

Comunicarea Comisiei – Ghid de aplicare a procedurilor specificate în capitolele II, III și IV din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei privind examinarea modificării condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață acordate pentru medicamentele de uz uman și veterinar

(2009/C 323/04)

1. INTRODUCERE

Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei din 24 noiembrie 2008 privind examinarea modificărilor condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață acordate pentru medicamentele de uz uman și veterinar ⁽¹⁾, numit în continuare „regulamentul privind modificările”, a fost publicat în Jurnalul Oficial la 12 decembrie 2008. Regulamentul privind modificările este menit să stabilească un cadru legislativ simplificat, mai clar și mai flexibil în scopul gestionării modificărilor autorizațiilor de introducere pe piață acordate pentru medicamente, asigurând în același timp un nivel ridicat de protecție a sănătății umane și animale.

Articolul 4 alineatul (1) punctul (b) din regulamentul privind modificările atribuie Comisiei sarcina de a elabora un ghid referitor la aplicarea procedurilor stabilite în capitolele II, III și IV din regulamentul respectiv, precum și la documentația care trebuie prezentată în urma aplicării acestor proceduri.

Prin urmare, acest ghid furnizează detaliile cu privire la operațiile prevăzute de aceste proceduri și cuprinde etapele de parcurs începând cu depunerea cererii privind examinarea modificărilor condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață și până la rezultatul final al procedurii de punere în aplicare, precum și la planificarea și procedura de modificare a condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață de către autoritățile competente, acolo unde este necesar.

Acest ghid ar trebui să faciliteze interpretarea și aplicarea regulamentului privind modificările. În cazul existenței unor neclarități cu privire la reglementările aplicabile, ar trebui consultate dispozițiile corespunzătoare din regulamentul privind modificările.

Definițiile relevante pentru prezentul ghid se află în Directiva 2001/82/CE, Directiva 2001/83/CE, Regulamentul (CE) nr. 726/2004, precum și în regulamentul privind modificările. De asemenea, în sensul prezentului ghid, solicitanții care aparțin aceleiași societăți-mamă sau aceluiași grup de societăți, precum și solicitanții care au încheiat acorduri sau care au recurs la practici concertate privind introducerea pe piață a medicamentelor în cauză trebuie considerați ca unul și același titular al autorizației de introducere pe piață ⁽²⁾.

Acest ghid se aplică modificărilor menționate la articolul 1 alineatul (1) din regulamentul privind modificările. Acolo unde

prezentul ghid se referă la procedura centralizată, aceasta se aplică gestionării modificărilor condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață acordate în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004; acolo unde ghidul se referă la procedura națională, aceasta se aplică gestionării modificării condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață acordate în conformitate cu Directiva 87/22/CEE, cu articolele 32 și 33 din Directiva 2001/82/CE, cu articolele 28 și 29 din Directiva 2001/83/CE, precum și condițiilor autorizațiilor acordate ca urmare a unei trimiteri la procedurile prevăzute la articolele 36, 37 și 38 din Directiva 2001/82/CE sau la articolele 32, 33 și 34 din Directiva 2001/83/CE, care a condus la o armonizare completă. Modificările condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață acordate numai ca urmare a procedurilor naționale nu se încadrează în domeniul de aplicare al prezentului ghid.

Acolo unde prezentul ghid se referă la „statele membre în cauză”, în conformitate cu articolul 2 alineatul (6) din regulamentul privind modificările, el trimite la fiecare stat membru a cărui autoritate competentă a acordat o autorizație de introducere pe piață a medicamentelor menționate; referința la „statele membre în cauză” trimite la toate statele membre în cauză cu excepția statului membru de referință.

2. GHIDAREA ÎN MATERIE DE PROCEDURĂ PRIVIND GESTIONAREA MODIFICĂRILOR

Gestionarea modificărilor vizează următoarele categorii, definite la articolul 2 din regulamentul privind modificările:

- modificări minore de tip IA;
- modificări minore de tip IB;
- modificări majore de tip II;
- prelungiri;
- restricții urgente din motive de siguranță.

Pentru fiecare dintre categoriile menționate mai sus, se oferă instrucțiuni de transmitere a modificărilor, a grupării și a gestionării modificărilor condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață acordate pentru medicamentele de uz uman și veterinar menționate în articolul 1 alineatul (1) din regulamentul privind modificările.

⁽¹⁾ JO L 334, 12.12.2008, p. 7.

⁽²⁾ JO C 229, 22.7.1998, p. 4.

Pentru a permite planificarea optimă, disponibilitatea resurselor și identificarea unor potențiale probleme de procedură (cum ar fi gestionarea suprapunerii cererilor), titularii de autorizații de introducere pe piață sunt încurajați să informeze statul membru de referință sau Agenția Europeană pentru Medicamente (numită în continuare „agenția”) ⁽¹⁾ în privința cererilor viitoare de modificări care vor surveni în următoarele 6-12 luni. Se recomandă, mai ales, ca titularii de autorizații de introducere pe piață să informeze statul membru de referință sau agenția cu cel puțin două luni înainte în privința cererilor de modificări grupate care nu sunt menționate în anexa III la regulamentul privind modificările și să prezinte, de asemenea, o justificare pentru grupare.

Statul membru de referință sau agenția este disponibilă pentru a răspunde oricărei întrebări adresate de titularul de autorizație de introducere pe piață în privința unei anumite viitoare cereri de modificare. Acolo unde este cazul, se poate organiza o discuție premergătoare transmiterii cererii împreună cu statul membru de referință sau cu agenția pentru a obține consiliere suplimentară în privința regulamentelor și a procedurilor specializată pe cererea sau cererile viitoare.

Trebuie remarcat că acolo unde un grup de modificări constă din modificări de mai multe tipuri, grupul trebuie prezentat și va fi tratat în funcție de cel mai „frecvent” tip de modificare din cadrul grupului. De exemplu, un grup care se compune dintr-o prelungire și dintr-o modificare majoră de tip II va fi tratat ca o cerere de prelungire; un grup care se compune din modificări minore de tip IB și de tip IA va fi gestionat ca o notificare de tip IB.

Acolo unde prezentul ghid se referă la prezentarea notificărilor sau a cererilor privind modificările, numărul de exemplare care trebuie prezentate pentru fiecare tip de procedură va fi publicat de agenție în cazul procedurii centralizate și de către grupurile de coordonare stabilite la articolul 31 din Directiva 2001/82/CE pentru medicamentele de uz veterinar și la articolul 27 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele de uz uman (numite în continuare „grupurile de coordonare”), în cazul procedurii naționale.

Titularii de autorizații de introducere pe piață sunt sfătuiți să furnizeze imediat orice informație privind punerea în aplicare a unei anumite modificări, atunci când aceasta este solicitată de către autoritatea relevantă.

2.1. Modificări minore de tip IA

Mai jos sunt furnizate instrucțiuni privind punerea în aplicare a articolelor 7, 8, 11, 17, 23 și 24 din regulamentul privind modificările cu privire la modificările minore de tip IA.

Regulamentul privind modificările și „Ghidul Comisiei privind detaliile pentru diferitele categorii de modificări”; (numit în continuare „Ghidul de clasificare al Comisiei”) au stabilit o

⁽¹⁾ Acolo unde se face referire la „statele membre în cauză” în acest context, trimiterea se aplică produselor aprobate prin intermediul procedurii naționale. Acolo unde se face referire la agenție, trimiterea se aplică produselor aprobate prin intermediul procedurii centralizate.

listă de modificări care trebuie considerate ca modificări minore de tip IA. Astfel de modificări minore nu necesită nicio autorizare prealabilă, dar trebuie notificate de către titularul autorizației de introducere pe piață în decurs de 12 luni de la punerea în aplicare (procedura „acțiune și notificare”). Cu toate acestea, anumite modificări minore de tip IA necesită o notificare imediată după punerea lor în aplicare, pentru a asigura supravegherea continuă a medicamentului.

Ghidul de clasificare al Comisiei precizează condițiile care trebuie întrunite pentru ca o modificare să declanșeze o procedură de notificare de tip IA și menționează modificările minore de tip IA care trebuie notificate imediat după punerea în aplicare.

2.1.1. Prezentarea notificărilor de tip IA

În decurs de 12 luni sau imediat după punerea în aplicare a unei modificări minore de tip IA, titularul de autorizație de introducere pe piață trebuie să trimită simultan o notificare tuturor statelor membre în cauză sau agenției. Este posibil ca titularul unei autorizații de introducere pe piață să includă o modificare minoră de tip IA care nu face obiectul unei notificări imediate în cererea unei modificări minore de tip IA în scopul notificării imediate sau alături de orice alt tip de modificare. Ar trebui respectate condițiile stipulate în articolul 7 alineatul (2) litera (a) și în articolul 7 alineatul (2) litera (b) din regulamentul privind modificările.

Termenul de 12 luni prevăzut pentru notificarea modificărilor minore de tip IA permite întocmirea unui raport anual al acestor modificări, dacă titularul autorizației de introducere pe piață prezintă mai multe modificări minore de tip IA care au fost puse în aplicare în cele douăsprezece luni anterioare.

Titularul autorizației de introducere pe piață poate grupa mai multe modificări minore de tip IA în cadrul aceleiași notificări, în conformitate cu articolul 7 alineatul (2) din regulamentul privind modificările. În acest scop, regulamentul privind modificările permite mai multe soluții; titularul poate prezenta un grup de modificări minore de tip IA la condițiile unei singure autorizații de introducere pe piață în cadrul unei singure notificări, atâta vreme cât aceste modificări sunt notificate în același timp autorității relevante. Titularul autorizației de introducere pe piață poate, de asemenea, regrupa mai multe modificări minore de tip IA la condițiile mai multor autorizații de introducere pe piață în cadrul unei notificări unice, cu condiția ca respectivele modificări să fie aceleași pentru toate autorizațiile de introducere pe piață și ca ele să fie anunțate simultan aceleiași autorități competente.

În cazul în care se combină raportul anual și gruparea modificărilor minore de tip IA, se poate ca așa numitul „raport anual” să includă mai multe notificări; o parte din aceste notificări se referă la modificări minore individuale de tipul IA, altele se referă la un grup de modificări minore de tipul IA la condițiile unei singure autorizații de introducere pe piață, iar altele se referă la un grup de modificări minore de tip IA la condițiile mai multor autorizații de introducere pe piață, în conformitate cu articolul 7 alineatul (2) litera (a) din regulamentul privind modificările.

În cazul în care condițiile de grupare nu sunt întrunite, raportul anual va include o notificare pentru fiecare modificare prezentată.

Notificarea trebuie să conțină elementele menționate în anexa IV la regulamentul privind modificările, prezentate mai jos în conformitate cu titlurile și numerotarea din „Normele de reglementare a medicamentelor în Comunitatea Europeană”, volumul 2B, formatul instrucțiunilor pentru solicitanți (denumit în continuare UE-DTC) sau formatul Instrucțiunilor pentru solicitanți, volum 6B (pentru medicamente de uz veterinar când formatul UE-DTC nu este disponibil):

- scrisoare de intenție;
- formularul UE de cerere de modificare completat (publicat în Instrucțiunile pentru solicitanți), inclusiv detaliile autorizației sau autorizațiilor de introducere pe piață în cauză, precum și o descriere a tuturor modificărilor solicitate cu menționarea datei de punere în aplicare. În cazul în care o modificare este o consecință a unei modificări sau este corelată cu o altă modificare, ar trebui furnizată o descriere a relației dintre aceste modificări în secțiunea corespunzătoare a formularului de cerere;
- referința la partea din Ghidul de clasificare al Comisiei, indicând respectarea tuturor condițiilor și cerințelor de documentare sau referința la recomandarea publicată în conformitate cu articolul 5, utilizată pentru solicitarea respectivă, dacă este cazul;
- toate documentele specificate în Ghidul de clasificare al Comisiei;
- în cazul în care modificările afectează rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea sau prospectul: rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea sau prospectul revizuite (denumite în continuare „informațiile privind produsul”), prezentate în formatul corespunzător. În cazul în care aspectul exterior și lizibilitatea ambalajelor exterioare și directe sau ale prospectului sunt afectate de o modificare de tip IA, ar trebui furnizate machete sau mostre în conformitate cu Instrucțiunile pentru solicitanți, volumul 2A sau 6A, capitolul 7 sau conform discuțiilor cu statul membru de referință sau cu agenția, de la caz la caz.

Pentru modificările procedurii naționale, statul membru de referință ar trebui să primească, de asemenea, o listă a datelor de distribuire, care să indice numărul de procedură pentru modificarea de tip IA, datele la care solicitările au fost trimise fiecărui stat membru în cauză și dovada achitării taxelor corespunzătoare solicitate de autoritățile naționale competente.

Pentru modificările solicitate în cadrul procedurii centralizate, taxele aferente pentru modificarea sau modificările minore de tip IA, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 297/95 al Consiliului ar trebuie achitate conform procedurilor financiare ale agenției.

Pentru modificările minore de tip IA grupate privind autorizațiile de introducere pe piață multiple ale aceluiași titular, în conformitate cu articolul 7 din regulamentul privind modificările, ar trebui prezentate simultan un formular de cerere și o scrisoare de intenție comune, împreună cu o documentație justificativă și cu informațiile privind produsul revizuite (dacă e cazul) pentru fiecare medicament în cauză. Acest fapt va permite autorităților competente să actualizeze dosarul pentru fiecare autorizație de introducere pe piață inclusă în grup cu informațiile relevante noi sau modificate.

2.1.2. Revizuirea modificărilor de tip IA pentru procedura națională

Statul membru de referință va revizui notificarea de tip IA în termen de 30 de zile de la primirea ei.

În cea de a 30-a zi, statul membru de referință va informa titularul autorizației de introducere pe piață și statele membre vizate cu privire la rezultatul revizuirii. În cazul în care autorizația de introducere pe piață necesită o modificare a deciziei de acordare a autorizației de introducere pe piață, toate statele membre în cauză vor actualiza autorizația de introducere pe piață în termen de 2 luni de la primirea rezultatului revizuirii trimise de statul membru de referință pentru modificările minore de tip IA care necesită o notificare imediată.

În cazul în care una sau mai multe modificări minore de tip IA sunt prezentate ca parte a unei notificări, statul membru de referință va informa titularul autorizației de introducere pe piață în privința modificării sau modificărilor care au fost acceptate sau respinse în urma revizuirii. Titularul autorizației de introducere pe piață va înceta fără întârziere să aplice modificarea sau modificările respinse. În vreme ce, în cazul modificărilor minore de tip IA, nefurnizarea întregii documentații necesare nu va duce automat la respingerea imediată a modificării dacă solicitantul furnizează documentele lipsă imediat după cererea autorității competente, ar trebui evidențiat că o modificare minoră de tip IA poate fi respinsă în anumite circumstanțe, iar solicitantul trebuie în consecință să înceteze să aplice modificările deja puse în aplicare.

2.1.3. Revizuirea modificărilor de tip IA pentru procedura centralizată

Agenția va revizui notificarea de tip IA în decurs de 30 de zile de la primire, fără a implica raportorul pentru produsul în cauză, numit de către Comitetul pentru medicamente de uz uman sau de către Comitetul pentru medicamentele de uz veterinar. Cu toate acestea, agenția va prezenta raportorului pentru informare un exemplar al notificării de tip IA.

În cea de a 30-a zi cel târziu, agenția va informa titularul autorizației de introducere pe piață și Comisia asupra rezultatului revizuirii, precum și dacă decizia Comisiei de acordare a autorizației de introducere pe piață necesită modificări. În acest caz, Comisia va actualiza autorizația de introducere pe piață în termen de 2 luni sau în termen de 6 luni, pentru modificările minore de tip IA care necesită o notificare imediată.

În cazul în care o serie de modificări minore de tip IA sunt prezentate ca parte a unei notificări, agenția va informa explicit titularul autorizației de introducere pe piață și Comisia în privința modificării sau modificărilor care au fost acceptate sau respinse în urma revizuirii. Titularul autorizației de introducere pe piață va înceta fără întârziere să aplice modificarea sau modificările respinse. În vreme ce în cazul modificărilor minore de tip IA, nefurnizarea întregii documentații necesare nu va duce automat la respingerea imediată a modificării dacă solicitantul furnizează documentele lipsă imediat după cererea agenției, ar trebui subliniat că o modificare minoră de tip IA poate fi respinsă în anumite circumstanțe, iar solicitantul trebuie în consecință să înceteze să aplice modificările deja puse în aplicare.

În cazul în care un grup de modificări minore de tip IA ale condițiilor autorizației de introducere pe piață a fost aprobat, Comisia va actualiza autorizația de introducere pe piață prin intermediul unei singure decizii care să vizeze toate modificările de tip IA autorizate.

În cazul în care un grup de modificări minore de tip IA ale condițiile mai multor autorizații de introducere pe piață au fost autorizate, Comisia va actualiza autorizația de introducere pe piață prin intermediul unei decizii aparte pentru fiecare autorizație de introducere pe piață vizate.

2.2. Modificări minore de tip IB

Mai jos sunt furnizate instrucțiunile privind punerea în aplicare a articolelor 7, 9, 11, 15, 17, 23 și 24 din regulamentul privind modificările cu privire la modificările minore de tip IB.

Regulamentul privind modificările și Ghidul de clasificare al Comisiei stabilesc care modificări trebuie considerate modificări minore de tip IB. Astfel de modificări minore trebuie anunțate anterior punerii în aplicare. Titularul de autorizație de introducere pe piață trebuie să aștepte timp de 30 de zile pentru a se asigura că notificarea a fost acceptată de către autoritățile competente înainte de punerea în aplicare a modificării (procedura „Anunțare, expectativă și acționare”).

2.2.1. Prezentarea notificărilor de tip IB

Titularul autorizației de introducere pe piață trebuie să prezinte simultan o notificare cu privire la modificări minore de tip IB tuturor statelor membre în cauză sau agenției.

Titularii de autorizații de introducere pe piață pot grupa în cadrul aceleiași notificări mai multe modificări minore de tip IB sau pot grupa o modificare minoră de tip IB cu alte modificări minore, pentru aceeași autorizație de introducere pe piață, cu condiția ca această notificare să corespundă unuia dintre cazurile menționate în anexa III la regulamentul privind modificările sau dacă s-a căzut de acord anterior asupra acestui caz cu statul membru de referință sau cu agenția.

În cazul în care aceeași modificare minoră de tip IB sau același grup de modificări minore menționat mai sus afectează mai multe autorizații de introducere pe piață deținute de același titular, acesta poate alege să prezinte aceste modificări în

cadrul aceleiași cereri pentru „repartizarea sarcinilor” (a se vedea secțiunea 3 privind „repartizarea sarcinilor”).

Notificarea trebuie să conțină elementele menționate în anexa IV la regulamentul privind modificările, prezentate mai jos în conformitate cu titlurile și numerotarea formatului UE-DTC sau cu formatul Instrucțiunilor către solicitanți, volum 6B (pentru medicamente de uz veterinar în situația în care formatul UE-DTC nu este disponibil):

- scrisoare de intenție;
- formularul UE de cerere de modificare completat (publicat în Instrucțiunile pentru solicitanți), incluzând detaliile autorizației sau autorizațiilor de introducere pe piață în cauză. În cazul în care o modificare este o consecință sau este corelată cu o altă modificare, ar trebui furnizată o descriere a relației dintre aceste modificări în secțiunea corespunzătoare a formularului de cerere. În cazul în care o modificare este neclasificată, trebuie inclusă o justificare detaliată pentru solicitarea ei ca modificare de tip IB;
- referința la partea din Ghidul de clasificare al Comisiei, sau referința la recomandarea publicată în conformitate cu articolul 5, utilizată pentru solicitarea respectivă, dacă este cazul;
- documentele aferente pentru a justifica modificarea propusă, incluzând orice tip de document specificat în Ghidul de clasificare al Comisiei;
- pentru modificările solicitate de către autoritatea competentă rezultate în urma noilor date prezentate, de exemplu cele rezultate în urma condițiilor survenite după obținerea autorizației sau în cadrul obligațiilor privind farmacovigilența, un exemplar al cererii ar trebui anexat la scrisoarea de intenție;
- în cazul în care modificările afectează rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea sau prospectul: informațiile privind produsul revizuite și prezentate în formatul corespunzător. În cazul în care aspectul exterior și lizibilitatea ambalajelor exterioare și directe sau ale prospectului sunt afectate de o modificare minoră de tip IB, ar trebui furnizate machete sau mostre în conformitate cu Instrucțiunile pentru solicitanți, volumul 2A sau 6A, capitolul 7 sau conform discuțiilor cu statul membru de referință sau cu agenția, de la caz la caz.

Pentru modificările solicitate în cadrul procedurii naționale, statul membru de referință ar trebui să primească, de asemenea, o listă a datelor de distribuire, care să indice numărul de procedură pentru modificarea de tip IB, datele la care solicitările au fost trimise fiecărui stat membru în cauză și dovada achitării taxelor corespunzătoare solicitate de autoritățile naționale competente.

Pentru modificările solicitate în cadrul procedurii centralizate, taxele aferente pentru modificarea sau modificările minore de tip IB, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 297/95 al Consiliului ar trebui achitate în conformitate cu procedurile financiare ale agenției.

2.2.2. Revizuirea modificărilor de tip IB pentru procedura națională

La primirea unei notificări de tip IB, aceasta va fi tratată după cum urmează:

Statul membru de referință va verifica în decursul a 7 zile calendaristice dacă modificarea propusă poate fi considerată o modificare minoră de tip IB și dacă notificarea este corectă și completă („validare”) înainte de începerea procedurii de evaluare.

Atunci când modificarea propusă nu este considerată o modificare minoră de tip IB, conform Ghidului de clasificare al Comisiei, sau nu a fost clasificată ca o modificare minoră de tip IB în cadrul unei recomandări în conformitate cu articolul 5 din regulamentul privind modificările, iar statul membru de referință consideră că aceasta poate avea un impact considerabil asupra calității, siguranței și eficacității medicamentului, statul membru de referință va informa imediat statele membre în cauză și titularul autorizației de introducere pe piață.

Dacă statele membre în cauză nu își exprimă dezacordul în termen de 7 zile calendaristice, titularului autorizației de introducere pe piață i se va cere să revizuiască și să completeze cererea sa de modificare, astfel încât să fie respectate cerințele referitoare la o modificare majoră de tip II. În urma primirii cererii de modificare revizuite și validate, va fi inițiată o procedură de evaluare de tip II (a se vedea secțiunea 2.3.2).

Dacă statele membre în cauză nu sunt de acord cu statul membru de referință, acesta ia decizia finală privind clasificarea modificării propuse, luând în considerare comentariile permise.

Dacă statul membru de referință crede că modificarea propusă poate fi considerată o modificare minoră de tip IB, titularul autorizației de introducere pe piață va fi informat asupra rezultatului validării și asupra datei de începere a procedurii.

În termen de 30 de zile de la confirmarea de primire a unei notificări valabile, statul membru de referință va anunța titularului autorizației de introducere pe piață rezultatul procedurii. Dacă statul membru de referință nu a trimis titularului opinia sa privind notificarea în termen de 30 de zile de la confirmarea de primire a unei notificări valide, notificarea este considerată acceptată.

În cazul unui rezultat negativ, titularul autorizației de introducere pe piață poate modifica notificarea în termen de 30 de zile pentru a lua în considerare motivele respingerii modificării. Dacă titularul autorizației de introducere pe piață nu modifică notificarea în termen de 30 de zile, conform solicitării, modificarea este considerată respinsă de către toate statele membre în cauză.

În termen de 30 de zile de la primirea notificării modificate, statul membru de referință va informa titularul autorizației de introducere pe piață în privința acceptării sau respingerii definitive (cu precizarea motivelor rezultatului negativ) a modificării sau modificărilor. Statele membre în cauză vor fi informate în consecință.

În cazul în care un grup de modificări minore au fost prezentate ca parte a unei notificări, statul membru de referință va informa titularul autorizației de introducere pe piață și statele vizate în privința modificării sau modificărilor care au fost acceptate sau respinse în urma revizuirii.

În cazul în care este necesar, autoritățile competente vor actualiza autorizația de introducere pe piață în termen de 6 luni după încheierea procedurii de către statul membru de referință. Cu toate acestea, modificările minore de tip IB acceptate pot fi puse în aplicare fără să se mai aștepte actualizarea autorizației de introducere pe piață.

2.2.3. Revizuirea modificărilor de tip IB pentru procedura centralizată

La primirea unei notificări de tip IB, aceasta va fi tratată de agenție după cum urmează:

Agenția va verifica în decursul a 7 zile calendaristice dacă modificarea propusă poate fi considerată o modificare minoră de tip IB și dacă notificarea este corectă și completă („validare”) înainte de începerea procedurii de evaluare.

Atunci când modificarea propusă nu este considerată o modificare minoră de tip IB, conform Ghidului de clasificare al Comisiei, sau nu a fost clasificată ca o modificare minoră de tip IB în cadrul unei recomandări în conformitate cu articolul 5 din regulamentul privind modificările și agenția consideră că aceasta poate avea un impact considerabil asupra calității, siguranței și eficacității medicamentului, titularul autorizației de introducere pe piață va fi informat în consecință și i se va cere să revizuiască și să completeze cererea de modificare astfel încât să fie respectate cerințele referitoare la o modificare majoră de tip II. În urma primirii unei cereri de modificare revizuite și validate, va fi inițiată o procedură de evaluare de tip II (a se vedea secțiunea 2, 3, 4).

Dacă agenția crede că modificarea propusă poate fi considerată o modificare minoră de tip IB, titularul autorizației de introducere pe piață va fi informat asupra rezultatului validării și asupra datei de începere a procedurii.

Raportorul se va implica în revizuirea notificării de tip IB.

În termen de 30 de zile de la confirmarea primirii unei notificări valabile, agenția va notifica rezultatul procedurii titularului autorizației de introducere pe piață și Comisiei. Dacă agenția nu a trimis titularului avizul său privind notificarea în termen de 30 de zile de la confirmarea de primire a unei notificări valide, notificarea este considerată ca acceptată.

În cazul unui rezultat negativ, titularul autorizației de introducere pe piață poate modifica notificarea în termen de 30 de zile pentru a lua în considerare în mod corespunzător motivele respingerii modificării. Dacă titularul autorizației de introducere pe piață nu modifică notificarea în termen de 30 de zile, conform solicitării, notificarea va fi respinsă.

În termen de 30 de zile de la primirea notificării modificate, agenția va informa titularul autorizației de introducere pe piață și Comisia în privința acceptării sau respingerii definitive (cu precizarea motivelor rezultatului negativ) a modificării sau modificărilor, precum și dacă decizia Comisiei de acordare a autorizației de introducere pe piață necesită vreo modificare.

În cazul în care un grup de modificări minore sunt prezentate ca parte a unei notificări, agenția va informa explicit titularul autorizației de introducere pe piață în privința modificării sau modificărilor care au fost acceptate sau respinse în urma revizuirii.

În cazul în care este necesar, Comisia va actualiza autorizația de introducere pe piață în termen de 6 luni de la primirea notificării agenției. Cu toate acestea, modificarea sau modificările minore de tip IB acceptate pot fi puse în aplicare fără așteptarea actualizării autorizației de introducere pe piață survenită la 6 luni, iar modificarea sau modificările convenite ar trebui incluse în anexele la oricare procedură de reglementare ulterioară.

În cazul în care un grup de modificări minore ale condițiilor autorizației de introducere pe piață, prezentat ca parte a unei notificări, a fost aprobat, Comisia va actualiza autorizație de introducere pe piață prin intermediul unei singure decizii care să vizeze toate modificările minore aprobate.

2.3. Modificări majore de tip II

Mai jos sunt furnizate instrucțiunile privind punerea în aplicare a articolelor 7, 10, 11, 13, 16, 17, 23 și 24 din regulamentul privind modificările cu privire la modificările majore de tip II.

Regulamentul privind modificările și Ghidul de clasificare al Comisiei stabilesc care modificări trebuie considerate modificări majore de tip II. Astfel de modificări majore necesită autorizarea prealabilă punerii în aplicare (procedura „autorizării prealabile”).

2.3.1. Prezentarea cererilor de tip II

În cazul în care se efectuează o modificare majoră de tip II, titularul autorizației de introducere pe piață trebuie să prezinte o cerere simultan tuturor statelor membre vizate sau agenției.

Titularii de autorizații de introducere pe piață pot grupa în cadrul aceleiași mai multe modificări majore de tip II sau pot grupa una sau mai multe modificări majore de tip II cu alte modificări minore, pentru aceeași autorizație de introducere pe piață, cu condiția ca această notificare să corespundă unuia dintre cazurile menționate în anexa III la regulamentul privind modificările sau dacă s-a căzut de acord anterior asupra acestui caz cu statul membru de referință sau cu agenția.

În cazul în care aceeași modificare majoră de tip II sau același grup de modificări menționat mai sus afectează mai multe autorizații de introducere pe piață deținute de același titular, acesta poate alege să prezinte aceste modificări în cadrul aceleiași cereri pentru „distribuirea echitabilă a sarcinilor” (a se vedea secțiunea 3 privind „repartizarea sarcinilor”).

Cererea trebuie să conțină elementele menționate în anexa IV la regulamentul, prezentate mai jos în conformitate cu titlurile și numerotarea formatului UE-DTC sau cu formatul Instrucțiunilor către solicitanți, volum 6B (pentru medicamente de uz veterinar în cazul în care formatul UE-DTC nu este disponibil):

- scrisoare de intenție;
- formularul UE de cerere de modificare completat (publicat în Instrucțiunile pentru solicitanți), incluzând detaliile autorizației sau autorizațiilor de introducere pe piață în cauză. În cazul în care o modificare este o consecință sau este corelată cu o altă modificare, ar trebui furnizată o descriere a relației dintre aceste modificări în secțiunea corespunzătoare a formularului de cerere;
- referința la partea din Ghidul de clasificare al Comisiei sau referința la recomandarea publicată la articolul 5, utilizată pentru cererea respectivă, dacă este cazul;
- date justificative cu privire la modificarea sau modificările propuse;
- actualizarea sau addendumul la rezumatele privind calitatea, la sinopsisuri non-clinice și clinice (sau rapoarte ale experților pentru medicamentele de uz veterinar), dacă sunt relevante. Dacă sunt prezentate rapoarte unor studii clinice sau non-clinice, chiar și în cazul unui singur astfel de raport, rezumatul sau rezumatele aferente ar trebui incluse în modulul 2;
- pentru modificările solicitate de către autoritatea competentă rezultate în urma prezentării unor date noi, de exemplu cele rezultate în urma condițiilor survenite după obținerea autorizației sau în cadrul obligațiilor privind farmacovigilența, un exemplar al cererii ar trebui anexat la scrisoarea de intenție;
- în cazul în care modificările afectează rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea sau prospectul: informațiile privind produsul revizuite și prezentate în formatul corespunzător. În cazul în care aspectul exterior și lizibilitatea ambalajelor exterioare și directe sau ale prospectului sunt afectate de o modificare de tip II, ar trebui furnizate machete sau mostre în conformitate cu Instrucțiunile pentru solicitanți, volumul 2A sau 6A, capitolul 7 sau conform discuțiilor cu statul membru de referință sau cu agenția, de la caz la caz.

Pentru modificările solicitate în cadrul procedurii naționale, statul membru de referință ar trebui să primească, de asemenea, o listă a datelor de distribuire, care să indice numărul de procedură pentru modificarea de tip II, datele la care solicitările au fost trimise fiecărui stat membru în cauză și dovada achitării taxelor corespunzătoare solicitate de autoritățile naționale competente.

Pentru modificările în cadrul procedurii centralizate, taxele aferente pentru modificarea sau modificările de tip II, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 297/95 al Consiliului ar trebui achitate în conformitate cu procedurile financiare ale agenției.

2.3.2. Evaluarea modificărilor de tip II pentru procedura națională

La primirea unei cereri de tip II, aceasta va fi tratată de statul membru de referință după cum urmează:

Dacă cererea a fost trimisă simultan tuturor statelor membre în cauză și conține elementele menționate la punctul 2.3.1, statul membru de referință va confirma primirea unei cereri valide privind o modificare majoră de tip II. Procedura este declanșată de la data confirmării de primire a cererii valide de către statul membru de referință. Titularul autorizației de introducere pe piață și statele membre în cauză vor fi informați în privința planificării la declanșarea procedurii.

În general, pentru modificările majore de tip II, se va recurge la o perioadă de evaluare de 60 de zile. Această perioadă poate fi redusă de către statul membru de referință, ținând cont de urgența problemei, în special pentru probleme legate de siguranță, sau poate fi extinsă de către statul membru de referință la 90 de zile pentru modificările privind schimbarea sau completarea indicațiilor terapeutice. Pentru modificările privind medicamentele de uz veterinar menționate în partea 2 din anexa V la regulamentul privind modificările, se va recurge la o perioadă de 90 de zile.

Statul membru de referință va pregăti un proiect de raport de evaluare, conform planificării anunțate și îl va transmite statelor membre în cauză pentru comentarii, precum și titularului de autorizație de introducere pe piață, pentru informare. Statele membre în cauză ar trebui să trimită statului membru de referință comentariile privind proiectul de evaluare, la termenul prevăzut în planificare.

Pe parcursul perioadei de evaluare, statul membru de referință poate solicita informații suplimentare titularului autorizației de introducere pe piață.

Procedura va fi suspendată până la primirea informațiilor suplimentare. În general, se aplică o suspendare de o lună. Pentru perioadele de suspendare mai lungi, titularul autorizației de introducere pe piață ar trebui să trimită statului membru de referință o cerere argumentată spre aprobare.

Analiza răspunsurilor poate dura între 30 și 60 de zile, în funcție de complexitatea și cantitatea de date solicitate titularului autorizației de introducere pe piață.

Cererea de informații suplimentare ar trebui trimisă titularului de autorizație de introducere pe piață împreună cu o planificare care să precizeze termenul până la care titularul autorizației de introducere pe piață poate să trimită datele solicitate, precum și extinderea perioadei de evaluare, dacă este cazul.

După primirea răspunsului, statul membru de referință va pregăti un proiect de raport de evaluare, conform planificării anunțate și îl va transmite statelor membre în cauză pentru comentarii, precum și titularului de autorizație de introducere pe piață, pentru informare. Statele membre în cauză ar trebui să trimită comentariile privind proiectul de raport de evaluare, la termenul prevăzut în planificare.

2.3.3. Rezultatul evaluării modificărilor de tip II pentru procedura națională

Până la sfârșitul perioadei de evaluare comunicate, statul membru de referință va finaliza raportul de evaluare, incluzând decizia privind cererea și le va trimite statului membru vizat.

În decurs de 30 de zile de la primirea raportului de evaluare și a deciziei, statul membru în cauză admite decizia și informează în consecință statul membru de referință.

În cazul în care un stat membru în cauză, în decurs de 30 de zile de la primirea raportului de evaluare și a deciziei, identifică un risc potențial grav pentru sănătatea publică sau care ar împiedica admiterea respectivei decizii, pe baza unui risc potențial grav pentru sănătatea umană sau animală sau pentru mediul înconjurător, în cazul medicamentelor de uz veterinar, statul membru în cauză informează statul membru de referință și face o declarație detaliată privind motivele deciziei sale.

Statul membru de referință transmite cererea grupurilor de coordonare în vederea aplicării articolului 33 alineatele (3), (4) și (5) din Directiva 2001/82/CE sau a articolului 29 alineatele (3), (4) și (5) din Directiva 2001/83/CE motivului de dezacord și informează în consecință titularul autorizației de introducere pe piață și statele membre în cauză.

În cazul în care o cerere privind un grup de modificări este transmisă grupului de coordonare, întreaga cerere grupată va fi suspendată până la luarea unei decizii, cu excepția cazului în care statul membru de referință decide în alt fel. Cu toate acestea, grupul de coordonare și eventual Comitetul pentru medicamente de uz uman sau Comitetul pentru medicamente de uz veterinar vor discuta doar modificarea sau modificările în cauză, și nu întregul grup de modificări.

Ca și în cazul procedurii inițiale pentru autorizația de introducere pe piață, ar trebui remarcat că regulamentul privind modificările nu prevede ca solicitantul să sesizeze grupul de coordonare.

Statul membru de referință va informa statele membre în cauză și titularul autorizației de introducere pe piață asupra autorizării sau respingerii modificării sau modificărilor (precizând motivele pentru rezultatul negativ). În cazul în care mai multe modificări de tip II sau un grup de modificări de tip II cuprinzând alte modificări minore au fost prezentate sub forma unei singure cereri, statul membru de referință va informa solicitantul și statele membre în cauză în privința modificării sau modificărilor care au fost autorizate sau respinse. Solicitantul poate retrage o modificare din cererea grupată pe parcursul procedurii.

După comunicarea unei decizii pozitive privind modificările referitoare la schimbarea rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării sau prospectului, solicitantul ar trebui să prezinte tuturor statelor membre în cauză traducerea textelor cuprinzând informațiile privind produsele în decurs de 7 zile.

După autorizarea modificării sau modificărilor, autoritățile competente ale statelor membre vizate modifică, unde e cazul, autorizația de introducere pe piață pentru a reflecta modificarea sau modificările în termen de 2 luni sau de 30 de zile, în cazul în care modificarea duce la prelungirea cu 6 luni a certificatului suplimentar de protecție, în sensul articolului 13 alineatele (1) și (2) din Regulamentul (CEE) nr. 1768/92 al Consiliului, în conformitate cu articolul 36 din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006.

Modificările majore de tip II autorizate pot fi puse în aplicare în termen de 30 de zile după informarea titularului autorizației de introducere pe piață în privința autorizării modificării sau modificărilor de către statul membru de referință, cu condiția ca documentele necesare pentru modificarea autorizației de introducere pe piață să fie prezentate statului membru în cauză.

Modificările referitoare la aspectele de siguranță trebuie puse în aplicare într-un termen convenit între statul membru de referință și titular.

2.3.4. Evaluarea modificărilor de tip II pentru procedura centralizată

La primirea unei cereri de tip II, aceasta va fi tratată de agenție după cum urmează:

Dacă cererea înaintată agenției conține elementele menționate la punctul 2.3.1, agenția va confirma primirea unei cereri valide pentru o modificare majoră de tip II. Agenția va declanșa procedura începând cu data de confirmare a primirii cererii valide. Titularul autorizației de introducere pe piață va fi informat la declanșarea procedurii în privința planificării adoptate.

În general, pentru modificările majore de tip II, se va recurge la o perioadă de evaluare de 60 de zile. Această perioadă poate fi redusă de agenție, ținând cont de urgența problemei, în special pentru probleme legate de siguranță, sau poate fi extinsă de către agenție la 90 de zile, pentru modificările privind schimbarea sau completarea indicațiilor terapeutice. Pentru modificările privind medicamentele de uz veterinar menționate în partea 2 din anexa V la regulamentul privind modificările, se va recurge la o perioadă de evaluare de 90 de zile.

În cursul perioadei de evaluare, Comitetul pentru medicamente de uz uman sau Comitetul pentru medicamente de uz veterinar poate solicita informații suplimentare și poate adopta o planificare care să precizeze data la care titularul autorizației de introducere pe piață trebuie să prezinte datele solicitate și perioade de evaluare prelungită, acolo unde este cazul.

Procedura va fi suspendată până la primirea informațiilor suplimentare. În general, se aplică o suspendare de până la 1 lună. Pentru suspendări care depășesc 1 lună, titularul autorizației de introducere pe piață ar trebui să trimită agenției o cerere motivată, spre aprobarea comitetului corespunzător.

Pentru orice cerere de informații suplimentare de monitorizare, în general se va aplica o procedură de suspendare suplimentară de până la 1 lună; se poate recurge la un maxim de 2 luni, dacă acest lucru se justifică.

Analiza răspunsurilor de către comitet poate dura între 30 și 60 de zile, în funcție de complexitatea și cantitatea de date solicitate titularului autorizației de introducere pe piață.

Cererea de informații suplimentare sau cererea de informații de monitorizare ar trebui trimisă titularului autorizației de introducere pe piață împreună cu o planificare care să precizeze termenul până la care titularul autorizației de introducere pe piață poate să trimită datele solicitate, precum și perioada extinsă a evaluării, acolo unde este cazul.

Se pot furniza și explicații orale Comitetului pentru medicamente de uz uman sau Comitetului pentru medicamente de uz veterinar la cererea comitetului sau a titularului de autorizație de introducere pe piață, acolo unde este cazul.

2.3.5. Rezultatul evaluării modificărilor de tip II pentru procedura centralizată

La adoptarea unui aviz al Comitetului pentru medicamente de uz uman sau al Comitetului pentru medicamente de uz veterinar, agenția va informa titularul autorizației de introducere pe piață și Comisia în termen de 15 zile dacă avizul este favorabil sau defavorabil (precum și motivele pentru rezultatul defavorabil) și va preciza dacă decizia Comisiei care acordă autorizația de introducere pe piață necesită vreo modificare. În cazul în care mai multe modificări de tip II sau o grupare a uneia sau mai multor modificări de tip II cu alte modificări minore au fost prezentate în cadrul aceleiași cereri, agenția va emite un aviz reflectând rezultatul final al procedurii. Acest aviz va menționa și modificările care nu sunt considerate ca autorizabile. Solicitantul poate retrage o modificare din cererea grupată pe parcursul procedurii.

Procedura de reexaminare prevăzută la articolul 9 alineatul (2) și la articolul 34 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 se aplică și avizului adoptat cu privire la cererile de modificări majore de tip II.

La primirea avizului final, Comisia modifică, unde este cazul, autorizație de introducere pe piață pentru a introduce modificarea sau modificările în termen de 2 luni sau de 30 de zile, în cazul în care modificarea duce la o prelungire de 6 luni a certificatului de protecție suplimentară.

În cazul în care un grup de modificări ale condițiilor autorizației de introducere pe piață, prezentat ca parte a unei notificări, a fost autorizat, Comisia va actualiza autorizația de introducere pe piață prin intermediul unei singure decizii care să acopere toate modificările autorizate.

Modificările majore de tip II autorizate pot fi puse în aplicare numai după ce Comisia a modificat decizia care acordă autorizația de introducere pe piață și a notificat titularul în consecință. În cazul în care nu sunt necesare modificări ale deciziei de acordare a autorizației de introducere pe piață în urma autorizării unei modificări majore de tip II, modificarea autorizată poate fi pusă în aplicare numai după informarea în consecință de către Comisie a titularului autorizației de introducere pe piață.

Modificările referitoare la aspectele de siguranță trebuie puse în aplicare într-un termen convenit între Comisie și titular.

2.4. Prelungiri

Anexa I la regulamentul privind modificările stabilește o listă de modificări care vor fi considerate ca prelungiri. În conformitate cu articolul 19 din regulamentul privind modificările, astfel de cereri vor fi evaluate conform aceleiași proceduri ca și cea de acordare a autorizației inițiale de introducere pe piață cu care este corelată. Pentru prelungire, fie se va acorda o nouă autorizație de introducere pe piață, fie prelungirea va fi inclusă în autorizația de introducere pe piață inițială cu care este corelată.

2.4.1. Depunerea cererilor de prelungire

Cererile de prelungire trebuie trimise tuturor statelor membre în cauză sau agenției.

Titularii de autorizații de introducere pe piață pot grupa în cadrul unei singure cereri solicitarea uneia sau mai multor prelungiri cu una sau mai multe modificări pentru un același produs, cu condiția ca această solicitare să corespundă unuia dintre cazurile menționate în anexa III la regulamentul privind modificările sau dacă s-a căzut de acord în prealabil asupra acestui caz cu statul membru de referință sau cu agenția. Cu toate acestea, regulamentul privind modificările nu prevede o repartizare a sarcinilor referitoare la cererile de prelungire.

Cererea trebuie depusă după cum urmează, în conformitate cu titlurile și numerotarea formatului UE-DTC sau cu formatul Instrucțiunilor către solicitanți, volum 6B (pentru medicamente de uz veterinar când formatul UE-DTC nu este disponibil):

- scrisoare de intenție;
- formularul UE de cerere completat (publicat în Instrucțiunile către solicitanți);
- date justificative referitoare la prelungirea propusă. Câteva instrucțiuni privind studiile suplimentare corespunzătoare necesare pentru cererile de prelungire sunt disponibile în Instrucțiunile pentru solicitanți, volumul 2A sau 6A, capitolul I, apendicele IV;
- ar trebui furnizat un modul 1 complet (partea 1 fiind destinată medicamentelor de uz veterinar), cu motivarea absenței datelor sau a documentelor incluse în secțiunea sau secțiunile relevante din modulul 1 sau din partea 1;
- actualizarea sau addendumul la rezumatele privind calitatea, la sinopsisurile non-clinice și clinice (sau rapoarte de expertiză pentru medicamentele de uz veterinar), dacă sunt relevante. Dacă sunt prezentate rapoarte ale unor studii clinice sau non-clinice, chiar și în cazul unui singur astfel de raport, rezumatul sau rezumatele aferente ar trebui incluse în modulul 2;
- în cazul în care prelungirea afectează rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea sau prospectul: informațiile revizuite privind produsul, prezentate în formatul corespunzător.

Pentru cererile de prelungire din cadrul procedurii naționale, statul membru de referință ar trebui să primească, de asemenea, o listă a datelor de distribuție, care să indice numărul de procedură, datele la care cererile au fost trimise

fiecărui stat membru în cauză și dovada achitării taxelor corespunzătoare solicitate de autoritățile naționale competente.

Pentru prelungirile din cadrul procedurii centralizate, taxele aferente pentru prelungire sau pentru prelungiri, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 297/95 al Consiliului ar trebui achitate în conformitate cu procedurile financiare ale agenției.

2.4.2. Evaluarea prelungirii pentru procedura națională

La primirea unei cereri de prelungire, aceasta va fi tratată ca o autorizație inițială de introducere pe piață în conformitate cu Directiva 2001/82/CE sau cu Directiva 2001/83/CE și cu Instrucțiunile pentru solicitanți, volumul 2A sau 6A, capitolul 2.

2.4.3. Evaluarea prelungirii pentru procedura centralizată

La primirea unei cereri de prelungire, agenția va trata cererea ca pe o cerere de autorizație inițială de introducere pe piață, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

2.5. Vaccinurile antigripale de uz uman

Mai jos sunt furnizate instrucțiuni privind punerea în aplicare a prevederilor articolelor 12 și 18 din regulamentul privind modificările cu privire la actualizarea anuală a cererilor privind vaccinurile antigripale de uz uman.

Din cauza specificităților iminente producerii vaccinurilor antigripale de uz uman, se aplică o procedură „rapidă” specială pentru modificările anuale ale substanțelor active în vederea actualizării anuale a vaccinului antigripal de uz uman și a respectării recomandării UE privind compoziția vaccinului împotriva tulpinii sau tulpinilor virusului gripal uman din sezonul următor.

Orice modificare a vaccinurilor antigripale de uz uman, alta decât actualizările anuale va respecta procedura de modificare prevăzută în celelalte secțiuni ale prezentului ghid. Cu toate acestea este posibilă gestionarea unor astfel de modificări cu ajutorul unei proceduri de urgență speciale, dacă este cazul, într-o situație de pandemie așa cum este prevăzut în articolul 21 din regulamentul privind variațiile.

Procedura „rapidă” constă din două etape. Prima etapă se referă la evaluarea datelor administrative și calitative menționate în anexa IV (rezumatul caracteristicilor produselor, etichetarea și prospectul, precum și documentația chimică, farmaceutică și biologică). A doua etapă se ocupă de evaluarea datelor clinice și a datelor privind stabilitatea medicamentelor.

Se recomandă titularilor de autorizații de introducere pe piață să discute în prealabil actualizările anuale cu statul membru de referință sau cu agenția.

2.5.1. Prezentarea modificărilor pentru actualizarea anuală a cererilor referitoare la vaccinuri antigripale de uz uman

Modificările substanței active în vederea actualizării anuale a cererilor privind vaccinurile antigripale de uz uman trebuie prezentate statului membru de referință și tuturor statelor membre în cauză sau agenției.

Cererea trebuie prezentată după cum urmează, în conformitate cu titlurile și numărătoarea corespunzătoare formatului UE-DTC:

- scrisoare de intenție;
- formularul UE de cerere completat (publicat în Instrucțiunile către solicitanți);
- actualizarea sau addendumul la rezumatele privind calitatea, la sinopsurile non-clinice și clinice, în măsura în care sunt relevante. Dacă sunt prezentate rapoarte de studii clinice sau non-clinice, chiar și în cazul unui singur astfel de raport, rezumatul sau rezumatele aferente ar trebui incluse în modulul 2. Date justificative chimico-farmaceutico-biologice referitoare la modificarea propusă.

Un raport de expertiză chimico-farmaceutico-biologică revizuit sau un addendum la raportul de expertiză existent. De asemenea, sunt solicitate următoarele date:

Compoziția medicamentului

Formularea sau formulările din studiile clinice: formula actuală (tulpinile din noul sezon)

Formula de fabricare: formula actuală

Un exemplar al specificațiilor autorizate sub formă de tabel

Procesul de fabricație:

- loturi de tulpini sursă: istoric:
 - nivelul de reînsămânțare;
 - caracteristicile hemaglutininei și neuraminidazei;
 - protocoale analitice (incluzând rezultatele studiilor pe loturile de tulpini sursă);
- material monovalente:
 - procesul de fabricație;
 - modificări specifice tulpinii;
 - validarea etapelor critice de fabricație (noi tulpini);
 1. Inactivarea
 2. Eficiența fragmentării.

Testarea specifică de control al calității: validarea testului SRD pentru noile tulpini

Rezultatele analizelor lotului (mase monovalente): rezultatele primelor trei mase monovalente din fiecare lot de material de sursă de lucru al noilor tulpini (incluzând testul pentru neuraminidază)

Exemplarele specificațiilor autorizate și ale metodelor analitice ale testelor de rutină sub formă de tabel

Teste de stabilitate pentru substanțele active: rezultatele materialelor monovalente când sunt folosite pentru o perioadă mai lungă de un an.

Testele de stabilitate pentru produsul finit: rezultatele privind vaccinul precedent

Angajamentul de raportare a datelor privind stabilitatea pentru noul vaccin, dacă specificațiile nu corespund.

Protocolul anual de testare a stabilității – Date clinice justificând datele aferente modificării propuse:

Un raport de expertiză clinico-farmaceutică revizuit sau un addendum la raportul de expertiză existent.

Rezultatele studiilor clinice privind noul vaccin trebuie transmise sub forma unui scurt raport final, care să includă:

- date brute;
- caracteristicile populației studiate (demografie, comorbiditate, medicație);
- tabele standardizate pentru imunogenitate și reactivitate;

Ar trebui specificat clar tipul de test serologic utilizat.

Solicitanții sunt îndemnați să includă următoarele rapoarte periodice actualizate privind siguranța (PSUR) în setul de date clinice:

- PSUR pentru perioada 1 septembrie-30 aprilie a sezonului precedent;
- PSUR pentru perioada 1 mai-31 august a penultimului sezon;
- Informațiile revizuite privind produsul prezentate în formatul corespunzător.

Pentru actualizarea anuală a cererilor privind vaccinurile anti-gripale de uz uman din cadrul procedurii naționale, statul membru de referință ar trebui să primească, de asemenea, o listă a datelor de distribuție, care să indice numărul de procedură, datele la care au fost trimise cererile fiecărui stat membru în cauză și dovada achitării taxelor corespunzătoare solicitate de autoritățile naționale competente.

Pentru actualizarea anuală a cererilor privind vaccinurile anti-gripale de uz uman din cadrul procedurii centralizate, taxele aferente pentru modificare, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 297/95 al Consiliului se achită în conformitate cu procedurile financiare ale agenției.

2.5.2. Evaluarea modificărilor pentru procedura națională

La primirea unei cereri de modificare anuală a unui vaccin antigripal de uz uman, aceasta va fi tratată de statul membru de referință după cum urmează:

Statul membru de referință va confirma primirea unui cereri valide referitoare la modificarea anuală a vaccinului antigripal de uz uman în termen de 7 zile și va informa titularul și statul membru în cauză în privința declanșării procedurii.

În termen de 15 zile de la declanșarea procedurii, statul membru de referință va trimite statelor membre în cauză un raport de evaluare preliminar privind datele administrative și documentația referitoare la calitate. Statele membre în cauză ar trebui să trimită comentariile privind evaluarea preliminară în termen de 6 zile.

În cursul perioadei de evaluare, statul membru de referință poate trimite titularului o cerere de informații suplimentare și să informeze în consecință statul membru în cauză. Documentul conținând răspunsul ar trebui pus la dispoziție în maximum 7 zile. Cu toate acestea, procedura nu va fi suspendată.

Statul membru de referință va pregăti raportul de evaluare final cuprinzând decizia sa în privința datelor administrative și aspectelor referitoare la calitate în termen de 30 de zile de la declanșarea procedurii.

Statele membre în cauză admit decizia privind datele administrative și calitative în termen de 12 zile și va informa statul membru de referință în consecință. Acesta va informa titularul autorizației de introducere pe piață în privința rezultatului.

În urma deciziei privind datele administrative și calitative, titularul autorizației de introducere pe piață, în cazul în care statul membru de referință solicită acest lucru, dispune de maximum 12 zile pentru a prezenta tuturor statelor membre în cauză documentația clinică și datele privind stabilitatea medicamentului.

Statul membru de referință va transmite raportul de evaluare privind documentația clinică împreună cu decizia sa finală tuturor statelor membre în cauză în termen de 7 zile de la primirea datelor clinice.

Statele membre în cauză admit decizia finală respectivă și adoptă o decizie conformă cu decizia finală în cele 7 zile imediat următoare.

2.5.3. Evaluarea modificărilor pentru procedura centralizată

La primirea unei cereri de modificare anuală a unui vaccin antigripal de uz uman, aceasta va fi tratată de agenție după cum urmează:

Agenția va confirma primirea unui cereri valide pentru modificarea anuală a vaccinului antigripal de uz uman în termen de 7 zile și va informa titularul în privința declanșării procedurii.

Comitetul pentru medicamente de uz uman dispune de maximum 45 de zile de la declanșarea procedurii pentru a emite un aviz inițial privind calitatea documentației transmise.

Se prevede adoptarea unui aviz al Comitetului pentru medicamente de uz uman sau a unei cereri de informații suplimentare în termen de 30 de zile. În cazul în care comitetul

solicită informații suplimentare, titularul autorizației de introducere pe piață furnizează un răspuns în termen de 3 zile, iar comitetul va adopta avizul privind documentația privind calitatea în termen de 45 de zile. Avizul va fi transmis Comisiei, care, dacă este necesar și pe baza avizului respectiv, va adopta o decizie privind modificarea condițiilor autorizației de introducere pe piață și va informa titularul cu privire la aceasta.

În urma emiterii avizului privind datele calitative, titularul autorizației de introducere pe piață, în cazul în care agenția solicită acest lucru, prezintă agenției documentația clinică și datele privind stabilitatea medicamentului într-o perioadă maximă de 57 de zile. La primirea datelor respective, comitetul dispune de maximum 10 zile pentru a adopta un aviz final care va fi transmis Comisiei și titularului de autorizație de introducere pe piață de către agenție într-un interval maxim de 3 zile.

Dacă este cazul și pe baza avizului final al comitetului, Comisia va modifica decizia de acordare a autorizației de introducere pe piață și va actualiza Registrul comunitar al medicamentelor.

2.6. Măsuri restrictive urgente din motive de siguranță

Articolul 22 din regulamentul privind modificările prevede ca, în eventualitatea unui risc pentru sănătatea publică în cazul medicamentelor de uz uman sau în eventualitatea unui risc pentru sănătatea oamenilor sau a animalelor sau pentru mediu, în cazul medicamentelor de uz veterinar, titularul autorizației de introducere pe piață să ia provizoriu „măsuri restrictive urgente din motive de siguranță”.

Măsurile restrictive urgente din motive de siguranță privesc una sau mai multe modificări provizorii ale informațiilor privitoare la un produs impuse de sistemul de farmacovigilență, de siguranța preclinică sau de semnalele în privința calității care ar putea cauza probleme grave considerate de titularul autorizației de introducere pe piață ca un risc pentru sănătatea umană sau animală sau pentru mediul înconjurător și care trebuie așadar comunicate imediat medicilor curanți și utilizatorilor; aceste informații noi au un impact asupra utilizării în siguranță a medicamentului, și mai ales cu privire la unul sau mai multe dintre elemente următoare cuprinse în rezumatul caracteristicilor produsului: indicații terapeutice, posologie, contraindicații, avertismente, specie țintă și perioade de retragere. Aceste modificări urgente vor fi introduse ulterior prin intermediul unei modificări corespunzătoare a autorizației de introducere pe piață.

Titularul autorizației de introducere pe piață trebuie să notifice fără întârziere statele membre în cauză sau agenția și Comisia cu privire la măsurile restrictive care trebuie introduse.

Dacă autoritatea competentă sau Comisia nu a ridicat niciun fel de obiecții în interval de 24 de ore după primirea respectivelor informații, măsurile restrictive urgente din motive de siguranță sunt considerate admise. Ele trebuie puse în aplicare într-un termen convenit între Comisie sau statul membru de referință și titular.

Astfel de măsuri restrictive urgente din motive de siguranță pot, de asemenea, fi impuse de către Comisie (pentru medicamente autorizate prin procedura centralizată) sau de către autoritățile naționale competente (pentru medicamentele autorizate prin procedura națională) în eventualitatea unui risc pentru sănătatea publică, în cazul medicamentelor de uz uman, sau în eventualitatea unui risc pentru sănătatea umană sau animală, în cazul medicamentelor de uz veterinar.

Cererea de modificare aferentă care reflectă măsurile restrictive urgente din motive de siguranță (fie solicitate de către titular, fie impuse de către Comisie sau de către autoritățile naționale competente) trebuie transmisă cât mai curând în termen de 15 zile de la inițierea măsurilor restrictive urgente din motive de siguranță.

3. INSTRUCȚIUNI REFERITOARE LA PROCEDURA DE REPARTIZARE A SARCINILOR

Articolul 20 din regulamentul privind modificările prevede posibilitatea ca un titular de autorizație de introducere pe piață să prezinte în cadrul aceleiași cereri aceeași modificare de tip IB și de tip II sau același grup de modificări corespunzător unuia dintre cazurile menționate în anexa III la regulament sau convenit cu statul membru de referință sau cu agenția și care nu prevede nicio prelungire care să afecteze mai mult de o autorizație de introducere pe piață deținută de unul și același titular.

Pentru a evita suprapunerea inutilă a eforturilor de evaluare a unor astfel de modificări, s-a stabilit o procedură de repartizare a sarcinilor prin care o autoritate („autoritatea de referință”), aleasă dintre autoritățile competente ale statelor membre și agenției, va examina modificarea în numele celorlalte autorități în cauză.

În cazul în care cel puțin una dintre autorizațiile de introducere pe piață în cauză a fost autorizată prin intermediul procedurii centralizate, agenția se va erija în autoritate de referință (secțiunea 3.4). În toate celelalte cazuri, autoritatea națională competentă, desemnată de grupul de coordonare și ținând seamă de recomandarea titularului va acționa ca autoritate de referință (secțiunea 3.2).

Pentru a încuraja planificarea procedurii, titularii de autorizații de introducere pe piață sunt rugați să informeze cu cel puțin 3 luni înainte agenția sau grupul de coordonare și autoritatea de referință desemnată în privința prezentării unei modificări sau a unui grup de modificări căruia urmează să i se aplice procedura de repartizare a sarcinilor.

Pentru a beneficia de procedura privind distribuirea echitabilă a sarcinilor, se consideră că aceleași modificări se vor aplica diferitelor medicamente aferente, fără să fie nevoie sau cu o nevoie minimă de evaluare a potențialului impact specific produsului. Așadar, în cazul în care „aceleași” modificări ale diferitelor autorizații de introducere pe piață necesită prezentarea unor seturi de date justificative pentru fiecare medicament în cauză și o evaluare specială specifică produsului, astfel de modificări nu vor beneficia de repartizarea sarcinilor.

3.1. Prezentarea cererilor privind modificarea sau modificările în cadrul repartizării sarcinilor

O modificare sau un grup de modificări prezentate în vederea repartizării sarcinilor ar trebui transmise în conformitate cu

prevederile secțiunii 2.2-2.3 de mai sus și ar trebui furnizate ca un set de prezentare incluzând toate modificările pentru toate medicamentele. Acest set va include și o scrisoare de intenție comună și un formular de cerere, precum și documente justificative aparte pentru fiecare medicament în cauză și informații revizuite privind produsul (dacă e cazul) pentru fiecare medicament în cauză. Acest lucru va permite autorităților competente să actualizeze dosarul pentru fiecare autorizație de introducere pe piață inclusă în cadrul procedurii privind distribuirea echitabilă a sarcinilor cu informațiile relevante noi sau modificate.

Cererea de repartizare a sarcinilor trebuie prezentată tuturor autorităților competente relevante, respectiv, pentru procedura centralizată, agenției și tuturor statele membre în care produsele respective sunt autorizate.

3.2. Evaluarea repartizării sarcinilor pentru procedura națională

În cazul în care titularul autorizației de introducere pe piață informează grupul de coordonare asupra unei viitoare proceduri de repartizare a sarcinilor, grupul de coordonare va decide la următoarea întâlnire în privința autorității de referință, luând în considerare propunerea titularului și, dacă e cazul, o altă autoritate relevantă care să asiste autoritatea de referință, în conformitate cu articolul 20 alineatul (3) din regulamentul privind modificările. Titularul autorizației de introducere pe piață va fi informat de grupul de coordonare în privința deciziei care desemnează ca autoritate de referință una dintre autoritățile naționale competente.

La primirea unei cereri de repartizare echitabilă a sarcinilor, aceasta va fi tratată de autoritatea de referință după cum urmează:

Autoritatea de referință va confirma primirea unei cereri valide pentru repartizarea sarcinilor. Imediat după confirmarea de primire a unei cereri valide, autoritatea de referință va declanșa procedura. Titularul autorizației de introducere pe piață și statele membre în cauză vor fi informați în privința planificării la declanșarea procedurii.

În general, procedurile de repartizare a sarcinilor se vor încadra într-o perioadă de evaluare de 60 de zile sau de 90 de zile pentru modificările menționate în anexa V, partea 2 la regulamentul privind modificările. Această perioadă poate fi redusă totuși de către autoritatea de referință ținând cont de urgența problemei, mai ales în cazul problemelor de siguranță sau poate fi prelungită la o perioadă de evaluare de 90 de zile, în cazul în care modificările menționate în anexa V, partea 1 la regulamentul privind modificările fac parte din procedura de repartizare a sarcinilor.

Autoritatea de referință pregătește un proiect de raport de evaluare, în funcție de planificarea anunțată și îl va transmite statelor membre în cauză pentru comentarii, precum și titularului de autorizație de introducere pe piață, pentru informare. Statele membre în cauză ar trebui să trimită comentariile privind proiectul de raport de evaluare, la termenul prevăzut în planificare.

Pe parcursul perioadei de evaluare, autoritatea de referință poate trimite titularului autorizației de introducere pe piață o cerere de informații suplimentare.

Procedura va fi suspendată până la primirea informațiilor suplimentare. În general, se aplică o suspendare de până la o lună. Pentru perioadele de suspendare mai lungi, titularul autorizației de introducere pe piață ar trebui să trimită autorității de referință o cerere argumentată spre aprobare.

Analiza răspunsurilor poate dura între 30 și 60 de zile, în funcție de complexitatea și cantitatea datelor solicitate titularului autorizației de introducere pe piață.

Cererea de informații suplimentare ar trebui trimisă titularului de autorizație de introducere pe piață împreună cu o planificare care să precizeze termenul până la care titularul autorizației de introducere pe piață trebuie să trimită datele solicitate, precum și perioada extinsă a evaluării, dacă este cazul.

După recepționarea răspunsului solicitantului, autoritatea de referință va finaliza proiectul de raport de evaluare privind cererea și îl va transmite statelor membre în cauză și titularului de autorizație de introducere pe piață pentru informare la termenul prevăzut în planificare. Statele membre în cauză ar trebui să trimită comentariile privind proiectul final de raport de evaluare, la termenul prevăzut în planificare.

3.3. Rezultatul evaluării pentru procedura națională

La finalizarea revizuirii modificărilor prin procedura de repartizare a sarcinilor, autoritatea de referință va emite un aviz reflectând rezultatul final.

În cazul unei decizii favorabile privind cererea referitoare la repartizarea sarcinilor, autoritatea de referință va informa solicitantul și statul membru în cauză despre autorizarea repartizării sarcinilor. Un astfel de aviz va menționa, de asemenea, modificările (de exemplu, cele care fac parte dintr-un grup sau cele referitoare la un medicament specific) care nu sunt considerate ca putând fi autorizate.

În cazul unei decizii defavorabile, autoritatea de referință va informa solicitantul, precum și statele membre în cauză despre respingerea cererii referitoare la repartizarea sarcinilor (precum și despre motivele rezultatului defavorabil).

În termen de 30 de zile după primirea avizului, statele membre în cauză autorizează avizul și informează statul membru de referință cauză și modifică autorizația de introducere pe piață în consecință.

În cazul în care unul dintre statele membre în cauză identifică, în decurs de 30 de zile după primirea avizului, un risc potențial grav pentru sănătatea publică sau un risc potențial grav pentru sănătatea umană și animală sau pentru mediul înconjurător, în cazul unor medicamente de uz veterinar, statul membru respectiv informează autoritatea de referință în consecință, iar autoritatea de referință trimite cererea grupului de coordonare în vederea aplicării articolului 33 alineatele (3), (4) și (5) din Directiva 2001/82/CE sau a articolului 29 alineatele (3), (4) și (5) din Directiva 2001/83/CE obiectului de dezacord.

Regulamentul privind modificările nu prevede ca solicitantul să sesizeze grupul de coordonare.

După comunicarea unui aviz pozitiv referitor la modificările privind schimbarea rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării sau prospectului, solicitantul ar trebui să prezinte în decurs de 7 zile traducerea textelor cuprinzând informațiile privind produsele tuturor statelor membre în cauză.

Modificarea sau modificările minore de tip IB autorizate prin intermediul procedurii de repartizare a sarcinilor poate fi puse în aplicare la primirea avizului favorabil din partea autorității de referință.

Modificările majore de tip II (inclusiv acelea care conțin una sau mai multe modificări minore grupate de tip BI) autorizate prin intermediul unei proceduri de repartizare a sarcinilor pot fi implementate după 30 de zile de la primirea avizului favorabil de la autoritatea de referință, cu excepția cazului în care cererea a fost transmisă grupului de coordonare în vederea aplicării articolului 33 alineatele (3), (4) și (5) din Directiva 2001/82/CE sau a articolului 29 alineatele (3), (4) și (5) din Directiva 2001/83/CE obiectului de dezacord.

Modificările referitoare la aspectele de siguranță trebuie puse în aplicare într-un termen convenit între titularul autorizației de introducere pe piață și autoritatea de referință.

3.4. Evaluarea repartizării sarcinilor pentru procedura centralizată

La primirea unei cereri referitoare la repartizarea sarcinilor, aceasta va fi tratată de agenție după cum urmează:

Agenția va confirma primirea unei cereri valide referitoare la repartizarea sarcinilor. Imediat după confirmarea de primire a unei cereri valide, agenția va declanșa procedura. Titularul autorizației de introducere pe piață va fi informat în privința planificării adoptate la declanșarea procedurii.

Agenția va desemna un raportor (și în anumite cazuri și un co-raportor) pentru a aplica procedura de evaluare.

În general, procedurile de repartizare a sarcinilor se vor încadra într-o perioadă de evaluare de 60 de zile sau de 90 de zile pentru modificările menționate în anexa V, partea 2 la regulamentul privind modificările. Această perioadă poate fi redusă totuși de către autoritatea de referință ținând cont de urgența problemei de fond, mai ales în cazul problemelor de siguranță, sau poate fi prelungită la o perioadă de evaluare de 90 de zile, în cazul în care modificările menționate în anexa V, partea 1 la regulamentul privind modificările fac parte din procedura de repartizare a sarcinilor.

În cursul perioadei de evaluare, Comitetul pentru medicamente de uz uman sau Comitetul pentru medicamente de uz veterinar poate solicita informații suplimentare și poate adopta o planificare care să precizeze data la care titularul autorizației de introducere pe piață trebuie să prezinte datele solicitate și perioada de evaluare prelungită, dacă este cazul.

Procedura va fi suspendată până la primirea informațiilor suplimentare. În general, se aplică o suspendare de până la 1 lună. Pentru suspendări care depășesc o 1 lună, titularul autorizației de introducere pe piață ar trebui să trimită o cerere motivată agenției spre aprobarea Comitetului pentru medicamente de uz uman sau Comitetului pentru medicamente de uz veterinar.

Pentru orice cerere de informații suplimentare ulterioară, în general se va aplica o procedură de suspendare suplimentară de până la 1 lună; se poate recurge la un maxim de 2 luni, dacă acest lucru se justifică.

Analiza răspunsurilor de către comitet poate dura între 30 și 60 de zile, în funcție de complexitatea și cantitatea de date furnizate de titularul autorizației de introducere pe piață.

Cererea de informații suplimentare sau cererea de monitorizare ar trebui trimisă titularului autorizației de introducere pe piață împreună cu o planificare care să precizeze termenul până la care titularul autorizației de introducere pe piață poate să trimită datele solicitate, precum și perioada extinsă a evaluării, acolo unde este cazul.

Se pot furniza și explicații orale Comitetului pentru medicamente de uz uman sau Comitetului pentru medicamente de uz veterinar la cererea comitetului aferent sau a titularului de autorizație de introducere pe piață, acolo unde este cazul.

3.5. Rezultatul evaluării pentru procedura centralizată

La finalizarea revizuirii modificărilor prin procedura de repartizare a sarcinilor, agenția va emite un aviz reflectând rezultatul final al procedurii. Un astfel de aviz va menționa, de asemenea, orice modificare (de exemplu, cele care fac parte dintr-un grup sau cele referitoare la un medicament specific) care nu este considerată ca putând fi autorizată.

La adoptarea avizului privind procedura de repartizare a sarcinilor de către comitet, agenția va informa titularul autorizației de introducere pe piață, Comisia și statele membre în cauză (dacă e cazul) dacă avizul este favorabil sau defavorabil (precizând și motivele pentru rezultatul defavorabil), precum și dacă decizia prin care se acordă autorizația de introducere pe piața UE necesită vreo modificare.

Procedura de reexaminare prevăzută la articolul 9 alineatul (2) și la articolul 34 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 se aplică și avizului adoptat pentru procedurile de repartizare a sarcinilor.

La primirea avizului final, dacă e cazul, Comisia modifică autorizațiile UE în interval de 30 de zile, iar statele membre în cauză (dacă e cazul) aprobă avizul final, informează agenția în consecință și, dacă e necesar, modifică autorizația de introducere pe piața națională în 30 de zile, cu excepția cazului în care se inițiază o procedură de sesizare în conformitate cu articolul 35 din Directiva 2001/82/CE sau cu articolul 31 din Directiva 2001/83/CE în decurs de 30 de zile de la primirea avizului final.

Pentru o cerere referitoare la repartizarea sarcinilor în privința condițiilor unor autorizații de introducere pe piață multiple deținute de același titular, decizia Comisiei se va aplica doar produselor autorizate prin procedura centralizată. Dacă modificarea se referă la mai mult de un singur produs autorizat prin procedura centralizată, actualizarea autorizațiilor de introducere pe piață se va face print-o decizie aparte pentru fiecare produs autorizat prin procedura centralizată.

Modificările minore de tip IB autorizate prin intermediul procedurii de repartizare a sarcinilor pot fi puse în aplicare la primirea avizului favorabil.

Modificarea sau modificările majore de tip II (inclusiv cele grupate cu modificări minore grupate de tip IB) autorizate prin intermediul unei proceduri de repartizare a sarcinilor pot fi puse în aplicare în interval de 30 de zile după primirea avizului favorabil din partea agenției, cu excepția cazului în care se inițiază o procedură de sesizare în conformitate cu articolul 35 din Directiva 2001/82/CE sau cu articolul 31 din Directiva 2001/83/CE în termen de 30 de zile de la primirea avizului final.

Modificările referitoare la aspectele de siguranță trebuie puse în aplicare într-un termen convenit între titularul autorizației de introducere pe piață și Comisie.