejdsdeling efter den nationale procedure

Når indehaveren af markedsføringstilladelsen har underrettet koordinationsgruppen om en kommende arbejdsdelingsprocedure, vælger koordinationsgruppen på det efterfølgende møde en referencemyndighed under hensyntagen til indehaverens forslag og i det tilfælde, der er nævnt i artikel 20, stk. 3, tredje afsnit, i ændringsforordningen, en anden relevant myndighed, der skal bistå referencemyndigheden. Koordinationsgruppen oplyser indehaveren af markedsføringstilladelsen om, hvilken kompetent national myndighed der skal fungere som referencemyndighed.

Når referencemyndigheden har modtaget en ansøgning om arbejdsdeling, behandles den på følgende måde:

Referencemyndigheden anerkender modtagelsen af en gyldig ansøgning om arbejdsdeling. Så snart referencemyndigheden har anerkendt modtagelsen af en gyldig ansøgning, indleder den proceduren. Indehaveren af markedsføringstilladelsen og de berørte medlemsstater orienteres om tidsplanen ved procedurens begyndelse.

I forbindelse med arbejdsdelingsprocedurer vil vurderingen som hovedregel finde sted inden for 60 dage eller, hvis der er tale om de ændringer, der er anført i del 2 i bilag V til ændringsforordningen, 90 dage. Referencemyndigheden kan imidlertid afkorte denne frist, hvis der er tale om et hastende spørgsmål, specielt vedrørende sikkerhed, eller forlænge den til 90 dage, når arbejdsdelingsproceduren vedrører de ændringer, der er anført i del 1 i bilag V til ændringsforordningen.

Referencemyndigheden udarbejder et udkast til vurderingsrapport i overensstemmelse med den oplyste tidsplan og fremsender det til de berørte medlemsstater, så de kan fremsætte bemærkninger hertil, og til indehaveren af markedsføringstilladelsen til orientering. De berørte medlemsstater skal sende deres bemærkninger til udkastet til vurderingsrapport inden udløbet af den frist, der er nævnt i tidsplanen.

Referencemyndigheden kan i vurderingsperioden anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om at fremlægge supplerende oplysninger.



Proceduren indstilles, indtil de supplerende oplysninger er modtaget. Den vil typisk blive stillet i bero i op til en måned. Hvis proceduren skal indstilles i længere tid, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sende en begrundet anmodning til referencemyndigheden, der tager stilling hertil.

Svarene gennemgås i løbet af 30 eller 60 dage afhængigt af kompleksiteten og mængden af de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen er blevet bedt om at fremlægge.

Anmodningen om supplerende oplysninger sendes til indehaveren af markedsføringstilladelsen sammen med en tidsplan, der angiver, hvornår indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremlægge de krævede data, og den forlængede vurderingsperiode, hvis det er relevant.

Efter at referencemyndigheden har modtaget ansøgerens svar, færdiggør den udkastet til vurderingsrapport om ansøgningen og fremsender det til de berørte medlemsstater og til indehaveren af markedsføringstilladelsen til orientering inden udløbet af den frist, der er nævnt i tidsplanen. De berørte medlemsstater skal sende deres bemærkninger til det endelige udkast til vurderingsrapport inden udløbet af den frist, der er nævnt i tidsplanen.

### 3.3. Resultatet af vurderingen efter den nationale procedure

Når referencemyndigheden er færdig med at gennemgå de ændringer, der er genstand for arbejdsdelingsproceduren, afgiver den sin udtalelse vedrørende det endelige resultat.

Hvis referencemyndigheden stiller sig positivt til ansøgningen om arbejdsdeling, underretter den ansøgeren og de berørte medlemsstater om, at arbejdsdelingen godkendes. Det vil også fremgå af udtalelsen, om nogle af ændringerne (der f.eks. indgår i en gruppe eller vedrører et specifikt lægemiddel) ikke vil kunne godkendes.

Hvis referencemyndighedens afgørelse er negativ, underretter den ansøgeren og de berørte medlemsstater om, at ansøgningen om arbejdsdeling afvises (og om begrundelsen for afslaget).

De berørte medlemsstater skal godkende udtalelsen senest 30 dage efter, at de har modtaget den, underrette referencemedlemsstaten og ændre de berørte markedsføringstilladelser i overensstemmelse hermed.

Hvis en af de berørte medlemsstater inden for 30 dage efter at have modtaget udtalelsen bliver opmærksom på en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden eller, hvis der er tale om veterinærlægemidler, bliver opmærksom på en potentiel alvorlig risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet, skal denne medlemsstat underrette referencemyndigheden herom, og referencemyndigheden skal forelægge ansøgningen for koordinationsgruppen med henblik på at anvende artikel 33, stk. 3, 4 og 5, i direktiv 2001/82/EF eller artikel 29, stk. 3, 4 og 5, i direktiv 2001/83/EF på det spørgsmål, der er uenighed om.

Ændringsforordningen åbner ikke mulighed for, at ansøgeren retter henvendelse til koordinationsgruppen.

Når der er afgivet en positiv udtalelse om ændringer, som ændrer produktresuméet, etiketteringen eller indlægssedlen, skal ansøgeren inden for syv dage fremsende oversættelser af produktinformationen til alle de berørte medlemsstater

Mindre ændringer af type IB, der er godkendt ved en arbejdsdelingsprocedure, kan gennemføres, når referencemyndighedens positive udtalelse er modtaget.

Større ændringer af type II (og tilsvarende ændringer, der er grupperet med en eller flere mindre ændringer af type IB), der er godkendt ved en arbejdsdelingsprocedure, kan gennemføres 30 dage efter, at referencemyndighedens positive udtalelse er modtaget, medmindre ansøgningen er blevet forelagt for koordinationsgruppen med henblik på at anvende artikel 33, stk. 3, 4 og 5, i direktiv 2001/82/EF eller artikel 29, stk. 3, 4 og 5, i direktiv 2001/83/EF på det spørgsmål, der er uenighed om.

Ændringer, der vedrører sikkerhedsspørgsmål, skal gennemføres inden for en frist, der fastsættes af indehaveren af markedsføringstilladelsen og referencemyndigheden.

### 3.4. Vurdering af arbejdsdeling efter den centraliserede procedure

Når agenturet har modtaget en ansøgning om arbejdsdeling, behandles den på følgende måde:

Agenturet anerkender modtagelsen af en gyldig ansøgning om arbejdsdeling. Så snart agenturet har anerkendt modtagelsen af en gyldig ansøgning, indleder det proceduren. Indehaveren af markedsføringstilladelsen orienteres om den tidsplan, der er fastsat, ved procedurens begyndelse.

Agenturet udpeger en rapportør (og i visse tilfælde også en medrapportør), der skal forestå vurderingsproceduren.

I forbindelse med arbejdsdelingsprocedurer vil vurderingen som hovedregel finde sted inden for 60 dage eller, hvis der er tale om de ændringer, der er anført i del 2 i bilag V til ændringsforordningen, 90 dage. Referencemyndigheden kan imidlertid afkorte denne frist, hvis der er tale om et hastende spørgsmål, specielt vedrørende sikkerhed, eller forlænge den til 90 dage, når arbejdsdelingsproceduren vedrører de ændringer, der er anført i del 1 i bilag V til ændringsforordningen.

Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler og Udvalget for Veterinærlægemidler kan i vurderingsperioden anmode om supplerende oplysninger og fastsætte en tidsplan, der angiver, hvornår indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremlægge de krævede data, og om nødvendigt den forlængede vurderingsperiode.

Proceduren indstilles, indtil de supplerende oplysninger er modtaget. Den vil typisk blive stillet i bero i op til en måned. Hvis proceduren skal indstilles i over en måned, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sende en begrundet anmodning til agenturet, som Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller Udvalget for Veterinærlægemidler tager stilling til.

Hvis der efterfølgende anmodes om supplerende oplysninger, vil proceduren typisk blive standset i op til en måned yderligere. Den kan stilles i bero i op til to måneder, hvis der er grundlag for det.

Udvalget gennemgår svarene i løbet af 30 eller 60 dage afhængigt af kompleksiteten og mængden af de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt.

Anmodningen om supplerende oplysninger eller den efterfølgende anmodning sendes til indehaveren af markedsføringstilladelsen sammen med en tidsplan, der angiver, hvornår indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremlægge de krævede data, og den forlængede vurderingsperiode, hvis det er relevant.

Der kan på foranledning af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, Udvalget for Veterinærlægemidler eller indehaveren af markedsføringstilladelsen afgives mundtlig forklaring for det relevante udvalg, hvis der er behov for det.

### 3.5. Resultatet af vurderingen efter den centraliserede procedure

Når agenturet er færdig med at gennemgå de ændringer, der er genstand for arbejdsdelingsproceduren, afgiver det en udtalelse, der afspejler procedurens endelige resultat. Det vil også fremgå af udtalelsen, om nogle af ændringerne (der f.eks. indgår i en gruppe eller vedrører et specifikt lægemiddel) ikke vil kunne godkendes.

Efter at udvalget har afgivet udtalelse om arbejdsdelingsproceduren, underretter agenturet indehaveren af markedsføringstilladelsen, Kommissionen og i givet fald de berørte medlemsstater om, hvorvidt dens holdning er positiv eller negativ (og om begrundelsen for et eventuelt afslag), og om, hvorvidt det er

nødvendigt at ændre afgørelsen om udstedelse af EU-markedsføringstilladelse.

Proceduren for fornyet overvejelse i artikel 9, stk. 2, og artikel 34, stk. 2, i forordning (EF) nr. 726/2004 gælder også for udtalelser, der vedtages om arbejdsdelingsprocedurer.

Efter at Kommissionen har modtaget den endelige udtalelse, skal den om nødvendigt ændre EU-tilladelse inden for 30 dage, og de berørte medlemsstater skal i givet fald godkende den endelige udtalelse, underrette agenturet herom og om nødvendigt ændre de nationale markedsføringstilladelse inden for 30 dage, medmindre der er indledt en indbringelsesprocedure i overensstemmelse med artikel 35 i direktiv 2001/82/EF eller artikel 31 i direktiv 2001/83/EF senest 30 dage efter modtagelsen af den endelige udtalelse.

Når en ansøgning om arbejdsdeling vedrører betingelser i flere markedsføringstilladelse, der indehaves af samme indehaver, gælder Kommissionens afgørelse kun for centralt godkendte lægemidler. Hvis ændringen vedrører mere end et centralt godkendt lægemiddel, træffes der en afgørelse om ajourføring af markedsføringstilladelse for hvert centralt godkendt lægemiddel.

Mindre ændringer af type IB, der er godkendt ved arbejdsdelingsproceduren, kan gennemføres, når der er modtaget en positiv udtalelse.

Større ændringer af type II (og tilsvarende ændringer, der er grupperet med en eller flere mindre ændringer af type IB), der er godkendt ved en arbejdsdelingsprocedure, kan gennemføres 30 dage efter, at agenturets positive udtalelse er modtaget, medmindre der er indledt en indbringelsesprocedure i overensstemmelse med artikel 35 i direktiv 2001/82/EF eller artikel 31 i direktiv 2001/83/EF senest 30 dage efter modtagelsen af den endelige udtalelse.

Ændringer, der vedrører sikkerhedsspørgsmål, skal gennemføres inden for en frist, der fastsættes af indehaveren af markedsføringstilladelsen og Kommissionen.