

**Ανακοίνωση της Επιτροπής — κατευθυντήρια γραμμή σχετικά με την εφαρμογή των διαδικασιών που καθορίζονται στα κεφάλαια II, III και IV του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 της Επιτροπής, σχετικά με την εξέταση των τροποποιήσεων όσον αφορά τους όρους των αδειών κυκλοφορίας φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση και κτηνιατρικών φαρμάκων**

(2009/C 323/04)

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 της Επιτροπής, της 24ης Νοεμβρίου 2008, σχετικά με την εξέταση των τροποποιήσεων όσον αφορά τους όρους των αδειών κυκλοφορίας φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση και κτηνιατρικών φαρμάκων<sup>(1)</sup>, στο εξής «ο κανονισμός για τις τροποποιήσεις», δημοσιεύθηκε στην Επίσημη Εφημερίδα στις 12 Δεκεμβρίου 2008. Σκοπός του κανονισμού για τις τροποποιήσεις είναι να θεσπίσει ένα απλό, σαφέστερο και πιο ευέλικτο νομικό πλαίσιο για τη διεκπεραίωση των τροποποιήσεων των αδειών κυκλοφορίας φαρμάκων, εξασφαλίζοντας, παράλληλα, υψηλό επίπεδο προστασίας της δημόσιας υγείας και της υγείας των ζώων.

Σύμφωνα με το άρθρο 4 παράγραφος 1 στοιχείο β) του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, η Επιτροπή έχει το καθήκον να καταρτίζει κατευθυντήριες γραμμές για τη λειτουργία των διαδικασιών που καθιερώνονται στα κεφάλαια II, III και IV του παρόντος κανονισμού, καθώς και σχετικά με τα δικαιολογητικά που πρέπει να υποβληθούν σύμφωνα με αυτές τις διαδικασίες.

Κατά συνέπεια, η παρούσα κατευθυντήρια γραμμή παρέχει λεπτομερή στοιχεία σχετικά με τη λειτουργία των εν λόγω διαδικασιών και καλύπτει τις ενέργειες που πρέπει να πραγματοποιηθούν από την υποβολή της αίτησης για την εξέταση των τροποποιήσεων όσον αφορά τους όρους της άδειας λειτουργίας έως την τελική έκβαση της διαδικασίας όσον αφορά την αίτηση και το χρονοδιάγραμμα, καθώς και τη διαδικασία που πρέπει να ακολουθούν οι αρμόδιες αρχές για την αλλαγή των όρων της άδειας κυκλοφορίας, εφόσον αυτό απαιτείται ως αποτέλεσμα της εγκριθείσας τροποποίησης.

Η παρούσα κατευθυντήρια γραμμή αναμένεται να διευκολύνει την ερμηνεία και την εφαρμογή του κανονισμού για τις τροποποιήσεις των φαρμάκων. Σε περίπτωση αμφιβολίας ως προς τους εφαρμοστέους κανόνες, πρέπει να γίνεται αναφορά στις κατάλληλες διατάξεις του κανονισμού για τις τροποποιήσεις.

Οι ορισμοί που αφορούν την παρούσα κατευθυντήρια γραμμή περιέχονται στις οδηγίες 2001/82/ΕΚ και 2001/83/ΕΚ, στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 καθώς και στον κανονισμό για τις τροποποιήσεις. Επιπλέον, για το σκοπό της παρούσας κατευθυντήριας γραμμής, οι αιτούντες που ανήκουν στην ίδια μητρική εταιρεία ή στον ίδιο όμιλο εταιρειών και οι αιτούντες που έχουν συνάψει συμφωνίες ή εφαρμόζουν εναρμονισμένες πρακτικές όσον αφορά τη διάθεση στην αγορά του σχετικού φαρμάκου πρέπει να θεωρούνται ως ο ίδιος κάτοχος άδειας κυκλοφορίας<sup>(2)</sup>.

Η παρούσα κατευθυντήρια γραμμή εφαρμόζεται στις τροποποιήσεις που παρατίθενται στο άρθρο 1 παράγραφος 1 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις. Όπου γίνεται αναφορά, στο πλαίσιο της παρούσας κατευθυντήριας γραμμής, στην κεντρική διαδικασία, αυτή αφορά τη διεκπεραίωση των τροποποιήσεων των όρων των αδειών κυκλοφορίας που χορηγούνται βάσει του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004· όπου γίνεται αναφορά στην εθνική διαδικασία, αυτή αφορά τη διεκπεραίωση των τροποποιήσεων των όρων των αδειών κυκλοφορίας που χορηγούνται βάσει της οδηγίας 87/22/ΕΟΚ, των άρθρων 32 και 33 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ, των άρθρων 28 και 29 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, καθώς και των αδειών που χορηγούνται μετά από παραπομπή, όπως προβλέπεται στα άρθρα 36, 37 και 38 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ ή στα άρθρα 32, 33 και 34 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, που οδήγησαν σε πλήρη εναρμόνιση. Οι τροποποιήσεις των όρων άδειας κυκλοφορίας που χορηγήθηκε ύστερα από αμιγώς εθνικές διαδικασίες αποκλείονται από το πεδίο της παρούσας κατευθυντήριας γραμμής.

Η αναφορά στα «οικεία κράτη μέλη», στο πλαίσιο της παρούσας κατευθυντήριας γραμμής, σύμφωνα με το άρθρο 2 παράγραφος 6 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, σημαίνει κάθε κράτος μέλος του οποίου η αρμόδια αρχή έχει χορηγήσει άδεια κυκλοφορίας για τα υπό εξέταση φάρμακα· η αναφορά στα «ενδιαφερόμενα κράτη μέλη» σημαίνει όλα τα οικεία κράτη μέλη εκτός από το κράτος μέλος αναφοράς.

## 2. ΔΙΑΔΙΚΑΣΤΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΚΠΕΡΑΙΩΣΗ ΤΩΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΩΝ

Η διεκπεραίωση των τροποποιήσεων καλύπτει τις ακόλουθες κατηγορίες, όπως ορίζονται στο άρθρο 2 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις:

— Ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΑ

— Ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΒ

— Μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΙ

— Επεκτάσεις

— Επείγοντες περιορισμοί ασφαλείας

Για κάθε προαναφερθείσα κατηγορία, παρέχεται καθοδήγηση όσον αφορά την υποβολή των τροποποιήσεων, την ομαδοποίηση και τη διεκπεραίωση των τροποποιήσεων των όρων της άδειας κυκλοφορίας φαρμάκων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση που παρατίθενται στο άρθρο 1 παράγραφος 1 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 334 της 12.12.2008, σ. 7.

<sup>(2)</sup> ΕΕ C 229 της 22.7.1998, σ. 4.

Για να είναι δυνατός ο βέλτιστος προγραμματισμός, η διάθεση πόρων και ο προσδιορισμός πιθανών διαδικαστικών ζητημάτων (π.χ. διεκπεραίωση αιτήσεων που επικαλύπτονται), οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας καλούνται να ενημερώσουν το κράτος μέλος αναφοράς ή τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (στο εξής «ο Οργανισμός») <sup>(1)</sup> σχετικά με αιτήσεις τροποποίησης που σκοπεύουν να υποβάλουν εντός των επόμενων 6-12 μηνών. Ειδικότερα, συνιστάται στους κατόχους άδειας κυκλοφορίας να ενημερώνουν το κράτος μέλος αναφοράς ή τον Οργανισμό, τουλάχιστον 2 μήνες νωρίτερα, σχετικά με την υποβολή αίτησης για ομαδικές τροποποιήσεις που δεν παρατίθενται στο Παράρτημα III του κανονισμού για τις τροποποιήσεις μαζί με τους λόγους για τους οποίους έγινε ομαδοποίηση.

Το κράτος μέλος αναφοράς ή ο Οργανισμός προσφέρεται να εξετάσει κάθε ζήτημα που ενδέχεται να απασχολεί τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας σχετικά με μία συγκεκριμένη επικείμενη αίτηση τροποποίησης. Εφόσον κρίνεται σκόπιμο, είναι δυνατόν να διοργανωθεί, πριν από την υποβολή των αιτήσεων, συζήτηση με το κράτος μέλος αναφοράς ή τον Οργανισμό προκειμένου να δοθούν περαιτέρω ρυθμιστικές και διαδικαστικές συμβουλές, ειδικότερα όσον αφορά τις επικείμενες αιτήσεις.

Επισημαίνεται ότι όταν μία ομάδα τροποποιήσεων αποτελείται από διαφορετικούς τύπους τροποποιήσεων, πρέπει να υποβάλλεται η ομάδα των τροποποιήσεων, η οποία θα εξετάζεται σύμφωνα με τον «σημαντικότερο» τύπο τροποποιήσεων που περιέχει η ομάδα. Για παράδειγμα, μια ομάδα που αποτελείται από μια επέκταση και από μια μείζονος σημασίας τροποποίηση τύπου II θα εξεταστεί ως αίτηση επέκτασης· μια ομάδα που αποτελείται από ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου IB και τύπου IA θα εξεταστεί ως κοινοποίηση του τύπου IB.

Όπου γίνεται αναφορά, στο πλαίσιο της παρούσας κατευθυντήριας γραμμής, στην υποβολή κοινοποιήσεων ή αιτήσεων τροποποίησης, ο αριθμός των αντιγράφων που πρέπει να υποβάλλεται δημοσιοποιείται για κάθε τύπο διαδικασίας από τον Οργανισμό, όσον αφορά την κεντρική διαδικασία, και από τις ομάδες συντονισμού, που συγκροτήθηκαν βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/82/EK για τα κτηνιατρικά φάρμακα και βάσει του άρθρου 27 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση (στο εξής «η ομάδα συντονισμού»), όσον αφορά την εθνική διαδικασία.

Συνιστάται στους κατόχους άδειας κυκλοφορίας να παρέχουν κάθε πληροφορία σχετική με την εφαρμογή μιας συγκεκριμένης τροποποίησης αμέσως μόλις τους ζητηθεί από την αρμόδια αρχή.

## 2.1. Ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου IA

Στο σημείο αυτό παρέχονται οδηγίες σχετικά με την εφαρμογή των άρθρων 7, 8, 11, 14, 17, 23 και 24 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις όσον αφορά τις ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου IA.

Ο κανονισμός για τις τροποποιήσεις και η «κατευθυντήρια γραμμή της Επιτροπής σχετικά με τα λεπτομερή στοιχεία των διαφόρων

κατηγοριών τροποποιήσεων» (στο εξής, «κατευθυντήρια γραμμή της Επιτροπής για την κατάταξη») παρουσιάζουν έναν κατάλογο αλλαγών που πρέπει να θεωρούνται ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου IA. Τέτοιες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις δεν απαιτούν καμία εκ των προτέρων έγκριση, αλλά πρέπει να κοινοποιούνται από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας μέσα σε 12 μήνες από την εφαρμογή (διαδικασία «εφαρμογή και κοινοποίηση»). Ωστόσο, ορισμένες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου IA απαιτούν άμεση κοινοποίηση μετά την εφαρμογή, ώστε να διασφαλιστεί η συνεχής εποπτεία του φαρμάκου.

Η κατευθυντήρια γραμμή της Επιτροπής για την κατάταξη αποσαφηνίζει τους όρους που πρέπει να πληρούνται ώστε η αλλαγή να ακολουθεί τη διαδικασία κοινοποίησης τύπου IA και προσδιορίζει ποιες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις πρέπει να κοινοποιούνται αμέσως μετά την εφαρμογή.

### 2.1.1. Υποβολή των κοινοποιήσεων τύπου IA

Εντός 12 μηνών ή αμέσως μετά την εφαρμογή ήσσονος σημασίας τροποποίησης τύπου IA, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας πρέπει να υποβάλει κοινοποίηση ταυτόχρονα σε όλα τα οικεία κράτη μέλη ή στον Οργανισμό. Είναι πιθανόν κάθε κάτοχος άδειας κυκλοφορίας να συμπεριλάβει ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου IA που δεν υπόκειται σε άμεση κοινοποίηση στην υποβολή ήσσονος σημασίας τροποποίησης τύπου IA που υπόκειται σε άμεση κοινοποίηση ή με κάθε άλλη τροποποίηση. Πρέπει να πληρούνται οι όροι που προβλέπονται στο άρθρο 7 παράγραφος 2 στοιχείο α) και στο άρθρο 7 παράγραφος 2 στοιχείο β) του κανονισμού για τις τροποποιήσεις.

Η προθεσμία των 12 μηνών για την κοινοποίηση των ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων τύπου IA επιτρέπει να υποβάλλεται επίσης αναφορά για τις εν λόγω τροποποιήσεις, στην περίπτωση που ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει αρκετές ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου IA οι οποίες εφαρμόστηκαν κατά τους προηγούμενους δώδεκα μήνες.

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας μπορεί να ομαδοποιήσει αρκετές ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου IA σε μία ενιαία κοινοποίηση, όπως προβλέπεται στο άρθρο 7 παράγραφος 2 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις. Για το σκοπό αυτό, ο κανονισμός για τις τροποποιήσεις επιτρέπει διάφορες πιθανές λύσεις· ο κάτοχος μπορεί να υποβάλει ομάδα ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων τύπου IA όσον αφορά τους όρους μιας άδειας κυκλοφορίας σε μία ενιαία κοινοποίηση, εφόσον οι τροποποιήσεις αυτές κοινοποιούνται ταυτόχρονα στην ίδια αρμόδια αρχή. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας μπορεί επίσης να ομαδοποιεί αρκετές ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου IA όσον αφορά τους όρους διαφόρων αδειών κυκλοφορίας σε μία ενιαία κοινοποίηση, εφόσον οι τροποποιήσεις αυτές είναι οι ίδιες για όλες τις άδειες κυκλοφορίας και κοινοποιούνται ταυτόχρονα στην ίδια αρμόδια αρχή.

Όταν συνδυάζονται ετήσιες εκθέσεις και ομαδοποιήσεις ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων τύπου IA, είναι δυνατόν η «ετήσια έκθεση» να περιλαμβάνει αρκετές κοινοποιήσεις· ορισμένες από αυτές τις κοινοποιήσεις αφορούν μεμονωμένες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου IA, άλλες αφορούν μια ομάδα ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων τύπου IA στους όρους της άδειας κυκλοφορίας, ενώ άλλες αφορούν μια ομάδα τέτοιων τροποποιήσεων στους όρους διαφόρων αδειών κυκλοφορίας, όπως προβλέπεται στο άρθρο 7 παράγραφος 2 στοιχείο α) του κανονισμού για τις τροποποιήσεις.

<sup>(1)</sup> Όταν γίνεται αναφορά, στο πλαίσιο αυτό, στο «κράτος μέλος αναφοράς», αυτό αφορά τα προϊόντα που έχουν εγκριθεί μέσω της εθνικής διαδικασίας. Όταν γίνεται αναφορά στον Οργανισμό, πρόκειται για τα προϊόντα που έχουν εγκριθεί με την κεντρική διαδικασία.

Όταν δεν πληρούνται οι προϋποθέσεις για ομαδοποίηση, η ετήσια έκθεση θα περιλαμβάνει μία κοινοποίηση για κάθε τροποποίηση που υποβάλλεται.

Η κοινοποίηση πρέπει να περιέχει τα στοιχεία που παρατίθενται στο Παράρτημα IV του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, με την ακόλουθη μορφή σύμφωνα με τους κατάλληλους τίτλους και την αρίθμηση των «κανόνων που διέπουν τα φάρμακα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα», τόμος 2B, με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες [στο εξής μορφότυπο του κοινού τεχνικού εγγράφου της ΕΕ (EU-CTD)] ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες τόμος 6B (κτηνιατρικά φάρμακα όταν δεν είναι διαθέσιμο το μορφότυπο EU-CTD):

- Συνοδευτική επιστολή.
- Το συμπληρωμένο έντυπο ΕΕ της αίτησης τροποποίησης (που δημοσιεύεται στην ανακοίνωση προς τους αιτούντες), συμπεριλαμβανομένων των στοιχείων της(των) αντιστοιχίας(-ων) άδειας(-ών) κυκλοφορίας, καθώς και περιγραφή όλων των τροποποιήσεων που υποβάλλονται μαζί με την ημερομηνία εφαρμογής τους. Στις περιπτώσεις που η τροποποίηση απορρέει από ή συνδέεται με άλλη τροποποίηση, πρέπει να δίνεται περιγραφή της σχέσης μεταξύ των δύο στο κατάλληλο τμήμα της αίτησης.
- Παραπομπή στο τμήμα της κατευθυντήριας γραμμής της Επιτροπής για την κατάταξη, όπου να αναφέρεται ότι πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις και οι απαιτήσεις τεκμηρίωσης, ή παραπομπή στη δημοσιευμένη σύσταση του άρθρου 5, κατά περίπτωση, που χρησιμοποιείται για τη σχετική αίτηση.
- Όλα τα έγγραφα όπως προσδιορίζονται στην κατευθυντήρια γραμμή της Επιτροπής για την κατάταξη.
- Στην περίπτωση που οι τροποποιήσεις επηρεάζουν την περίπτωση των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση ή το φυλλάδιο της συσκευασίας: η αναθεωρημένη περίπτωση των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση ή το φύλλο οδηγιών (στο εξής «πληροφορίες για το προϊόν») με το κατάλληλο μορφότυπο. Όταν ο συνολικός σχεδιασμός και η αναγνωσιμότητα της εξωτερικής και της στοιχειώδους συσκευασίας ή του φύλλου οδηγιών επηρεάζεται από τροποποίηση τύπου ΙΑ, πρέπει να παρέχονται μακέτες ή δείγματα σύμφωνα με το κεφάλαιο 7 του τόμου 2Α ή 6Α της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες ή όπως προκύπτει από τη συζήτηση με το κράτος μέλος αναφοράς ή τον Οργανισμό κατά περίπτωση.

Για τροποποιήσεις στο πλαίσιο της εθνικής διαδικασίας, το κράτος μέλος αναφοράς πρέπει επιπλέον να λάβει τον κατάλογο των ημερομηνιών αποστολής, όπου αναφέρεται ο αριθμός διαδικασίας για την τροποποίηση τύπου ΙΑ, τις ημερομηνίες αποστολής σε κάθε οικείο κράτος μέλος και την επιβεβαίωση ότι έχει καταβληθεί το αντίστοιχο τέλος όπως απαιτείται από τις εθνικές αρμόδιες αρχές.

Για τροποποιήσεις στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας, το αντίστοιχο τέλος για την(τις) ήσσονος σημασίας τροποποίηση(-εις) τύπου ΙΑ, όπως προβλέπεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 297/95 του Συμβουλίου, πρέπει να καταβάλλεται σύμφωνα με τις χρηματοοικονομικές διαδικασίες του Οργανισμού.

Για ομαδοποιημένες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΑ που αφορούν άνω της μίας άδειας κυκλοφορίας του ίδιου κατόχου, σύμφωνα με το άρθρο 7 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, πρέπει να υποβάλλονται κοινή συνοδευτική επιστολή και κοινή αίτηση μαζί με χωριστά δικαιολογητικά και τις αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν (εάν υπάρχουν) για κάθε υπό εξέταση φάρμακο. Αυτό θα επιτρέψει στις αρμόδιες αρχές να ενημερώσουν το φάκελο κάθε άδειας κυκλοφορίας που περιλαμβάνεται στην ομάδα με βάση τις αντίστοιχες τροποποιημένες ή νέες πληροφορίες.

#### 2.1.2. Εξέταση των τροποποιήσεων τύπου ΙΑ για την εθνική διαδικασία

Το κράτος μέλος αναφοράς θα εξετάσει την κοινοποίηση τύπου ΙΑ εντός 30 ημερών από την παραλαβή της.

Πριν από την 30ή ημέρα το κράτος μέλος αναφοράς ενημερώνει τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας και το οικείο κράτος μέλος για την έκβαση της εξέτασής του. Στην περίπτωση που η άδεια κυκλοφορίας απαιτεί τροποποίηση της απόφασης για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, όλα τα οικεία κράτη μέλη ενημερώνουν την άδεια κυκλοφορίας εντός 2 μηνών από την παραλαβή του αποτελέσματος της εξέτασης που αποστέλλει το κράτος μέλος αναφοράς για ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις του τύπου ΙΑ που απαιτούν άμεση κοινοποίηση.

Όταν μία ή περισσότερες τροποποιήσεις ήσσονος σημασίας τύπου ΙΑ υποβάλλονται ως τμήμα μίας κοινοποίησης, το κράτος μέλος αναφοράς ενημερώνει τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας σχετικά με την(τις) τροποποίηση(-εις) που γίνονται δεκτές ή απορρίπτονται μετά την εξέταση. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας παύει αμέσως την εφαρμογή της(των) τροποποίησης(-ων) που απορρίπτεται(-ονται). Ενώ, στην περίπτωση ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων τύπου ΙΑ, η μη προσκόμιση κάθε απαιτούμενης τεκμηρίωσης κατά την αίτηση δεν οδηγεί αναγκαστικά στην άμεση απόρριψη της τροποποίησης, εάν ο αιτών προσκομίσει τα έγγραφα που λείπουν αμέσως μόλις του ζητηθούν από την αρμόδια αρχή, πρέπει να τονιστεί ότι μια ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΑ μπορεί, υπό συγκεκριμένες συνθήκες, να απορριφθεί με αποτέλεσμα ο αιτών να πρέπει να παύσει αμέσως να εφαρμόζει τις τροποποιήσεις που έχουν ήδη πραγματοποιηθεί.

#### 2.1.3. Εξέταση των τροποποιήσεων τύπου ΙΑ για την κεντρική διαδικασία

Ο Οργανισμός θα εξετάσει την κοινοποίηση τύπου ΙΑ εντός 30 ημερών μετά την παραλαβή, χωρίς συμμετοχή του εισηγητή για το υπό εξέταση προϊόν που έχει διοριστεί από την επιτροπή φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο ή την επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων. Ωστόσο, ο Οργανισμός θα υποβάλει στον εισηγητή για ενημέρωση ένα αντίγραφο της κοινοποίησης τύπου ΙΑ:

Πριν από την 30ή ημέρα ο Οργανισμός θα ενημερώσει τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας και την Επιτροπή σχετικά με το αποτέλεσμα της εξέτασης, καθώς και εάν η απόφαση της Επιτροπής για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας πρέπει να τροποποιηθεί. Στην περίπτωση αυτή, η Επιτροπή θα επικαιροποιήσει την άδεια κυκλοφορίας εντός 2 μηνών ή εντός 6 μηνών για ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΑ που απαιτούν άμεση κοινοποίηση.

Όταν άνω της μίας τροποποιήσεις ήσσονος σημασίας τύπου ΙΑ υποβάλλονται ως τμήμα μίας κοινοποίησης, ο Οργανισμός θα ενημερώνει τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας και την Επιτροπή σχετικά με την(τις) τροποποίηση(-εις) που γίνονται δεκτές ή απορρίπτονται μετά την εξέταση. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας παύει αμέσως την εφαρμογή της(των) τροποποίησης(-ων) που απορρίπτεται(-ονται). Ενώ, στην περίπτωση ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων τύπου ΙΑ, η μη προσκόμιση κάθε απαιτούμενης τεκμηρίωσης κατά την αίτηση δεν οδηγεί αναγκαστικά στην άμεση απόρριψη της τροποποίησης εάν ο αιτών προσκομίσει τα έγγραφα που λείπουν αμέσως μόλις του ζητηθούν από τον Οργανισμό, πρέπει να τονιστεί ότι μια ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΑ μπορεί, υπό συγκεκριμένες συνθήκες, να απορριφθεί με αποτέλεσμα ο αιτών να πρέπει να παύσει αμέσως να εφαρμόζει τις τροποποιήσεις που έχουν ήδη πραγματοποιηθεί.

Όταν εγκρίνεται μια ομάδα ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων τύπου ΙΑ στους όρους μιας άδειας κυκλοφορίας, η Επιτροπή επικαιροποιεί την άδεια κυκλοφορίας με μία ενιαία απόφαση που θα καλύπτει όλες τις εγκεκριμένες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΑ.

Όταν εγκρίνεται μια ομάδα ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων τύπου ΙΑ στους όρους περισσότερων αδειών κυκλοφορίας, η Επιτροπή επικαιροποιεί την άδεια κυκλοφορίας με μία απόφαση για κάθε υπό εξέταση άδεια κυκλοφορίας.

## 2.2. Ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΒ

Στο σημείο αυτό παρέχονται οδηγίες σχετικά με την εφαρμογή των άρθρων 7, 9, 11, 15, 17, 23 και 24 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις όσον αφορά τις ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΒ.

Ο κανονισμός για τις τροποποιήσεις και η κατευθυντήρια γραμμή της Επιτροπής για την κατάταξη καθορίζουν ποιες αλλαγές πρέπει να θεωρούνται ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΒ. Οι εν λόγω τροποποιήσεις πρέπει να κοινοποιούνται προτού εφαρμοστούν. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας πρέπει να περιμένει επί 30 ημέρες για να βεβαιωθεί ότι οι αρμόδιες αρχές κρίνουν αποδεκτή την κοινοποίηση προτού θέσει σε εφαρμογή την αλλαγή (διαδικασία «κοινοποίηση, αναμονή και εφαρμογή»).

### 2.2.1. Υποβολή των κοινοποιήσεων τύπου ΙΑ

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας πρέπει να υποβάλλει ταυτόχρονα σε όλα τα οικεία κράτη μέλη ή στον Οργανισμό την κοινοποίηση για ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΒ.

Οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας μπορούν να ομαδοποιούν την υποβολή περισσότερων από μίας ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων τύπου ΙΒ ή να ομαδοποιούν την υποβολή ήσσονος σημασίας τροποποίησης τύπου ΙΒ με άλλες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις για την ίδια άδεια κυκλοφορίας σε μια ενιαία κοινοποίηση, με την προϋπόθεση ότι αντιστοιχεί σε μία από τις περιπτώσεις που παρατίθενται στο Παράρτημα ΙΙΙ του κανονισμού για τις τροποποιήσεις ή όταν αυτό έχει συμφωνηθεί εκ των προτέρων με το κράτος μέλος αναφοράς ή τον Οργανισμό.

Όταν η ίδια ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΒ ή η ίδια ομάδα ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων, όπως αναφέρεται ανωτέρω επηρεάζουν αρκετές άδειες κυκλοφορίας του ίδιου κατόχου, ο κάτοχος των αδειών κυκλοφορίας μπορεί να επιλέξει να υποβάλει

τις τροποποιήσεις αυτές ως μία αίτηση για «συνεργασία» (βλ. τμήμα 3 για τη «συνεργασία»).

Η κοινοποίηση πρέπει να περιέχει τα στοιχεία που απαριθμούνται στο Παράρτημα ΙV του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, με την ακόλουθη μορφή σύμφωνα με τους κατάλληλους τίτλους και την αρίθμηση του μορφότυπου EU-CTD ή σύμφωνα με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B (κτηνιατρικά φάρμακα όταν δεν είναι διαθέσιμο το μορφότυπο EU-CTD):

- Συνοδευτική επιστολή.
- Το συμπληρωμένο έντυπο ΕΕ της αίτησης τροποποίησης (που δημοσιεύεται στη ανακοίνωση προς τους αιτούντες), συμπεριλαμβανομένων των στοιχείων που αφορούν την(τις) υπό εξέταση άδεια(-ες) κυκλοφορίας. Στις περιπτώσεις που η τροποποίηση απορρέει από ή συνδέεται με άλλη τροποποίηση, πρέπει να δίνεται περιγραφή της σχέσης μεταξύ των δύο στο κατάλληλο τμήμα της αίτησης. Στην περίπτωση που θεωρείται ότι η τροποποίηση δεν μπορεί να ταξινομηθεί, πρέπει να παρέχεται λεπτομερής αιτιολόγηση για την υποβολή κοινοποίησης τύπου ΙΒ.
- Αναφορά στο τμήμα της κατευθυντήριας γραμμής της Επιτροπής για την κατάταξη ή αναφορά στη δημοσιευμένη σύσταση του άρθρου 5, κατά περίπτωση που χρησιμοποιείται για τη σχετική αίτηση.
- Τα σχετικά δικαιολογητικά για την υποστήριξη της προτεινόμενης τροποποίησης, συμπεριλαμβανομένων των εγγράφων που προσδιορίζονται στην κατευθυντήρια γραμμή της Επιτροπής για την κατάταξη.
- Για τροποποιήσεις που ζητούνται από την αρμόδια αρχή, οι οποίες απορρέουν από νέα στοιχεία που έχουν υποβληθεί, π.χ. με βάση όρους που ισχύουν κατόπιν της έκδοσης ή στο πλαίσιο υποχρεώσεων φαρμοκοεπαγρύπνησης πρέπει να προσαρτάται στη συνοδευτική επιστολή αντίγραφο του εν λόγω αιτήματος.
- Στην περίπτωση που οι τροποποιήσεις επηρεάζουν την περιληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση ή το φυλλάδιο της συσκευασίας: οι αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν με το κατάλληλο μορφότυπο. Όταν ο συνολικός σχεδιασμός και η αναγνωσιμότητα της εξωτερικής και της στοιχειώδους συσκευασίας ή του φύλλου οδηγιών επηρεάζονται από την ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΒ, πρέπει να παρέχονται μακέτες ή δείγματα, σύμφωνα με το κεφάλαιο 7 του τόμου 2Α ή 6Α της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες ή όπως προκύπτει από τη συζήτηση με το κράτος μέλος αναφοράς ή τον Οργανισμό, κατά περίπτωση.

Για τροποποιήσεις στο πλαίσιο της εθνικής διαδικασίας, το κράτος μέλος αναφοράς πρέπει επιπλέον να λάβει τον κατάλογο των ημερομηνιών αποστολής, όπου αναφέρεται ο αριθμός διαδικασίας για την τροποποίηση τύπου ΙΒ, τις ημερομηνίες αποστολής σε κάθε οικείο κράτος μέλος και την επιβεβαίωση ότι έχει καταβληθεί το αντίστοιχο τέλος όπως απαιτείται από τις εθνικές αρμόδιες αρχές.

Για τροποποιήσεις στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας, το αντίστοιχο τέλος για την(τις) ήσσονος σημασίας τροποποίηση(-εις) τύπου ΙΒ, όπως προβλέπεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 297/95 του Συμβουλίου, πρέπει να καταβάλλεται σύμφωνα με τις χρηματοοικονομικές διαδικασίες του Οργανισμού.

### 2.2.2. Εξέταση των τροποποιήσεων τύπου IB για την εθνική διαδικασία

Αμέσως μετά την παραλαβή της κοινοποίησης τύπου IB, η κοινοποίηση υπόκειται στην εξής επεξεργασία:

Το κράτος μέλος αναφοράς ελέγχει εντός 7 ημερολογιακών ημερών εάν η προτεινόμενη αλλαγή μπορεί να θεωρηθεί ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου IB και εάν η κοινοποίηση είναι σωστή και πλήρης («επικύρωση») πριν από την έναρξη της διαδικασίας αξιολόγησης.

Όταν η προτεινόμενη τροποποίηση δεν θεωρείται ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου IB σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Επιτροπής για την κατάταξη ή δεν ταξινομηθεί ως ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου IB στη σύσταση βάσει του άρθρου 5 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, και το κράτος μέλος αναφοράς πιστεύει ότι η τροποποίηση μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, το κράτος μέλος αναφοράς ενημερώνει αμέσως τα οικεία κράτη μέλη και τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

Εάν τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη δεν διατυπώσουν αντιρρήσεις εντός των επόμενων 7 ημερολογιακών ημερών, θα ζητηθεί από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας να επανεξετάσει και να συμπληρώσει την αίτηση τροποποίησης ούτως ώστε να πληρούνται οι απαιτήσεις για την υποβολή αίτησης για ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου II. Ύστερα από την παραλαβή της έγκυρης αναθεωρημένης αίτησης για τροποποίηση, θα ξεκινήσει η διαδικασία αξιολόγησης τύπου II (βλ. τμήμα 2.3.2).

Εάν τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη προβάλουν αντιρρήσεις στο κράτος μέλος αναφοράς, το τελευταίο λαμβάνει την οριστική απόφαση για την κατάταξη της προτεινόμενης τροποποίησης λαμβάνοντας υπόψη τα σχόλια που έχει λάβει.

Όταν το κράτος μέλος αναφοράς θεωρεί ότι η προτεινόμενη τροποποίηση μπορεί να θεωρηθεί ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου IB, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας θα ενημερωθεί για το αποτέλεσμα της επικύρωσης και για την ημερομηνία έναρξης της διαδικασίας.

Εντός 30 ημερών από την επιβεβαίωση παραλαβής έγκυρης κοινοποίησης, το κράτος μέλος αναφοράς θα κοινοποιήσει στον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας το αποτέλεσμα της διαδικασίας. Εάν το κράτος μέλος αναφοράς δεν αποστείλει στον κάτοχο τη γνωμάτευση του σχετικά με την κοινοποίηση εντός 30 ημερών από την επιβεβαίωση παραλαβής της έγκυρης κοινοποίησης, η κοινοποίηση θεωρείται ότι γίνεται δεκτή.

Στην περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας μπορεί να τροποποιήσει την κοινοποίηση εντός 30 ημερών για να λάβει υπόψη τους λόγους για τους οποίους δεν έγινε δεκτή η τροποποίηση. Αν ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας δεν τροποποιήσει την κοινοποίηση εντός 30 ημερών όπως του ζητηθεί, θεωρείται ότι η τροποποίηση απορρίπτεται από όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

Εντός 30 ημερών από την παραλαβή της τροποποιημένης κοινοποίησης, το κράτος μέλος αναφοράς θα ενημερώσει τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας για την τελική αποδοχή ή απόρριψη (καθώς και για τους λόγους σε περίπτωση αρνητικής απόφασης) της(των) τροποποιή-

ησης(ων). Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη θα ενημερωθούν αναλόγως.

Όταν μία ομάδα τροποποιήσεων ήσσονος σημασίας υποβάλλονται ως τμήμα μίας κοινοποίησης, το κράτος μέλος αναφοράς ενημερώνει τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας και τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη σχετικά με το ποια(ες) τροποποίηση(-εις) του γίνεται(ονται) δεκτή(ές) ή απορρίπτεται(ονται) μετά την εξέταση.

Όταν κρίνεται αναγκαίο, οι αρμόδιες αρχές επικαιροποιούν την άδεια κυκλοφορίας εντός 6 μηνών από την περάτωση της διαδικασίας από το κράτος μέλος αναφοράς. Ωστόσο, οι τροποποιήσεις ήσσονος σημασίας τύπου IB που γίνονται δεκτές μπορούν να εφαρμοστούν χωρίς να αναμένεται η επικαιροποίηση της άδειας κυκλοφορίας.

### 2.2.3. Εξέταση των τροποποιήσεων τύπου IB για την κεντρική διαδικασία

Αμέσως μετά την παραλαβή της κοινοποίησης τύπου IB, ο Οργανισμός θα επεξεργαστεί την κοινοποίηση ως εξής:

Ο Οργανισμός ελέγχει εντός 7 ημερολογιακών ημερών εάν η προτεινόμενη αλλαγή μπορεί να θεωρηθεί ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου IB και εάν η κοινοποίηση είναι σωστή και πλήρης («επικύρωση») πριν από την έναρξη της διαδικασίας αξιολόγησης.

Όταν η προτεινόμενη τροποποίηση δεν θεωρείται ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου IB σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Επιτροπής για την κατάταξη ή δεν ταξινομηθεί ως ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου IB σε σύσταση σύμφωνα με το άρθρο 5 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, και ο Οργανισμός πιστεύει ότι μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας θα ενημερωθεί αναλόγως και θα του ζητηθεί να αναθεωρήσει και αν συμπληρώσει την αίτηση τροποποίησης που έχει υποβάλει ούτως ώστε να πληρούνται οι απαιτήσεις για υποβολή μειζονος σημασίας τροποποίησης τύπου II. Ύστερα από την παραλαβή της έγκυρης αναθεωρημένης αίτησης τροποποίησης, θα ξεκινήσει η διαδικασία αξιολόγησης τύπου II (βλ. τμήμα 2.3.4).

Όταν ο Οργανισμός θεωρεί ότι η προτεινόμενη τροποποίηση μπορεί να θεωρηθεί ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου IB, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας ενημερώνεται για το αποτέλεσμα της επικύρωσης και για την ημερομηνία έναρξης της διαδικασίας.

Ο εισηγητής θα συμμετάσχει στην εξέταση της κοινοποίησης τύπου IB.

Εντός 30 ημερών από την επιβεβαίωση παραλαβής έγκυρης κοινοποίησης, ο Οργανισμός κοινοποιεί στον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας και στην Επιτροπή το αποτέλεσμα της διαδικασίας. Εάν ο Οργανισμός δεν αποστείλει στον κάτοχο την γνωμάτευση του σχετικά με την κοινοποίηση εντός 30 ημερών από την επιβεβαίωση παραλαβής της έγκυρης κοινοποίησης, η κοινοποίηση θεωρείται ότι γίνεται δεκτή.

Στην περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας μπορεί να τροποποιήσει την κοινοποίηση εντός 30 ημερών για να λάβει υπόψη τους λόγους για τους οποίους δεν έγινε δεκτή η τροποποίηση. Εάν ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας δεν τροποποιήσει την κοινοποίηση εντός 30 ημερών όπως του ζητήθηκε, η κοινοποίηση απορρίπτεται.

Εντός 30 ημερών από την παραλαβή της τροποποιημένης κοινοποίησης, ο Οργανισμός ενημερώνει τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας και την Επιτροπή για την τελική αποδοχή ή απόρριψη (καθώς και για τους λόγους σε περίπτωση αρνητικής απόφασης) της(των) τροποποίησης(εων) και εάν η απόφαση της Επιτροπής για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να τροποποιηθεί.

Όταν μια ομάδα ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων υποβάλλονται ως τμήμα μιας κοινοποίησης, ο Οργανισμός ενημερώνει τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας σχετικά με την(τις) τροποποίηση(-εις) που γίνεται δεκτή ή απορρίπτονται μετά την εξέταση.

Όπου κρίνεται αναγκαίο, η Επιτροπή επικαιροποιεί την άδεια κυκλοφορίας εντός 6 μηνών από την παραλαβή της κοινοποίησης του Οργανισμού. Ωστόσο, η(οι) ήσσονος σημασίας τροποποίηση(εις) τύπου IB που εγκρίνονται μπορούν να εφαρμοστούν πριν παρέλθει η περίοδος 6 μηνών εντός της οποίας πρέπει να επικαιροποιηθεί η άδεια κυκλοφορίας και η(οι) συμφωνηθείσα(-ες) αλλαγή(-ές) πρέπει να συμπεριληφθεί(-ούν) στα παραρτήματα κάθε επακόλουθης ρυθμιστικής διαδικασίας.

Όταν εγκρίνεται μια ομάδα ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων στους όρους μιας άδειας κυκλοφορίας, η Επιτροπή επικαιροποιεί την άδεια κυκλοφορίας με μία ενιαία απόφαση που καλύπτει όλες τις εγκεκριμένες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις.

### 2.3. Μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου II

Στο σημείο αυτό παρέχονται οδηγίες σχετικά με την εφαρμογή των άρθρων 7, 10, 11, 13, 16, 17, 23 και 24 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις όσον αφορά τις μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου II.

Ο κανονισμός για τις τροποποιήσεις και η κατευθυντήρια γραμμή της Επιτροπής για την κατάταξη καθορίζουν ποιες μεταβολές πρέπει να θεωρούνται μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου II. Για τις εν λόγω τροποποιήσεις απαιτείται προέγκριση προτού εφαρμοστούν (διαδικασία «προέγκρισης»).

#### 2.3.1. Υποβολή αιτήσεων τύπου II

Όταν γίνεται μείζονος σημασίας τροποποίηση τύπου II, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας πρέπει να υποβάλει αίτηση ταυτόχρονα σε όλα τα οικεία κράτη μέλη ή στον Οργανισμό.

Οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας μπορούν να ομαδοποιήσουν την υποβολή περισσότερων μείζονος σημασίας τροποποιήσεων τύπου II ή να ομαδοποιήσουν την υποβολή μείζονος σημασίας τροποποιήσεων τύπου II με άλλες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις για την ίδια άδεια κυκλοφορίας σε μια ενιαία κοινοποίηση, με την προϋπόθεση ότι ισχύει μία από τις περιπτώσεις που παρατίθενται στο παράρτημα III του κανονισμού για τις τροποποιήσεις ή όταν αυτό έχει συμφωνηθεί εκ των προτέρων με το κράτος μέλος αναφοράς ή τον Οργανισμό.

Όταν η ίδια μείζονος σημασίας τροποποίηση τύπου II ή η ίδια ομάδα τροποποιήσεων όπως αναφέρεται ανωτέρω, αφορά αρκετές άδειες κυκλοφορίας του ίδιου κατόχου, ο κάτοχος των αδειών κυκλοφορίας μπορεί να επιλέξει να υποβάλει τις τροποποιήσεις αυτές ως μία αίτηση για «συνεργασία» (βλ. τμήμα 3 για τη «συνεργασία»).

Η αίτηση πρέπει να περιέχει τα στοιχεία που απαριθμούνται στο Παράρτημα IV του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, με την ακό-

λουθη μορφή, σύμφωνα με τους κατάλληλους τίτλους και την αρίθμηση του μορφότυπου EU-CTD ή σύμφωνα με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B (κτηνιατρικά φάρμακα όταν δεν είναι διαθέσιμο το μορφότυπο EU-CTD):

— Συνοδευτική επιστολή.

— Το συμπληρωμένο έντυπο ΕΕ της αίτησης τροποποίησης (που δημοσιεύεται στη ανακοίνωση προς τους αιτούντες), συμπεριλαμβανομένων των στοιχείων που αφορούν την(τις) υπό εξέταση άδεια(-ες) κυκλοφορίας. Στις περιπτώσεις που η τροποποίηση απορρέει από ή συνδέεται με άλλη τροποποίηση, πρέπει να δίνεται περιγραφή της σχέσης μεταξύ των δύο στο κατάλληλο τμήμα της αίτησης.

— Αναφορά στο τμήμα της κατευθυντήριας γραμμής της Επιτροπής για την κατάταξη ή αναφορά στη δημοσιευμένη σύσταση του άρθρου 5, κατά περίπτωση που χρησιμοποιείται για τη σχετική αίτηση.

— Δικαιολογητικά στοιχεία που αφορούν την(τις) προτεινόμενη(ες) τροποποίηση(σεις).

— Επικαιροποίηση ή συμπλήρωμα των περιλήψεων για την ποιότητα, των μη κλινικών και κλινικών επισκοπήσεων (ή των εκθέσεων εμπειρογνομόνων για κτηνιατρικά φάρμακα), ανάλογα με την περίπτωση. Όταν υποβάλλονται εκθέσεις μη κλινικών ή κλινικών μελετών, ακόμα και αν πρόκειται μόνον για μία, πρέπει να παρατίθεται στην ενότητα 2 η σχετική περιληψη/οι σχετικές περιλήψεις τους.

— Για τροποποιήσεις που ζητούνται από την αρμόδια αρχή λόγω νέων στοιχείων που έχουν υποβληθεί, π.χ. με βάση όρους που ισχύουν κατόπιν της έγκρισης ή στο πλαίσιο υποχρεώσεων φαρμακοεπαγρύπνησης, πρέπει να προσαρτάται στη συνοδευτική επιστολή αντίγραφο του εν λόγω αιτήματος.

— Στην περίπτωση που οι τροποποιήσεις επηρεάζουν την περιληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση ή το φύλλο οδηγιών: τις αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν με το κατάλληλο μορφότυπο. Όταν ο συνολικός σχεδιασμός και η αναγνωσιμότητα της εξωτερικής και της στοιχειώδους συσκευασίας ή του φύλλου οδηγιών επηρεάζεται από τροποποίηση τύπου II, πρέπει να παρέχονται μακέτες ή δείγματα σύμφωνα με το κεφάλαιο 7 του τόμου 2Α ή 6Α της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες ή όπως προκύπτει από τη συζήτηση με το κράτος μέλος αναφοράς ή τον Οργανισμό κατά περίπτωση.

Για τροποποιήσεις στο πλαίσιο της εθνικής διαδικασίας, το κράτος μέλος αναφοράς πρέπει επιπλέον να λάβει τον κατάλογο των ημερομηνιών αποστολής, όπου αναφέρεται ο αριθμός διαδικασίας για την τροποποίηση τύπου II, τις ημερομηνίες αποστολής σε κάθε οικείο κράτος μέλος και την επιβεβαίωση ότι έχει καταβληθεί το αντίστοιχο τέλος όπως απαιτείται από τις εθνικές αρμόδιες αρχές.

Για τροποποιήσεις στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας, το αντίστοιχο τέλος για την(τις) τροποποίηση(-εις) τύπου II, όπως προβλέπεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 297/95 του Συμβουλίου, πρέπει να καταβάλλεται σύμφωνα με τις χρηματοοικονομικές διαδικασίες του Οργανισμού.

### 2.3.2. Εξέταση των τροποποιήσεων τύπου II για την εθνική διαδικασία

Αμέσως μετά την παραλαβή της αίτησης τύπου II, το κράτος μέλος αναφοράς επεξεργάζεται την αίτηση ως εξής:

Εάν η αίτηση υποβληθεί ταυτόχρονα σε όλα τα οικεία κράτη μέλη και περιλαμβάνει τα στοιχεία που περιέχονται στο σημείο 2.3.1, το κράτος μέλος αναφοράς επιβεβαιώνει την παραλαβή της έγκυρης αίτησης για μείζονος σημασίας τροποποίηση τύπου II. Η διαδικασία αρχίζει από την ημερομηνία επιβεβαίωσης της παραλαβής της έγκυρης αίτησης από το κράτος μέλος αναφοράς. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη ενημερώνονται για το χρονοδιάγραμμα κατά την έναρξη της διαδικασίας.

Κατά γενικό κανόνα, για μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου II, εφαρμόζεται χρονοδιάγραμμα αξιολόγησης 60 ημερών. Η περίοδος αυτή μπορεί να μειωθεί από το κράτος μέλος αναφοράς ανάλογα με τον επείγοντα χαρακτήρα της υπόθεσης, ιδιαίτερα για θέματα ασφαλείας, ή μπορεί να παραταθεί από το κράτος μέλος αναφοράς σε 90 ημέρες για τροποποιήσεις που αφορούν μεταβολές ή προσθήκες στη θεραπευτική ένδειξη. Για τροποποιήσεις που αφορούν κτηνιατρικά φάρμακα που παρατίθενται στο μέρος 2 του Παραρτήματος V του κανονισμού για τις τροποποιήσεις εφαρμόζεται χρονοδιάγραμμα 90 ημερών.

Το κράτος μέλος αναφοράς θα εκπονήσει σχέδιο έκθεσης αξιολόγησης σύμφωνα με το κοινοποιηθέν χρονοδιάγραμμα και θα το διαβιβάσει στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη για σχόλια καθώς και στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για ενημέρωση. Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη πρέπει να αποστείλουν στο κράτος μέλος αναφοράς τα σχόλιά τους σχετικά με το σχέδιο αξιολόγησης εντός της προθεσμίας που αναφέρεται στο χρονοδιάγραμμα.

Εντός της περιόδου αξιολόγησης, το κράτος μέλος αναφοράς μπορεί να ζητήσει από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας να παράσχει συμπληρωματικά στοιχεία.

Η διαδικασία αναστέλλεται έως την παραλαβή των συμπληρωματικών στοιχείων. Κατά γενικό κανόνα, η αναστολή διαρκεί 1 μήνα. Για αναστολή μεγαλύτερης διάρκειας ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας πρέπει να αποστείλει αιτιολογημένη αίτηση στο κράτος μέλος αναφοράς προς έγκριση.

Η αξιολόγηση των απαντήσεων μπορεί να διαρκέσει έως και 30 ή 60 ημέρες ανάλογα με την πολυπλοκότητα και τον όγκο των στοιχείων που ζητούνται από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

Η αίτηση για συμπληρωματικά στοιχεία πρέπει να αποστέλλεται στον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας μαζί με ένα χρονοδιάγραμμα όπου θα αναφέρεται η ημερομηνία έως την οποία ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας πρέπει να υποβάλει τα στοιχεία που ζητούνται και, ενδεχομένως, η παράταση της περιόδου αξιολόγησης.

Αφού παραλάβει την απάντηση του αιτούντος, το κράτος μέλος αναφοράς εκπονεί σχέδιο έκθεσης αξιολόγησης σύμφωνα με το κοινοποιηθέν χρονοδιάγραμμα και το διαβιβάζει στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη για σχόλια καθώς και τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας για ενημέρωση. Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη πρέπει να αποστείλουν τα σχόλια τους σχετικά με το σχέδιο αξιολόγησης εντός της προθεσμίας που αναφέρεται στο χρονοδιάγραμμα.

### 2.3.3. Αποτέλεσμα της αξιολόγησης τροποποιήσεων τύπου II για την εθνική διαδικασία

Έως το τέλος της κοινοποιηθείσας περιόδου αξιολόγησης, το κράτος μέλος αναφοράς οριστικοποιεί την έκθεση αξιολόγησης, συμπεριλαμβανομένης της απόφασής του σχετικά με την αίτηση, και τη διαβιβάζει στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος.

Εντός 30 ημερών από την παραλαβή της έκθεσης αξιολόγησης και της απόφασής, τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη αναγνωρίζουν την απόφαση και ενημερώνουν ανάλογα το κράτος μέλος αναφοράς.

Στην περίπτωση που ένα ενδιαφερόμενο κράτος μέλος εντοπίσει, εντός 30 ημερών από την παραλαβή της έκθεσης αξιολόγησης και της απόφασής, έναν δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία ή, στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων, έναν δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για την υγεία του ανθρώπου ή των ζώων ή του περιβάλλοντος, που εμποδίζει την αναγνώριση της απόφασής, το εν λόγω κράτος μέλος ενημερώνει το κράτος μέλος αναφοράς και εκθέτει λεπτομερώς τους λόγους στους οποίους βασίζεται η θέση του.

Το κράτος μέλος αναφοράς παραπέμπει την αίτηση στις συντονιστικές ομάδες για την εφαρμογή του άρθρου 33 παράγραφοι 3, 4 και 5 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ ή του άρθρου 29 παράγραφοι 3, 4 και 5 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ όσον αφορά το αντικείμενο της διαφωνίας και ενημερώνει τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας και τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη αναλόγως.

Όταν μια αίτηση ομαδοποιημένων τροποποιήσεων παραπέμπεται στην ομάδα συντονισμού, αναστέλλεται συνολικά η ομαδοποιημένη αίτηση έως ότου ληφθεί απόφαση, εκτός εάν αποφασίσει διαφορετικά το κράτος μέλος αναφοράς. Ωστόσο, η ομάδα συντονισμού και, ενδεχομένως, η επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση ή η επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων, εξετάζει μόνον την(τις) οικεία(-ες) τροποποίηση(εις), όχι την ομάδα των τροποποιήσεων.

Όπως ισχύει και για τη διαδικασία αρχικής χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, πρέπει να επισημανθεί ότι η προσφυγή του αιτούντα στην ομάδα συντονισμού δεν προβλέπεται στον κανονισμό για τις τροποποιήσεις.

Το κράτος μέλος αναφοράς ενημερώνει τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας για την έγκριση ή απόρριψη της τροποποίησης (καθώς και για τους λόγους στους οποίους οφείλεται το αρνητικό αποτέλεσμα). Όταν περισσότερες της μίας τροποποιήσεις τύπου II ή μία ομαδοποίηση τροποποίησης(-εων) τύπου II με άλλες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις υποβάλλονται ως μία αίτηση, το κράτος μέλος αναφοράς ενημερώνει τον αιτούντα και τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη σχετικά με το ποιες τροποποιήσεις έγιναν δεκτές ή απορριφθηκαν. Ο αιτών μπορεί να αποσύρει μεμονωμένες τροποποιήσεις από την ομαδοποιημένη αίτηση κατά τη διάρκεια της διαδικασίας.

Αφού ανακοινωθεί θετική απόφαση σχετικά με τις τροποποιήσεις με μεταβολές στην περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, στην επισήμανση ή στο φύλλο οδηγιών, ο αιτών υποβάλλει, εντός 7 ημερών, τις μεταφράσεις των κειμένων που περιέχουν τις πληροφορίες για το προϊόν σε όλα τα οικεία κράτη μέλη.

Υστερα από την έγκριση της(των) τροποποίησης(-ων), οι αρμόδιες αρχές των οι ενδιαφερόμενων κρατών μελών τροποποιούν, κατά περίπτωση, την άδεια κυκλοφορίας ώστε να αντανakλά την(τις) τροποποίηση(-εις) εντός 2 μηνών ή εντός 30 ημερών όταν η τροποποίηση οδηγεί σε εξάμηνη επέκταση του συμπληρωματικού πιστοποιητικού προστασίας όπως αναφέρεται στο άρθρο 13 παράγραφοι 1 και 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1768/92 του Συμβουλίου, σύμφωνα με το άρθρο 36 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006.

Η(οι) μείζονος σημασίας τροποποίηση(-εις) τύπου II που γίνεται(-ονται) δεκτή(-ες) μπορούν να εφαρμοστούν 30 ημέρες αφού ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας ενημερωθεί για την αποδοχή της(των) των τροποποιήσεων από το κράτος μέλος αναφοράς, υπό την προϋπόθεση ότι έχουν υποβληθεί στο οικείο κράτος μέλος τα αναγκαία έγγραφα για την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας.

Οι τροποποιήσεις που αφορούν ζητήματα ασφαλείας υλοποιούνται εντός χρονικού πλαισίου που συμφωνείται μεταξύ του κράτους μέλους αναφοράς και του κατόχου της άδειας.

#### 2.3.4. Αξιολόγηση των τροποποιήσεων τύπου II για την κεντρική διαδικασία

Αμέσως μετά την παραλαβή αίτησης τύπου II, ο Οργανισμός επεξεργάζεται την αίτηση ως εξής:

Εάν η αίτηση που υποβάλλεται στον Οργανισμό περιέχει στοιχεία που παρατίθενται στο σημείο 2.3.1, ο Οργανισμός επιβεβαιώνει την παραλαβή της έγκυρης αίτησης για μείζονος σημασίας τροποποίηση τύπου II. Ο Οργανισμός κινεί τη διαδικασία πριν από την ημερομηνία επιβεβαίωσης της παραλαβής έγκυρης αίτησης. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας ενημερώνεται για το χρονοδιάγραμμα κατά την έναρξη της διαδικασίας.

Κατά γενικό κανόνα, για μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου II, εφαρμόζεται χρονοδιάγραμμα αξιολόγησης 60 ημερών. Η περίοδος αυτή μπορεί να μειωθεί από τον Οργανισμό ανάλογα με τον επείγοντα χαρακτήρα της υπόθεσης, ιδιαίτερα για θέματα ασφαλείας, ή μπορεί να παραταθεί από τον Οργανισμό σε 90 ημέρες για μεταβολές ή προσθήκες στη θεραπευτική ένδειξη. Για τροποποιήσεις που αφορούν κτηνιατρικά φάρμακα που παρατίθενται στο μέρος 2 του παραρτήματος V του κανονισμού για τις τροποποιήσεις εφαρμόζεται χρονοδιάγραμμα 90 ημερών.

Εντός της περιόδου αξιολόγησης, η επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση ή η επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων μπορούν να ζητήσουν συμπληρωματικά στοιχεία και να εγκρίνουν χρονοδιάγραμμα που να αναφέρει την ημερομηνία πριν από την οποία ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας πρέπει να υποβάλει τα στοιχεία που ζητούνται και, ενδεχομένως, την παράταση της περιόδου αξιολόγησης.

Η διαδικασία αναστέλλεται έως την παραλαβή των συμπληρωματικών στοιχείων. Κατά γενικό κανόνα, η αναστολή διαρκεί ένα μήνα. Για αναστολή μεγαλύτερη του ενός μήνα, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας πρέπει να αποστείλει αιτιολογημένο αίτημα στον Οργανισμό προς έγκριση από την αντίστοιχη επιτροπή.

Για κάθε μεταγενέστερο αίτημα παροχής συμπληρωματικών πληροφοριών, εφαρμόζεται κατά κανόνα επιπλέον διαδικαστική αναστολή διάρκειας έως και ενός μηνός. Είναι δυνατόν να εφαρμοστεί μέγιστη παράταση δύο μηνών εάν αυτό αιτιολογείται.

Η αξιολόγηση των απαντήσεων από τις επιτροπές μπορεί να διαρκέσει έως και 30 ή 60 ημέρες ανάλογα με την πολυπλοκότητα και

τον όγκο των στοιχείων που ζητούνται από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

Το αίτημα για συμπληρωματικά στοιχεία ή το αίτημα για παρακολούθηση της υπόθεσης πρέπει να αποστέλλεται στον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας μαζί με ένα χρονοδιάγραμμα όπου θα αναφέρεται η ημερομηνία έως την οποία ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας πρέπει να υποβάλει τα στοιχεία που ζητούνται και, ενδεχομένως, η παράταση της περιόδου αξιολόγησης.

Είναι δυνατόν να δοθεί προφορική εξήγηση στην επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση ή στην επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων, κατόπιν αιτήματος της επιτροπής ή του κατόχου άδειας κυκλοφορίας, εφόσον κρίνεται σκόπιμο.

#### 2.3.5. Αποτέλεσμα της αξιολόγησης τροποποιήσεων τύπου II για την κεντρική διαδικασία

Αμέσως μετά την έκδοση γνωμάτευσης από την επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση ή την επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων, ο Οργανισμός ενημερώνει τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας και την Επιτροπή εντός 15 ημερών σχετικά με το εάν η γνωμάτευση είναι θετική ή αρνητική (καθώς και σχετικά με τους λόγους στους οποίους οφείλεται το αρνητικό αποτέλεσμα), καθώς και εάν απαιτείται να τροποποιηθεί η απόφαση της Επιτροπής για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Εάν περισσότερες της μίας τροποποιήσεις τύπου II ή μια ομάδα αποτελούμενη από τροποποίηση(-ες) τύπου II και άλλες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις υποβάλλονται ως μία αίτηση, ο Οργανισμός εκδίδει γνωμάτευση που αντανakλά το τελικό αποτέλεσμα της διαδικασίας. Στην εν λόγω γνωμάτευση παρατίθεται επίσης όλες οι τροποποιήσεις που δεν έγιναν δεκτές. Ο αιτών μπορεί να αποσύρει μεμονωμένες τροποποιήσεις από την ομαδοποιημένη αίτηση κατά τη διάρκεια της διαδικασίας.

Η διαδικασία επανεξέτασης που καθορίζεται στο άρθρο 9 παράγραφος 2 και στο άρθρο 34 παράγραφος 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 εφαρμόζεται επίσης στις γνωματεύσεις που εγκρίνονται όσον αφορά τις αιτήσεις για μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου II.

Αμέσως μετά την παραλαβή της τελικής γνωμάτευσης, η Επιτροπή τροποποιεί, κατά περίπτωση, την άδεια κυκλοφορίας ώστε να αντανakλάται(-ώνται) η(οι) τροποποίηση(-εις) εντός 2 μηνών ή εντός 30 ημερών όταν η τροποποίηση οδηγεί σε εξάμηνη επέκταση του συμπληρωματικού πιστοποιητικού προστασίας.

Όταν εγκρίνεται μια ομάδα τροποποιήσεων των όρων μιας άδειας κυκλοφορίας που υποβάλλεται στο πλαίσιο μίας κοινοποίησης, η Επιτροπή επικαιροποιεί την άδεια κυκλοφορίας με μία ενιαία απόφαση που καλύπτει όλες τις εγκεκριμένες τροποποιήσεις.

Η(οι) εγκεκριμένη(-ες) μείζονος σημασίας τροποποίηση(-εις) τύπου II μπορεί(-ούν) να υλοποιηθεί(-ούν) μόνον αφού η Επιτροπή τροποποιήσει την απόφαση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας και ενημερώσει σχετικά τον κάτοχο. Όταν δεν απαιτείται καμία τροποποίηση της απόφασης για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας ύστερα από την έγκριση μείζονος σημασίας τροποποίησης τύπου II, η εγκεκριμένη τροποποίηση μπορεί να εφαρμοστεί μόνον αφού ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας ενημερωθεί σχετικά από την Επιτροπή.

Οι τροποποιήσεις που αφορούν ζητήματα ασφαλείας εφαρμόζονται εντός χρονικού πλαισίου που συμφωνείται μεταξύ της Επιτροπής και του κατόχου.

## 2.4. Επεκτάσεις

Στο Παράρτημα I του κανονισμού για τις τροποποιήσεις περιέχεται κατάλογος των μεταβολών που θεωρούνται επεκτάσεις. Όπως καθορίζεται στο άρθρο 19 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, αυτές οι αιτήσεις αξιολογούνται σύμφωνα με την ίδια διαδικασία που ισχύει για τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας στην οποία αναφέρεται. Η επέκταση είτε λαμβάνει νέα άδεια κυκλοφορίας είτε συμπεριλαμβάνεται στην αρχική άδεια κυκλοφορίας την οποία αφορά.

### 2.4.1. Υποβολή αιτήσεων για επέκταση

Οι αιτήσεις για επέκταση πρέπει να υποβάλλονται σε όλα τα οικεία κράτη μέλη ή στον Οργανισμό.

Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας μπορούν να επιλέγουν να ομαδοποιήσουν σε μία αίτηση την υποβολή μίας ή περισσότερων επεκτάσεων με μία ή περισσότερες άλλες τροποποιήσεις για το ίδιο φάρμακο, υπό την προϋπόθεση ότι θα ισχύει μία από τις περιπτώσεις που παρατίθενται στο Παράρτημα III του κανονισμού για τις τροποποιήσεις ή όταν αυτό αποτελεί αντικείμενο συμφωνίας με το κράτος μέλος αναφοράς ή τον Οργανισμό. Ωστόσο, ο κανονισμός για τις τροποποιήσεις δεν προβλέπει συνεργασία όσον αφορά τις αιτήσεις για επέκταση.

Η κοινοποίηση πρέπει να υποβάλλεται με την ακόλουθη μορφή, σύμφωνα με τους κατάλληλους τίτλους και την αριθμηση του μορφότυπου EU-CTD ή σύμφωνα με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B (κτηνιατρικά φάρμακα όταν δεν είναι διαθέσιμο το μορφότυπο EU-CTD):

- Συνοδευτική επιστολή.
- Το συμπληρωμένο έντυπο ΕΕ της αίτησης (που δημοσιεύεται στην ανακοίνωση προς τους αιτούντες).
- Δικαιολογητικά στοιχεία που αφορούν την προτεινόμενη επέκταση. Στο προσάρτημα IV του κεφαλαίου 1 του τόμου 2Α ή 6Α της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες παρέχονται κατευθυντήριες γραμμές για τις κατάλληλες συμπληρωματικές μελέτες που απαιτούνται για τις αιτήσεις επέκτασης.
- Πρέπει να προσκομίζεται πλήρως συμπληρωμένη η ενότητα 1 (μέρος 1 για τα κτηνιατρικά φάρμακα) με αιτιολόγηση στην περίπτωση που δεν παρέχονται στοιχεία ή έγγραφα που περιλαμβάνονται στα αντίστοιχα τμήματα της ενότητας 1 ή του μέρους 1.
- Επικαιροποίηση ή συμπλήρωμα των περιλήψεων για την ποιότητα, των μη κλινικών και κλινικών επισκοπήσεων (ή των εκθέσεων εμπειρογνομόνων για κτηνιατρικά φάρμακα), ανάλογα με την περίπτωση. Όταν υποβάλλονται εκθέσεις μη κλινικών ή κλινικών μελετών, ακόμα και αν πρόκειται μόνον για μία, πρέπει να παρατίθεται στην ενότητα 2 η σχετική περιληψή τους/οι σχετικές περιλήψεις τους.
- Στην περίπτωση που η επέκταση επηρεάζει την περιληψή των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση ή το φύλλο οδηγιών: τις αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν με το κατάλληλο μορφότυπο.

Για αιτήσεις επέκτασης στο πλαίσιο της εθνικής διαδικασίας, το κράτος μέλος αναφοράς πρέπει επιπλέον να λάβει τον κατάλογο των ημερομηνιών αποστολής, όπου αναφέρεται ο αριθμός διαδικασίας, τις ημερομηνίες αποστολής σε κάθε οικείο κράτος μέλος και την επιβεβαίωση ότι έχει καταβληθεί το αντίστοιχο τέλος όπως απαιτείται από τις εθνικές αρμόδιες αρχές.

Για τροποποιήσεις στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας, το αντίστοιχο τέλος για την(τις) επέκταση(-εις), όπως προβλέπεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 297/95 του Συμβουλίου, πρέπει να καταβάλλεται σύμφωνα με τις χρηματοοικονομικές διαδικασίες του Οργανισμού.

### 2.4.2. Αξιολόγηση της επέκτασης για την εθνική διαδικασία

Αμέσως μετά την παραλαβή της, η αίτηση επέκτασης υποβάλλεται στην ίδια διαδικασία όπως και η αίτηση αρχικής άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με την οδηγία 2001/82/ΕΚ ή την οδηγία 2001/83/ΕΚ και το κεφάλαιο 2 της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες- τόμος 2Α ή 6Α.

### 2.4.3. Αξιολόγηση της επέκτασης για την κεντρική διαδικασία

Αμέσως μετά την παραλαβή της αίτησης επέκτασης, ο Οργανισμός υποβάλλει την αίτηση στην ίδια διαδικασία με αυτή που προβλέπεται για τις αιτήσεις για αρχική άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

## 2.5. Εμβόλια κατά της γρίπης που προσβάλλει τον άνθρωπο

Στο σημείο αυτό παρέχονται κατευθυντήριες γραμμές για την εφαρμογή των άρθρων 12 και 18 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις όσον αφορά την ετήσια επικαιροποίηση των αιτήσεων για εμβόλια κατά της γρίπης που προσβάλλει τον άνθρωπο.

Εξαιτίας των ιδιαιτεροτήτων που είναι εγγενείς στην παρασκευή εμβολίων κατά της γρίπης που προσβάλλει τον άνθρωπο, εφαρμόζεται μια ειδική «ταχεία» διαδικασία τροποποίησης για την ετήσια μεταβολή της δραστικής ουσίας για το σκοπό της ετήσιας επικαιροποίησης του εμβολίου κατά της γρίπης που προσβάλλει τον άνθρωπο, ούτως ώστε να υλοποιηθεί η σύσταση της ΕΕ όσον αφορά τη σύνθεση του εμβολίου με στελέχη του ιού της γρίπης που προσβάλλει τον άνθρωπο για το επόμενο έτος.

Οποιαδήποτε άλλη τροποποίηση στα εμβόλια κατά της γρίπης που προσβάλλει τον άνθρωπο εκτός από την εισαγωγή της ετήσιας επικαιροποίησης ακολουθεί τις διαδικασίες τροποποίησης που προβλέπονται σε άλλα τμήματα της παρούσας κατευθυντήριας γραμμής. Ωστόσο, είναι δυνατό οι τροποποιήσεις αυτές να εξετάζονται στο πλαίσιο ειδικής επείγουσας διαδικασίας, εφόσον απαιτείται, σε κατάσταση πανδημίας, όπως προβλέπεται στο άρθρο 21 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις.

Η «ταχεία» διαδικασία αποτελείται από δυο στάδια. Το πρώτο αφορά την αξιολόγηση των διοικητικών στοιχείων και των στοιχείων ποιότητας που παρατίθενται στο παράρτημα IV (περιληψή των χαρακτηριστικών του προϊόντος, επισήμανση και φύλλο οδηγιών, καθώς και τη χημική, φαρμακευτική και βιολογική τεκμηρίωση). Το δεύτερο στάδιο αφορά την αξιολόγηση των κλινικών στοιχείων και των στοιχείων που συνδέονται με τη σταθερότητα του φαρμάκου.

Συνιστάται στους κατόχους άδειας κυκλοφορίας να συζητούν σχετικά με τις αιτήσεις ετήσιας επικαιροποίησης εκ των προτέρων με το κράτος μέλος αναφοράς ή τον Οργανισμό.

### 2.5.1. Υποβολή τροποποιήσεων για την ετήσια επικαιροποίηση των αιτήσεων για τα εμβόλια της ανθρώπινης γρίπης

Οι τροποποιήσεις που αφορούν τις μεταβολές της δραστικής ουσίας για την ετήσια επικαιροποίηση των αιτήσεων για τα εμβόλια της ανθρώπινης γρίπης πρέπει να υποβάλλονται στο κράτος μέλος αναφοράς και σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη ή στον Οργανισμό.

Η αίτηση πρέπει να υποβάλλεται με την ακόλουθη μορφή, σύμφωνα με τους κατάλληλους τίτλους και την αρίθμηση του εντύπου EU-CTD:

- Συνοδευτική επιστολή.
- Το συμπληρωμένο έντυπο ΕΕ της αίτησης (που δημοσιεύεται στην ανακοίνωση προς τους αιτούντες)
- Επικαιροποίηση ή συμπλήρωμα των περιλήψεων για την ποιότητα και των μη κλινικών και των κλινικών επισκοπήσεων, ανάλογα με την περίπτωση. Όταν υποβάλλονται εκδόσεις μη κλινικών ή κλινικών μελετών, ακόμα και αν πρόκειται μόνον για μία, πρέπει να παρατίθεται στην ενότητα 2 η σχετική περίληψη/οι σχετικές περιλήψεις τους. Χημικά, φαρμακευτικά και βιολογικά υποστηρικτικά στοιχεία που αφορούν την προτεινόμενη τροποποίηση:

Αναθεωρημένη χημικο-φαρμακευτικο-βιολογική έκθεση εμπειρογνομόνων ή προσθήκη στην τρέχουσα έκθεση εμπειρογνομόνων. Επιπλέον, απαιτούνται τα ακόλουθα στοιχεία:

η σύνθεση του φαρμάκου

ο(οι) τύπος(οι) της κλινικής δοκιμής: πραγματικός τύπος (στελέχη νέας εποχής)

τύπος παρασκευής: πραγματικός τύπος

αντίγραφο των εγκεκριμένων προδιαγραφών με τη μορφή πίνακα.

Διεργασία παρασκευής:

- παρτίδες καλλιέργειας: Ιστορικό:
  - αριθμός διαβάσεων
  - χαρακτηρισμός αιμοσυγκολλητίνης και νευραμινιδάσης
  - αναλυτικά πρωτόκολλα (συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων των δοκιμών για τις παρτίδες καλλιέργειας).
- Μονοδύναμες παρτίδες:
  - διεργασία παρασκευής
  - μεταβολές που αφορούν συγκεκριμένα στελέχη
  - επικύρωση κρίσιμων σταδίων παρασκευής (νέο στέλεχος)
    - 1) αδρανοποίηση
    - 2) αποτελεσματικότητα της διαίρεσης του ιού

Ειδική δοκιμή ελέγχου της ποιότητας: Επικύρωση της δοκιμής SRD για νέα στελέχη.

Αποτελέσματα ανάλυσης παρτίδας (μονοδύναμες παρτίδες): Αποτελέσματα των τριών πρώτων μονοδύναμων παρτίδων από κάθε λειτουργική παρτίδα καλλιέργειας νέων στελεχών (συμπεριλαμβανομένης της δοκιμής για νευραμινιδάση).

Αντίγραφο των εγκεκριμένων προδιαγραφών και των αναλυτικών μεθόδων για δοκιμές ρουτίνας με τη μορφή πίνακα.

Δοκιμές σταθερότητας των δραστικών ουσιών: αποτελέσματα των μονοδύναμων παρτίδων στις περιπτώσεις που χρησιμοποιούνται για περισσότερο από ένα έτος.

Δοκιμές σταθερότητας του τελικού προϊόντος: αποτελέσματα από το προηγούμενο εμβόλιο.

Δέσμευση για την υποβολή των στοιχείων σταθερότητας του νέου εμβολίου σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές.

Πρωτόκολλο ετήσιας δοκιμής σταθερότητας. Κλινικά στοιχεία που υποστηρίζουν τα στοιχεία που αφορούν την προτεινόμενη τροποποίηση:

Αναθεωρημένη κλινικο-φαρμακολογική έκθεση εμπειρογνομόνων ή προσθήκη στην τρέχουσα έκθεση εμπειρογνομόνων.

Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών για το νέο εμβόλιο πρέπει να υποβάλλονται ως συνοπτική τελική έκθεση που να περιλαμβάνει τα εξής:

- αδρά δεδομένα
- τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού δοκιμής (δημογραφικά στοιχεία, συννοσηρότητα, ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή)
- τυποποιημένους πίνακες όσον αφορά την ανοσογονικότητα και την ικανότητα πρόκλησης ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

Πρέπει να διευκρινίζεται ο τύπος της ορολογικής δοκιμής που χρησιμοποιείται.

Οι αιτούντες καλούνται να συμπεριλάβουν στη δέση των κλινικών στοιχείων τις ακόλουθες ΕΠΕΑ (επικαιροποιημένες περιοδικές εκδόσεις για την ασφάλεια):

- ΕΠΕΑ για το χρονικό διάστημα από την 1η Σεπτεμβρίου έως την 30ή Απριλίου της προηγούμενης περιόδου.
- ΕΠΕΑ για το χρονικό διάστημα από την 1η Μαΐου έως την 31η Αυγούστου της προτελευταίας περιόδου.
- Τις αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν με το κατάλληλο μορφότυπο.

Για την ετήσια επικαιροποίηση των αιτήσεων για τα εμβόλια της ανθρώπινης γρίπης στην εθνική διαδικασία, το κράτος μέλος αναφοράς πρέπει επιπλέον να λάβει τον κατάλογο των ημερομηνιών αποστολής, όπου αναφέρεται ο αριθμός διαδικασίας, τις ημερομηνίες αποστολής των αιτήσεων σε κάθε οικείο κράτος μέλος και την επιβεβαίωση ότι έχει καταβληθεί το αντίστοιχο τέλος όπως απαιτείται από τις εθνικές αρμόδιες αρχές.

Για την ετήσια επικαιροποίηση των αιτήσεων για τα εμβόλια της ανθρώπινης γρίπης στην κεντρική διαδικασία, το αντίστοιχο τέλος για την τροποποίηση, όπως προβλέπεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 297/95 του Συμβουλίου, πρέπει να καταβάλλεται σύμφωνα με τις χρηματοοικονομικές διαδικασίες του Οργανισμού.

#### 2.5.2. Αξιολόγηση των τροποποιήσεων για την εθνική διαδικασία

Αμέσως μετά την παραλαβή της αίτησης για ετήσια τροποποίηση εμβολίων κατά της γρίπης που προσβάλλει τον άνθρωπο, το κράτος μέλος αναφοράς επεξεργάζεται την αίτηση ως εξής:

Το κράτος μέλος αναφοράς επιβεβαιώνει, εντός 7 ημερών, την παραλαβή έγκυρης αίτησης για ετήσια τροποποίηση του εμβολίου της ανθρώπινης γρίπης και ενημερώνει τον κάτοχο και τα οικεία κράτη μέλη για την έναρξη της διαδικασίας.

Εντός 15 ημερών, το αργότερο, από την έναρξη της διαδικασίας, το κράτος μέλος αναφοράς αποστέλλει στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη προκαταρκτική έκθεση αξιολόγησης για τα διοικητικά στοιχεία και την τεκμηρίωση της ποιότητας. Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη αποστέλλουν τα σχόλιά τους σχετικά με την προκαταρκτική αξιολόγηση εντός 6 ημερών.

Εντός της περιόδου αξιολόγησης, το κράτος μέλος αναφοράς μπορεί να αποστείλει στον κάτοχο αίτημα για συμπληρωματικές πληροφορίες και να ενημερώσει ανάλογα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη. Το έγγραφο με τις απαντήσεις πρέπει να αποσταλεί εντός 7 ημερών, το αργότερο. Η διαδικασία, ωστόσο, δεν αναστέλλεται.

Το κράτος μέλος αναφοράς εκπονεί την τελική έκθεση αξιολόγησης, συμπεριλαμβανομένης της απόφασής του για τα διοικητικά στοιχεία και το τμήμα που αφορά την ποιότητα, εντός 30 ημερών από την έναρξη της διαδικασίας.

Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη αναγνωρίζουν την απόφαση σχετικά με τα διοικητικά στοιχεία και τα στοιχεία ποιότητας εντός 12 ημερών και ενημερώνουν ανάλογα το κράτος μέλος αναφοράς. Το κράτος μέλος αναφοράς ενημερώνει τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας για το αποτέλεσμα.

Σύμφωνα με την απόφαση για τα διοικητικά στοιχεία και τα στοιχεία ποιότητας, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας, όταν ζητηθεί από το κράτος μέλος αναφοράς, έχει στη διάθεσή του 12 ημέρες για να υποβάλει κλινική τεκμηρίωση και στοιχεία σχετικά με τη σταθερότητα του φαρμάκου σε όλα τα οικεία κράτη μέλη.

Το κράτος μέλος αναφοράς διανέμει την έκθεση αξιολόγησης της κλινικής τεκμηρίωσης με την τελική του απόφαση στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη εντός 7 ημερών από την παραλαβή των κλινικών στοιχείων.

Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη αναγνωρίζουν την εν λόγω τελική απόφαση και εγκρίνουν απόφαση σύμφωνα με την τελική απόφαση εντός των ακόλουθων 7 ημερών.

### 2.5.3. Αξιολόγηση των τροποποιήσεων στην κεντρική διαδικασία

Αμέσως μετά την παραλαβή της αίτησης για ετήσια τροποποίηση εμβολίων της ανθρώπινης γρίπης, ο Οργανισμός επεξεργάζεται την αίτηση ως εξής:

Ο Οργανισμός επιβεβαιώνει, εντός 7 ημερών, την παραλαβή έγκυρης αίτησης για ετήσια τροποποίηση του εμβολίου της ανθρώπινης γρίπης και ενημερώνει τον κάτοχο για την έναρξη της διαδικασίας.

Η επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση έχει στη διάθεσή της 45 ημέρες από την έναρξη της διαδικασίας για να εκδώσει την αρχική της γνωμάτευση σχετικά με την τεκμηρίωση της ποιότητας που έχει υποβληθεί.

Την 30ή ημέρα προβλέπεται να εκδοθεί γνωμάτευση της επιτροπής φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση ή να διατυπωθεί αίτημα για

συμπληρωματικές πληροφορίες. Σε περίπτωση που η επιτροπή ζητήσει συμπληρωματικές πληροφορίες, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας δίνει τις απαντήσεις εντός 3 ημερών και πριν από την 45η ημέρα η επιτροπή εκδίδει τη γνωμάτευση της σχετικά με την τεκμηρίωση όσον αφορά την ποιότητα. Η γνωμάτευση αυτή διαβιβάζεται στην Επιτροπή η οποία, κατά περίπτωση και με βάση την εν λόγω γνωμάτευση, εκδίδει απόφαση για την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας και ενημερώνει σχετικά τον κάτοχο.

Ύστερα από τη γνωμοδότηση σχετικά με τα στοιχεία ποιότητας, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας, εάν του ζητηθεί από τον Οργανισμό, υποβάλλει την κλινική τεκμηρίωση και τα στοιχεία σχετικά με τη σταθερότητα του φαρμάκου στον Οργανισμό το αργότερο πριν από την 57η ημέρα. Η επιτροπή, αμέσως μετά την παραλαβή των στοιχείων, έχει στη διάθεσή της 10 ημέρες για να εκδώσει τελική γνωμάτευση, η οποία διαβιβάζεται στον Οργανισμό από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή και στον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας εντός, το αργότερο, 3 ημερών.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή, κατά περίπτωση και με βάση την τελική γνωμάτευση της επιτροπής, τροποποιεί την απόφαση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας και επικαιροποιεί το κοινοτικό μητρώο φαρμάκων.

### 2.6. Επείγοντες περιορισμοί ασφαλείας

Στο άρθρο 22 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις προβλέπεται ότι, στην περίπτωση που υπάρχει κίνδυνος για τη δημόσια υγεία από φάρμακα για ανθρώπινη χρήση ή στην περίπτωση που υπάρχει κίνδυνος για την υγεία του ανθρώπου ή των ζώων ή για το περιβάλλον από κτηνιατρικά φάρμακα, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας μπορεί να λαμβάνει «επείγοντες περιορισμούς ασφαλείας».

Οι επείγοντες περιορισμοί ασφαλείας αφορούν τις ενδιάμεσες μεταβολές στις πληροφορίες για το προϊόν λόγω φαρμακοεπαγρύπνησης, προκλινικής ασφαλείας ή σήματος σχετικά με την ποιότητα, που δημιουργούν σοβαρές ανησυχίες που ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας θεωρεί ότι μπορούν να συνιστούν κίνδυνο για την υγεία του ανθρώπου ή των ζώων ή για το περιβάλλον και οι οποίες πρέπει, επομένως, να ανακοινωθούν αμέσως σε όσους συνταγογραφούν τα φάρμακα και στους χρήστες: η νέα αυτή πληροφορία επηρεάζει την ασφαλή χρήση του φαρμάκου, ειδικότερα όσον αφορά ένα ή περισσότερα στοιχεία της περιλήψης των χαρακτηριστικών που προΐοντος: τις θεραπευτικές ενδείξεις, τη δοσολογία, τις αντενδείξεις, τις προειδοποιήσεις, το σκοπούμενο είδος και τις περιόδους αναιμότητας. Αυτές οι επείγουσες μεταβολές θα ενσωματωθούν στη συνέχεια, με την αντίστοιχη τροποποίηση, στην άδεια κυκλοφορίας.

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας πρέπει να κοινοποιήσει άμεσα σε όλα τα οικεία κράτη μέλη, ή στον Οργανισμό και την Επιτροπή, τους περιορισμούς που πρόκειται να εφαρμοστούν.

Εάν δεν διατυπωθούν αντιρρήσεις από την αρμόδια αρχή ή την Επιτροπή εντός 24 ωρών από την παραλαβή των πληροφοριών αυτών, θεωρείται ότι οι επείγοντες περιορισμοί ασφαλείας γίνονται δεκτοί. Πρέπει να εφαρμοστούν εντός της προθεσμίας που συμφωνείται μεταξύ της Επιτροπής ή του κράτους μέλους αναφοράς και του κατόχου.

Οι εν λόγω επείγοντες περιορισμοί ασφάλειας είναι επίσης δυνατόν να εφαρμόζονται από την Επιτροπή (για φάρμακα που εγκρίνονται σε κεντρικό επίπεδο) ή από τις εθνικές αρμόδιες αρχές (για φάρμακα που εγκρίνονται σε εθνικό επίπεδο), εάν υπάρχει ενδεχόμενο κινδύνου για τη δημόσια υγεία στην περίπτωση φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση ή εάν υπάρχει ενδεχόμενο κινδύνου για την υγεία των ανθρώπων ή των ζώων στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων.

Η αντίστοιχη αίτηση τροποποίησης που αντανακλά τους επείγοντες περιορισμούς ασφάλειας (είτε αυτοί ζητούνται από τον κάτοχο είτε επιβάλλονται από την Επιτροπή ή τις εθνικές αρμόδιες αρχές) πρέπει να υποβάλλεται το συντομότερο δυνατόν εντός 15 ημερών από την έναρξη των επειγόντων περιορισμών ασφάλειας.

### 3. ΔΙΑΔΙΚΑΣΤΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΟΣΩΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ

Το άρθρο 20 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις προβλέπει τη δυνατότητα του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας να υποβάλει σε μία αίτηση την ίδια τροποποίηση τύπου IB, την ίδια τροποποίηση τύπου II ή την ίδια ομάδα τροποποιήσεων που αντιστοιχούν σε μία από τις περιπτώσεις που παρατίθενται στο Παράρτημα III του κανονισμού ή έχουν συμφωνηθεί με το κράτος μέλος αναφοράς ή τον Οργανισμό· η αίτηση αυτή δεν περιέχει καμία επέκταση που επηρεάζει περισσότερες της μίας άδειες κυκλοφορίες από τον ίδιο κάτοχο.

Για να αποφευχθεί η αλληλοεπικάλυψη εργασιών κατά την αξιολόγηση των τροποποιήσεων, θα πρέπει να εφαρμοστεί μια διαδικασία συνεργασίας, στο πλαίσιο της οποίας μία αρχή (η «αρχή αναφοράς»), η οποία θα επιλέγεται μεταξύ των αρμόδιων αρχών των κρατών μελών και του Οργανισμού, εξετάζει την τροποποίηση εξ ονόματος των υπόλοιπων ενδιαφερόμενων αρχών.

Στις περιπτώσεις που έχει εγκριθεί τουλάχιστον μία από τις υπό εξέταση άδειες κυκλοφορίας μέσω της κεντρικής διαδικασίας, η αρχή αναφοράς θα είναι ο Οργανισμός (τμήμα 3.4). Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις, η εθνική αρμόδια αρχή, την οποία επιλέγει η ομάδα συντονισμού, λαμβάνοντας υπόψη τη σύσταση του κατόχου, θα λειτουργεί ως αρχή αναφοράς (τμήμα 3.2).

Για να διευκολυνθεί ο σχεδιασμός της διαδικασίας, οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας ενθαρρύνονται να ενημερώνουν τον Οργανισμό ή την ομάδα συντονισμού και την προτεινόμενη αρχή αναφοράς τουλάχιστον 3 μήνες πριν από την υποβολή τροποποίησης ή ομάδας τροποποιήσεων που υπόκεινται στη διαδικασία συνεργασίας.

Προκειμένου να είναι επωφελής η διαδικασία συνεργασίας, αναμένεται ότι η(οι) ίδια(ες) μεταβολή(ες) θα εφαρμόζεται σε διαφορετικά υπό εξέταση φάρμακα, για τα οποία δεν υπάρχει ή υπάρχει περιορισμένη ανάγκη για αξιολόγηση του δυναμικού αντικτύπου για τα συγκεκριμένα φάρμακα. Συνεπώς, όταν για την(τις) ίδια(ες) μεταβολή(ες) διαφορετικών αδειών κυκλοφορίας απαιτείται η υποβολή χωριστών συνόλων δικαιολογητικών στοιχείων για κάθε υπό εξέταση φάρμακο και χωριστή αξιολόγηση για κάθε συγκεκριμένο φάρμακο, οι μεταβολές αυτές δεν επωφελούνται από τη διαδικασία συνεργασίας.

### 3.1. Υποβολή αίτησης τροποποίησης(-ων) στο πλαίσιο της διαδικασίας συνεργασίας

Μια τροποποίηση ή μια ομάδα τροποποιήσεων που υπόκεινται στη διαδικασία συνεργασίας πρέπει να υποβάλλονται όπως περιγράφεται στα τμήματα 2.2-2.3 ανωτέρω και πρέπει να παρουσιάζονται ως ένα ενιαίο πακέτο που καλύπτει όλες τις τροποποιήσεις για όλα τα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει μια κοινή συνοδευτική επιστολή και ένα κοινό έντυπο αίτησης, μαζί με χωριστή υποστηρικτική τεκμηρίωση για κάθε υπό εξέταση φάρμακο και αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν (κατά περίπτωση) για κάθε υπό εξέταση φάρμακο. Αυτό θα επιτρέψει στον Οργανισμό και τις αρμόδιες εθνικές αρχές να ενημερώσουν το φάκελο κάθε άδειας κυκλοφορίας που περιλαμβάνεται στη διαδικασία συνεργασίας με βάση τις αντίστοιχες τροποποιημένες ή νέες πληροφορίες.

Η αίτηση συνεργασίας πρέπει να υποβάλλεται σε όλες τις αρμόδιες αρχές, δηλ. για την κεντρική διαδικασία, στον Οργανισμό και σε όλα τα κράτη μέλη όπου έχουν εγκριθεί τα υπό εξέταση προϊόντα.

### 3.2. Αξιολόγηση της συνεργασίας για την εθνική διαδικασία

Όταν ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας ενημερώνει την ομάδα συντονισμού σχετικά με επικείμενη διαδικασία συνεργασίας, η ομάδα συντονισμού αποφασίζει, κατά την επόμενη συνεδρίαση, την αρχή αναφοράς, λαμβάνοντας υπόψη την πρόταση του κατόχου, και, κατά περίπτωση, σύμφωνα με το τρίτο εδάφιο του άρθρου 20 παράγραφος 3 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις, Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας ενημερώνεται από την ομάδα συντονισμού για την απόφαση σχετικά με το ποια εθνική αρμόδια αρχή θα οριστεί ως αρχή αναφοράς.

Αμέσως μετά την παραλαβή της αίτησης για συνεργασία, η αρχή αναφοράς επεξεργάζεται την αίτηση ως εξής:

Η αρχή αναφοράς επιβεβαιώνει την παραλαβή έγκυρης αίτησης συνεργασίας. Αμέσως μετά την επιβεβαίωση της παραλαβής έγκυρης αίτησης, η αρχή αναφοράς κινεί τη διαδικασία. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και τα οικεία κράτη μέλη ενημερώνονται για το χρονοδιάγραμμα κατά την έναρξη της διαδικασίας.

Εν γένει, οι διαδικασίες συνεργασίας ακολουθούν ένα χρονοδιάγραμμα αξιολόγησης 60 ημερών ή ένα χρονοδιάγραμμα αξιολόγησης 90 ημερών για τις τροποποιήσεις που παρατίθενται στο μέρος 2 του παραρτήματος V του κανονισμού για τις τροποποιήσεις. Ωστόσο, η περίοδος αυτή μπορεί να μειωθεί από την αρμόδια αρχή ανάλογα με τον επείγοντα χαρακτήρα της υπόθεσης, ιδιαίτερα για θέματα ασφάλειας, ή μπορεί να παραταθεί σε χρονοδιάγραμμα αξιολόγησης 90 ημερών όταν οι τροποποιήσεις που παρατίθενται στο μέρος 1 του παραρτήματος V εντάσσονται στη διαδικασία συνεργασίας.

Η αρχή αναφοράς εκπονεί σχέδιο έκθεσης αξιολόγησης σύμφωνα με το κοινοποιηθέν χρονοδιάγραμμα και το διαβιβάζει στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη για σχόλια καθώς και στον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας για ενημέρωση. Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη πρέπει να αποστείλουν τα σχόλιά τους σχετικά με το σχέδιο αξιολόγησης εντός της προθεσμίας που αναφέρεται στο χρονοδιάγραμμα.

Εντός της περιόδου αξιολόγησης, η αρχή αναφοράς μπορεί να ζητήσει από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας να παράσχει συμπληρωματικά στοιχεία.

Η διαδικασία αναστέλλεται έως την παραλαβή των συμπληρωματικών στοιχείων. Κατά γενικό κανόνα, η αναστολή διαρκεί έως και ένα μήνα. Για αναστολή μεγαλύτερης διάρκειας, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας πρέπει να αποστείλει αιτιολογημένη αίτηση στην αρχή αναφοράς προς έγκριση.

Η αξιολόγηση των απαντήσεων μπορεί να διαρκέσει έως και 30 ή 60 ημέρες ανάλογα με την πολυπλοκότητα και τον όγκο των στοιχείων που ζητούνται από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

Η αίτηση για συμπληρωματικά στοιχεία πρέπει να αποστέλλεται στον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας μαζί με χρονοδιάγραμμα όπου θα αναφέρεται η ημερομηνία έως την οποία ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας πρέπει να υποβάλει τα στοιχεία που ζητούνται και, ενδεχομένως, η παράταση της περιόδου αξιολόγησης.

Μετά την παραλαβή της απάντησης του αιτούντος, η αρχή αναφοράς οριστικοποιεί το σχέδιο έκδοσης αξιολόγησης σχετικά με την αίτηση και το διαβιβάζει στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας για ενημέρωση εντός της προθεσμίας που αναφέρεται στο χρονοδιάγραμμα. Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη πρέπει να αποστείλουν τα σχόλιά τους σχετικά με το σχέδιο έκδοσης αξιολόγησης εντός της προθεσμίας που αναφέρεται στο χρονοδιάγραμμα.

### 3.3. Αποτέλεσμα της αξιολόγησης για την εθνική διαδικασία

Μετά την ολοκλήρωση της εξέτασης των τροποποιήσεων που υπόκεινται στη διαδικασία συνεργασίας, η αρχή αναφοράς εκδίδει τη γνωμάτευση της η οποία αντανακλά το τελικό αποτέλεσμα.

Στην περίπτωση θετικής απόφασης όσον αφορά την αίτηση συνεργασίας, η αρχή αναφοράς ενημερώνει τον αιτούντα και τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη σχετικά με την έγκριση της συνεργασίας. Στην εν λόγω γνωμάτευση παρατίθενται επίσης τυχόν τροποποιήσεις (π.χ. μέρος του συνόλου ή τροποποιήσεις που αφορούν συγκεκριμένο φάρμακο) οι οποίες κρίνεται ότι δεν μπορούν να γίνουν δεκτές.

Στην περίπτωση αρνητικής απόφασης, η αρχή αναφοράς ενημερώνει τον αιτούντα καθώς και τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη σχετικά με την απόρριψη της αίτησης συνεργασίας (συμπεριλαμβανομένων των λόγων στους οποίους οφείλεται το αρνητικό αποτέλεσμα).

Εντός 30 ημερών από την παραλαβή της γνωμάτευσης, τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη εγκρίνουν τη γνωμάτευση ενημερώνουν το κράτος μέλος αναφοράς και τροποποιούν ανάλογα τις άδειες κυκλοφορίας.

Στην περίπτωση που τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη εντοπίζουν, εντός 30 ημερών από την παραλαβή της γνωμάτευσης, ότι υπάρχει δυνητικός σοβαρός κίνδυνος για τη δημόσια υγεία ή, στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων, για την υγεία των ζώων, δυνητικός σοβαρός κίνδυνος για την υγεία των ανθρώπων ή των ζώων ή για το περιβάλλον, το εν λόγω κράτος μέλος ενημερώνει την αρχή αναφοράς αναλόγως και η αρχή αναφοράς παραπέμπει την αίτηση στην ομάδα συντονισμού για εφαρμογή του άρθρου 33 παράγραφοι 3, 4 και 5 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ ή του άρθρου 29 παράγραφοι 3, 4 και 5 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ όσον αφορά το αντικείμενο της διαφωνίας.

Ο κανονισμός για τις τροποποιήσεις δεν προβλέπει την προσφυγή του αιτούντα στην ομάδα συντονισμού.

Αφού ανακοινωθεί θετική απόφαση σχετικά με τις τροποποιήσεις με μεταβολές στην περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, στην επισήμανση ή στο φύλλο οδηγιών, ο αιτών υποβάλλει, εντός 7 ημερών, τις μεταφράσεις των κειμένων των χαρακτηριστικών του προϊόντος σε όλα τα οικεία κράτη μέλη.

Η(οι) τροποποίηση(εις) τύπου IB που εγκρίνονται με τη διαδικασία συνεργασίας είναι δυνατόν να εφαρμοστεί(ούν) αμέσως μετά την παραλαβή της θετικής γνωμάτευσης της αρχής αναφοράς.

Η(οι) τροποποίηση(εις) τύπου II (συμπεριλαμβανομένων αυτών που περιέχουν ομαδοποιημένες ήσσονος σημασίας τροποποίηση(εις) τύπου IB) που εγκρίνονται με τη διαδικασία συνεργασίας είναι δυνατόν να εφαρμοστεί(ούν) εντός 30 ημερών από την παραλαβή της θετικής γνωμάτευσης της αρχής αναφοράς, εκτός εάν παραπεμφθεί η αίτηση στην ομάδα συντονισμού για εφαρμογή του άρθρου 33 παράγραφοι 3, 4 και 5 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ ή του άρθρου 29 παράγραφοι 3, 4 και 5 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ όσον αφορά το αντικείμενο της διαφωνίας.

Οι τροποποιήσεις που αφορούν ζητήματα ασφάλειας πρέπει να υλοποιούνται εντός χρονικού πλαισίου που συμφωνείται μεταξύ του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και της αρχής αναφοράς.

### 3.4. Αξιολόγηση της συνεργασίας για την κεντρική διαδικασία

Αμέσως μετά την παραλαβή αίτησης συνεργασίας, ο Οργανισμός επεξεργάζεται την αίτηση ως εξής:

Ο Οργανισμός επιβεβαιώνει την παραλαβή έγκυρης αίτησης συνεργασίας. Αμέσως μετά την επιβεβαίωση της παραλαβής έγκυρης αίτησης, ο Οργανισμός κινεί τη διαδικασία. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας ενημερώνεται για το εγκριθέν χρονοδιάγραμμα κατά την έναρξη της διαδικασίας.

Ο Οργανισμός ορίζει εισηγητή (και σε ορισμένες περιπτώσεις και συνεισηγητή) ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη διαδικασία αξιολόγησης.

Εν γένει, οι διαδικασίες συνεργασίας ακολουθούν ένα χρονοδιάγραμμα αξιολόγησης 60 ημερών ή ένα χρονοδιάγραμμα αξιολόγησης 90 ημερών για τις τροποποιήσεις που παρατίθενται στο μέρος 2 του Παραρτήματος V του κανονισμού για τις τροποποιήσεις. Ωστόσο, η περίοδος αυτή μπορεί να μειωθεί από την αρμόδια αρχή ανάλογα με τον επείγοντα χαρακτήρα της υπόθεσης, ιδιαίτερα για θέματα ασφάλειας, ή μπορεί να παραταθεί σε χρονοδιάγραμμα αξιολόγησης 90 ημερών, όταν οι τροποποιήσεις που παρατίθενται στο μέρος 1 του Παραρτήματος V του κανονισμού για τις τροποποιήσεις εντάσσονται στη διαδικασία συνεργασίας.

Εντός της περιόδου αξιολόγησης, η επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση ή η επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων μπορούν να ζητήσουν συμπληρωματικά στοιχεία και να εγκρίνουν χρονοδιάγραμμα που να αναφέρει την ημερομηνία πριν από την οποία ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας πρέπει να υποβάλει τα στοιχεία που ζητούνται και την παράταση της περιόδου αξιολόγησης.

Η διαδικασία αναστέλλεται έως την παραλαβή των συμπληρωματικών στοιχείων. Κατά γενικό κανόνα, η αναστολή διαρκεί ένα μήνα. Για αναστολή μεγαλύτερη από ένα μήνα, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας πρέπει να αποστείλει αιτιολογημένο αίτημα στον Οργανισμό προς έγκριση από την επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση ή από την επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων.

Για κάθε συνακόλουθο αίτημα παροχής συμπληρωματικών πληροφοριών, εφαρμόζεται κατά κανόνα επιπλέον αναστολή διάρκειας έως και ενός μήνα. Είναι δυνατόν να εφαρμοστεί μέγιστη αναστολή δύο μηνών, εάν αυτό αιτιολογείται.

Η αξιολόγηση των απαντήσεων από την επιτροπή μπορεί να διαρκέσει έως και 30 ή 60 ημέρες ανάλογα με την πολυπλοκότητα και τον όγκο των στοιχείων που ζητούνται από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

Το αίτημα για συμπληρωματικά στοιχεία ή το επακόλουθο αίτημα πρέπει να αποστέλλονται στον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας μαζί με χρονοδιάγραμμα όπου θα αναφέρεται η ημερομηνία έως την οποία ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας πρέπει να υποβάλει τα στοιχεία που ζητούνται και, ενδεχομένως, η παράταση της περιόδου αξιολόγησης.

Είναι δυνατόν να δοθεί προφορική εξήγηση στην επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση ή στην επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων, κατόπιν αιτήματος της αντίστοιχης επιτροπής ή του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας, εφόσον κρίνεται σκόπιμο.

### 3.5. Αποτέλεσμα της αξιολόγησης για την κεντρική διαδικασία

Μετά την ολοκλήρωση της εξέτασης των τροποποιήσεων που υπόκεινται στη διαδικασία συνεργασίας, ο Οργανισμός εκδίδει γνωμάτευση η οποία αντανακλά το τελικό αποτέλεσμα της διαδικασίας. Στην εν λόγω γνωμάτευση παρατίθενται επίσης τυχόν τροποποιήσεις (π.χ. μέρος του συνόλου ή τροποποιήσεις που αφορούν συγκεκριμένο φάρμακο) οι οποίες κρίνεται ότι δεν μπορούν να γίνουν δεκτές.

Αμέσως μετά την έκδοση της γνωμάτευσης της επιτροπής όσον αφορά τη διαδικασία συνεργασίας, ο Οργανισμός ενημερώνει τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας, την Επιτροπή και τα οικεία κράτη μέλη (κατά περίπτωση) σχετικά με το εάν η γνωμάτευση είναι θετική ή

αρνητική (συμπεριλαμβανομένων των λόγων στους οποίους οφείλεται το αρνητικό αποτέλεσμα), καθώς και εάν πρέπει να τροποποιηθεί η απόφαση για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας.

Η διαδικασία επανεξέτασης που καθορίζεται στο άρθρο 9 παράγραφος 2 και στο άρθρο 34 παράγραφος 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 εφαρμόζεται επίσης στις γνωματεύσεις που εγκρίνονται για τη διαδικασία συνεργασίας.

Αμέσως μετά την τελική γνωμάτευση, η Επιτροπή τροποποιεί, εφόσον είναι αναγκαίο, τις άδειες κυκλοφορίας της ΕΕ εντός 30 ημερών και τα οικεία κράτη μέλη (εφόσον υπάρχουν) εγκρίνουν την τελική γνωμάτευση, ενημερώνουν σχετικά τον Οργανισμό και, εάν απαιτείται, τροποποιούν τις άδειες κυκλοφορίας εντός 30 ημερών, εκτός εάν ξεκινήσει διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 35 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ ή το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, εντός 30 ημερών από την παραλαβή της τελικής γνωμάτευσης.

Όσον αφορά την αίτηση συνεργασίας για τους όρους περισσότερων της μίας αδειών κυκλοφορίας που ανήκουν στον ίδιο κάτοχο, η απόφαση της Επιτροπής εφαρμόζεται μόνον στα προϊόντα που εγκρίνονται με κεντρική διαδικασία. Εάν η τροποποίηση αφορά περισσότερα από ένα κεντρικώς εγκεκριμένα προϊόντα, η επικαιροποίηση των αδειών κυκλοφορίας θα συνίσταται σε μία απόφαση ανά κεντρικά εγκεκριμένο προϊόν.

Οι ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου IB που εγκρίνονται με τη διαδικασία συνεργασίας μπορούν να εφαρμοστούν αμέσως μετά την παραλαβή της θετικής γνωμάτευσης.

Οι μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου II (συμπεριλαμβανομένων αυτών που περιέχουν ομαδοποιημένες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου IB) οι οποίες εγκρίνονται με τη διαδικασία της συνεργασίας μπορούν να εφαρμοστούν 30 ημέρες μετά την παραλαβή της ευνοϊκής γνωμάτευσης του Οργανισμού, εκτός εάν ξεκινήσει η διαδικασία παραπομπής, σύμφωνα με το άρθρο 35 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ ή το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, εντός 30 ημερών από την παραλαβή της τελικής γνωμάτευσης.

Οι τροποποιήσεις που αφορούν ζητήματα ασφάλειας πρέπει να υλοποιούνται εντός χρονικού πλαισίου που συμφωνείται μεταξύ του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και της Επιτροπής.