

Sporočilo Komisije – Smernice glede uporabe postopkov iz poglavij II, III in IV Uredbe Komisije (ES) št. 1234/2008 o pregledu sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini

(2009/C 323/04)

1. UVOD

Uredba Komisije (ES) št. 1234/2008 z dne 24. novembra 2008 o pregledu sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini⁽¹⁾ (v nadaljnjem besedilu: Uredba o spremembah) je bila v Uradnem listu objavljena 12. decembra 2008. Cilj Uredbe o spremembah je vzpostavitev preprostejšega, jasnejšega in prožnejšega pravnega okvira za obravnavanje sprememb dovoljenj za promet z zdravili, pri čemer se zagotavlja visoka raven varovanja zdravja ljudi in živali.

Člen 4(1)(b) Uredbe o spremembah določa, da mora Komisija pripraviti smernice glede uporabe postopkov iz poglavij II, III in IV navedene uredbe ter glede dokumentacije, ki se predloži v skladu s temi postopki.

Zato te smernice določajo podrobnosti o uporabi navedenih postopkov in zajemajo ukrepe, ki sledijo od predložitve vloge za pregled sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili do končnega izida postopka v zvezi z vlogo, ter časovni okvir in postopek, po katerem pristojni organi zaradi odobrene spremembe po potrebi spremenijo pogoje dovoljenja za promet z zdravilom.

Namen teh smernic je olajšati razlago in uporabo Uredbe o spremembah. Če obstaja dvom glede veljavnih predpisov, se je treba sklicevati na ustrezne določbe Uredbe o spremembah.

Opredelitve pojmov, ki veljajo za te smernice, so določene v Direktivi 2001/82/ES, Direktivi 2001/83/ES, Uredbi (ES) št. 726/2004 in tudi Uredbi o spremembah. Poleg tega je treba v teh smernicah vlagatelje iste matične družbe ali skupine družb in vlagatelje, ki so sklenili sporazume ali usklajeno ravnanje v zvezi z dajanjem ustreznega zdravila na trg, obravnavati kot istega imetnika dovoljenja za promet z zdravilom⁽²⁾.

Te smernice se uporabljajo za spremembe iz člena 1(1) Uredbe o spremembah. Kadar je v teh smernicah naveden centralizirani

postopek, se uporablja za obravnavanje sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili, izdanih v skladu z Uredbo (ES) št. 726/2004; kadar je naveden nacionalni postopek, se uporablja za obravnavanje sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili, izdanih v skladu z Direktivo 87/22/EGS, členoma 32 in 33 Direktive 2001/82/ES, členoma 28 in 29 Direktive 2001/83/ES, in tudi dovoljenj, izdanih po navedenih zadevah v skladu s členi 36, 37 in 38 Direktive 2001/82/ES ali členi 32, 33 in 34 Direktive 2001/83/ES, s čimer je bila dosežena popolna uskladitev. Spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravili, izdanih le po nacionalnih postopkih, niso zajete s temi smernicami.

V teh smernicah je „vključena država članica“ v skladu s členom 2(6) Uredbe o spremembah vsaka država članica, katere pristojni organ je izdal dovoljenje za promet z zadevnimi zdravili; „zadevne države članice“ so vse vključene države članice, razen referenčne države članice.

2. POSTOPKOVNA NAVODILA O OBRAVNAVANJU SPREMEMB

Obravnavanje sprememb zajema naslednje skupine, opredeljene v členu 2 Uredbe o spremembah:

- manjše spremembe tipa IA,
- manjše spremembe tipa IB,
- večje spremembe tipa II,
- razširitve,
- nujen varnostni ukrep.

Za vsako zgoraj navedeno skupino so zagotovljena navodila za predložitev sprememb, njihovo združevanje v skupine in obravnavanje sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini iz člena 1(1) Uredbe o spremembah.

⁽¹⁾ UL L 334, 12.12.2008, str. 7.

⁽²⁾ UL C 229, 22.7.1998, str. 4.

Da se omogočijo optimalno načrtovanje, razpoložljivost virov in opredelitev morebitnih postopkovnih vprašanj (npr. obravnavanje prekrivajočih se vlog), se imetnikom dovoljenj za promet z zdravili priporoča, da referenčno državo članico ali Evropsko agencijo za zdravila (v nadaljnjem besedilu: Agencija) ⁽¹⁾ obvestijo o vlogah za spremembe, ki jih bodo predložili v prihodnjih 6–12 mesecih. Zlasti je priporočljivo, da imetniki dovoljenj za promet z zdravili vsaj 2 meseca prej obvestijo referenčno državo članico ali Agencijo o predložitvi združenih sprememb, ki niso navedene v Prilogi III k Uredbi o spremembah, skupaj z utemeljitvijo za združevanje v skupine.

Referenčna država članica ali Agencija lahko obravnava vsa vprašanja, ki jih morda imajo imetniki dovoljenj za promet z zdravili v zvezi s posamezno prihodnjo vlogo za spremembo. Po potrebi se lahko pred predložitvijo organizira razprava z referenčno državo članico ali Agencijo za zagotovitev dodatnih regulativnih in postopkovnih nasvetov zlasti o prihodnjih vlogah.

Upoštevat je treba, da je treba skupino sprememb, ki je sestavljena iz različnih tipov sprememb, predložiti v skladu z „največjim“ tipom spremembe v skupini, pri čemer bo skupina v skladu z njo tudi obravnavana. Skupina, ki vključuje razširitev in večjo spremembo tipa II, bo na primer obravnavana kot vloga za razširitev; skupina, ki vključuje manjše spremembe tipa IB in tipa IA, bo obravnavana kot priglasitev sprememb tipa IB.

Kadar je v teh smernicah navedena predložitev priglasitev ali vlog za spremembe, objavi Agencija za vsak tip postopka v zvezi s centraliziranim postopkom število izvodov, ki jih je treba predložiti, v zvezi z nacionalnim postopkom pa število izvodov objavijo koordinacijske skupine, ustanovljene s členom 31 Direktive 2001/82/ES glede zdravil za uporabo v veterinarski medicini in členom 27 Direktive 2001/83/ES glede zdravil za uporabo v humani medicini (v nadaljnjem besedilu: koordinacijska skupina).

Priporočeno je, da imetniki dovoljenj za promet z zdravili takoj zagotovijo vse informacije v zvezi z začetkom uveljavitve zadevne spremembe, kadar jih zahteva ustrezn organ.

2.1 Manjše spremembe tipa IA

V tem oddelku so navedena navodila za uporabo členov 7, 8, 11, 14, 17, 23 in 24 Uredbe o spremembah v zvezi z manjšimi spremembami tipa IA.

Uredba o spremembah in „Smernice Komisije glede podrobnosti o različnih skupinah sprememb“ (v nadaljnjem besedilu: Smer-

⁽¹⁾ Kadar je v zvezi s tem navedena „referenčna država članica“, se uporablja za zdravila, odobrena po nacionalnem postopku. Kadar je navedena Agencija, se to uporablja za zdravila, odobrena po centraliziranem postopku.

nice Komisije o razvrstitvi) določajo seznam sprememb, ki se štejejo za manjše spremembe tipa IA. Za takšne manjše spremembe ni potrebna predhodna odobritev, vendar jih mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom priglasiti v 12 mesecih po začetku uveljavitve (postopek „ukrepaj in sporoči“). Kljub temu je za nekatere manjše spremembe tipa IA potrebna takojšnja priglasitev po začetku uveljavitve, da se zagotovi stalni nadzor zdravila.

V Smernicah Komisije o razvrstitvi so pojasnjeni pogoji, ki jih je treba izpolniti, da se za spremembo uporablja postopek priglasitve sprememb tipa IA, pri čemer je določeno, katere manjše spremembe tipa IA je treba priglasiti takoj po začetku uveljavitve.

2.1.1 Predložitev priglasitev sprememb tipa IA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v 12 mesecih ali takoj po začetku uveljavitve manjše spremembe tipa IA predložiti priglasitev vsem vključenim državam članicam hkrati ali Agenciji. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom lahko manjšo spremembo tipa IA, za katero ne velja takojšnja priglasitev, vključi v predložitev manjše spremembe tipa IA, ki zahteva takojšnjo priglasitev, ali v katero koli drugo spremembo. Izpolnjeni morajo biti pogoji iz členov 7(2)(a) in 7(2)(b) Uredbe o spremembah.

Rok za priglasitev manjših sprememb tipa IA je 12 mesecev, kar omogoča letno poročanje v zvezi s temi spremembami, pri čemer imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predloži več manjših sprememb tipa IA, ki so bile uveljavljene v prejšnjih 12 mesecih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom lahko združi več manjših sprememb tipa IA v eni priglasitvi, kot določa člen 7(2) Uredbe o spremembah. Uredba o spremembah omogoča več rešitev za združitve v skupino; imetnik lahko predloži skupino manjših sprememb tipa IA pogojev enega dovoljenja za promet z zdravilom v okviru ene priglasitve, če se hkrati priglasijo istemu ustreznemu organu. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom lahko združi tudi več manjših sprememb tipa IA pogojev več dovoljenj za promet v okviru ene priglasitve, če so te spremembe iste za vsa dovoljenja za promet z zdravilom in so hkrati priglašene istemu ustreznemu organu.

Kadar se letno poročanje in združevanje manjših sprememb tipa IA v skupine kombinirata, lahko ti „letno poročilo“ vključuje več priglasitev; nekatere od teh priglasitev so povezane z eno manjšo spremembo tipa IA, druge pa s skupino manjših sprememb tipa IA pogojev enega dovoljenja za promet z zdravilom ali skupino manjših sprememb tipa IA pogojev več dovoljenj za promet z zdravili, kot določa člen 7(2)(a) Uredbe o spremembah.

Kadar pogoji za združevanje v skupine niso izpolnjeni, letno poročilo vključuje eno priglasitev za vsako predloženo spremembo.

Priglasitev mora vključevati elemente iz Priloge IV k Uredbi o spremembah, navedene v skladu z ustreznimi naslovi in številčenjem v obliki iz „Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti“, Zvezek 2B, Obvestilo vlagateljem (v nadaljnjem besedilu: EU-CTD) ali obliki iz Obvestila vlagateljem, Zvezek 6B (zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kadar oblika EU-CTD ni na voljo):

- Spremni dopis.

- Izpolnjen obrazec vloge za spremembo EU (objavljen v Obvestilu vlagateljem), vključno s podrobnostmi o zadevnih dovoljenjih za promet z zdravili ter opisom vseh predloženih sprememb in datumom njihovega začetka uveljavitve. Kadar je sprememba posledica druge spremembe ali je z njo povezana, je treba v ustreznem oddelku obrazca vloge opisati povezavo med tema spremembama.

- Sklicevanje na del Smernic Komisije o razvrstitvi, da so izpolnjeni vsi pogoji in zahteve glede dokumentacije, ali po potrebi sklicevanje na priporočilo iz člena 5, ki se uporablja za ustrezno vlogo.

- Vsa dokumentacija, ki je določena v Smernicah Komisije o razvrstitvi.

- Če spremembe vplivajo na povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje ali navodila za uporabo: revidiran povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje ali navodil za uporabo (v nadaljnjem besedilu: podatki o zdravilu) v ustreznih oblikah. Kadar sprememba tipa IA vpliva na celotno obliko in čitljivost zunanje in stične ovojnine ali navodila za uporabo, je treba zagotoviti modele ali vzorce v skladu s poglavjem 7 Zvezka 2A ali 6A Obvestila vlagateljem ali na podlagi dogovora z referenčno državo članico ali Agencijo za vsak primer posebej.

Pri spremembah po nacionalnem postopku mora referenčna država članica prejeti tudi seznam datumov oddaje z navedeno številko postopka spremembe tipa IA, datumi odpošiljanja vlog posameznim vključenim državam članicam in potrdilom, da so bile plačane ustrezne pristojbine v skladu z zahtevami pristojnih nacionalnih organov.

Pri spremembah po centraliziranem postopku je treba v skladu s finančnimi postopki Agencije plačati ustrezno pristojbino za manjše spremembe tipa IA, kot je določeno v Uredbi Sveta (ES) št. 297/95.

Pri združenih manjših spremembah tipa IA v zvezi z več dovoljenji za promet z zdravili istega imetnika iz člena 7 Uredbe o spremembah je treba predložiti skupen spremni dopis in obrazec vloge z ločeno podporno dokumentacijo in revidiranimi podatki o zdravilu (če je primerno) za vsako zadevno zdravilo. Tako bodo lahko ustrezni organi posodobili dokumentacijo v zvezi s posameznim dovoljenjem za promet z zdravilom, vključenim v skupino, z ustreznimi spremenjenimi ali novimi informacijami.

2.1.2 Pregled sprememb tipa IA za nacionalni postopek

Referenčna država članica pregleda priglasitev sprememb tipa IA v 30 dneh po prejemu.

V 30 dneh referenčna država članica obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in zadevne države članice o izidu pregleda. Če je treba zaradi dovoljenja za promet z zdravilom spremeniti odločbo o izdaji dovoljenja za promet z zdravilom, vse vključene države članice posodobijo dovoljenje za promet z zdravilom v 2 mesecih po prejemu izida pregleda, ki ga je poslala referenčna država članica, ali v 6 mesecih po prejemu izida pregleda, ki ga je poslala referenčna država članica za manjše spremembe tipa IA, ki zahtevajo takojšnjo priglasitev.

Kadar se kot del ene priglasitve predloži ena ali več manjših sprememb tipa IA, referenčna država članica obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, katere spremembe so bile po pregledu sprejete ali zavrnjene. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora takoj prenehati uporabljati zavrnjene spremembe. Kadar ni predložena vsa potrebna dokumentacija, manjše spremembe tipa IA ne bodo nujno takoj zavrnjene, če vlagatelj nemudoma predloži vso manjkajočo dokumentacijo na zahtevo ustreznega organa, treba pa je poudariti, da je lahko manjša sprememba tipa IA v posebnih okoliščinah zavrnjena, kar pomeni, da mora vlagatelj prenehati uporabljati že uveljavljene spremembe.

2.1.3 Pregled sprememb tipa IA za centralizirani postopek

Agencija pregleda priglasitev sprememb tipa IA v 30 dneh po prejemu brez sodelovanja poročevalca za zadevno zdravilo, ki ga imenuje Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini ali Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Vendar Agencija predloži izvod priglasitve sprememb tipa IA poročevalcu v vednost.

V 30 dneh Agencija obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in Komisijo o izidu pregleda ter o tem, ali je treba spremeniti odločbo Komisije o izdaji dovoljenja za promet z zdravilom. V takšnem primeru Komisija posodobi dovoljenje za promet z zdravilom v 2 mesecih ali 6 mesecih za manjše spremembe tipa IA, ki zahtevajo takojšnjo priglasitev.

Kadar se predloži več manjših sprememb tipa IA kot del ene priglasitve, Agencija imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in Komisijo nedvoumno obvesti, katere spremembe so bile po pregledu sprejete ali zavrnjene. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora takoj prenehati uporabljati zavrnjene spremembe. Kadar ni predložena vsa potrebna dokumentacija, manjše spremembe tipa IA ne bodo nujno takoj zavrnjene, če vlagatelj nemudoma predloži vso manjkajočo dokumentacijo na zahtevo Agencije, treba pa je poudariti, da je lahko manjša sprememba tipa IA v posebnih okoliščinah zavrnjena, kar pomeni, da mora vlagatelj prenehati uporabljati že uveljavljene spremembe.

Komisija v primeru odobritve skupine manjših sprememb tipa IA pogojev enega dovoljenja za promet z zdravilom posodobi dovoljenje za promet z zdravilom z eno odločbo, ki zajema vse odobrene manjše spremembe tipa IA.

Komisija v primeru odobritve skupine manjših sprememb tipa IA pogojev več dovoljenj za promet z zdravili posodobi dovoljenje za promet z zdravilom s posameznimi odločbami za zadevna dovoljenja za promet z zdravili.

2.2 Manjše spremembe tipa IB

V tem oddelku so navedena navodila za uporabo členov 7, 9, 11, 15, 17, 23 in 24 Uredbe o spremembah v zvezi z manjšimi spremembami tipa IB.

Uredba o spremembah in Smernice Komisije o razvrstitvi določajo, katere spremembe se štejejo za manjše spremembe tipa IB. Takšne manjše spremembe je treba priglasiti pred začetkom izvajanja. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora pred začetkom uveljavitve spremembe počakati 30 dni in se tako prepričati, da štejejo ustrezni organi priglasitev za sprejemljivo (postopek „sporoči, počakaj in ukrepaj“).

2.2.1 Predložitev priglasitev sprememb tipa IB

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora vsem vključenim državam članicam hkrati ali Agenciji predložiti priglasitev za manjše spremembe tipa IB.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravili lahko v eno priglasitev združijo predložitev več manjših sprememb tipa IB ali predložitev manjše spremembe tipa IB in drugih manjših sprememb za isto dovoljenje za promet z zdravilom, če to ustreza enemu od primerov iz Priloge III k Uredbi o spremembah ali če je bilo predhodno dogovorjeno z referenčno državo članico ali Agencijo.

Kadar ista manjša sprememba tipa IB ali ista zgoraj navedena skupina manjših sprememb vpliva na več dovoljenj za promet z zdravili istega imetnika, lahko imetnik dovoljenja za promet z

zdravilom predloži te spremembe kot eno vlogo za „delitev dela“ (glej oddelek 3 o „delitvi dela“).

Priglasitev mora vključevati elemente iz Priloge IV k Uredbi o spremembah, navedene v skladu z ustreznimi naslovi in številčenjem v obliki EU-CTD ali obliki iz Zvezka 6B Obvestila vlagateljem (zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kadar oblika EU-CTD ni na voljo):

- Spremni dopis.
- Izpolnjen obrazec vloge za spremembo EU (objavljen v Obvestilu vlagateljem), vključno s podrobnostmi o zadevnih imetnikih dovoljenj za promet z zdravili. Kadar je sprememba posledica druge spremembe ali je z njo povezana, je treba v ustreznem oddelku obrazca vloge opisati povezavo med tema spremembama. Kadar se sprememba šteje za nerazvrščeno, je treba vključiti natančno utemeljitev za njeno predložitev kot priglasitev spremembe tipa IB.
- Sklicevanje na del Smernic Komisije o razvrstitvi ali po potrebi sklicevanje na priporočilo iz člena 5, ki se uporablja za ustrezno vlogo.
- Ustrezna dokumentacija, ki utemeljuje predlagano spremembo, vključno z vso dokumentacijo, določeno v Smernicah Komisije o razvrstitvi.
- Pri spremembah, ki jih zahteva pristojni organ zaradi novih podatkov, predloženih npr. v skladu s pogoji po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom ali v okviru obveznosti v zvezi s farmakovigilanco, je treba spremnemu dopisu priložiti izvod zahtevka.
- Če spremembe vplivajo na povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje ali navodila za uporabo: revidirani podatki o zdravilu v ustrezni obliki. Kadar manjša sprememba tipa IB vpliva na celotno obliko in čitljivost zunanje in stične ovojnine ali navodila za uporabo, je treba zagotoviti modele ali vzorce v skladu s poglavjem 7 Zvezka 2A ali 6A Obvestila vlagateljem ali na podlagi dogovora z referenčno državo članico ali Agencijo za vsak primer posebej.

Pri spremembah po nacionalnem postopku mora referenčna država članica prejeti tudi seznam datumov oddaje z navedeno številko postopka spremembe tipa IB, datumi odpošiljanja vlog posameznim vključenim državam članicam in potrdilom, da so bile plačane ustrezne pristojbine v skladu z zahtevami pristojnih nacionalnih organov.

Pri spremembah po centraliziranem postopku je treba v skladu s finančnimi postopki Agencije plačati ustrezno pristojbino za manjše spremembe tipa IB, kot je določeno v Uredbi Sveta (ES) št. 297/95.

2.2.2 Pregled sprememb tipa IB za nacionalni postopek

Po prejemu priglasitve spremembe tipa IB se ta priglasitev obravnava po naslednjem postopku:

Referenčna država članica v 7 koledarskih dneh pred začetkom postopka presoje preveri, ali se lahko predlagana sprememba šteje za manjšo spremembo tipa IB ter ali je priglasitev pravilna in popolna („validacija“).

Če se predlagana sprememba ne šteje za manjšo spremembo tipa IB v skladu s Smernicami Komisije o razvrstitvi ali ni razvrščena kot manjša sprememba tipa IB v priporočilu v skladu s členom 5 Uredbe o spremembah, pri čemer referenčna država članica meni, da lahko znatno vpliva na kakovost, varnost ali učinkovitost zdravila, referenčna država članica o tem takoj obvesti zadevne države članice in imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Če se zadevne države članice v naslednjih 7 dneh s tem strinjajo, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom revidirati in dopolniti svojo vlogo za spremembo, da bodo izpolnjene zahteve za vlogo za večjo spremembo tipa II. Po prejemu formalno popolne revidirane vloge za spremembo se začne postopek ocenjevanja spremembe tipa II (glej oddelek 2.3.2).

Če se zadevne države članice ne strinjajo z referenčno državo članico, referenčna država članica sprejme končno odločitev o razvrstitvi predlagane spremembe, pri čemer upošteva prejete pripombe.

Kadar referenčna država članica meni, da se predlagana sprememba lahko šteje za manjšo spremembo tipa IB, bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom seznanjen z izidom validacije in datumom začetka postopka.

V 30 dneh po potrditvi prejema formalno popolne priglasitve referenčna država članica obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom o izidu postopka. Če referenčna država članica imetniku ne pošlje svojega mnenja o priglasitvi v 30 dneh po potrditvi prejema formalno popolne priglasitve, se priglasitev šteje za sprejemljivo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom lahko v primeru negativnega izida v 30 dneh dopolni priglasitev, pri čemer ustrezno upošteva razloge za zavrnitev spremembe. Če imetnik dovoljenja za promet z zdravilom priglasitve ne dopolni v 30 dneh, kot je zahtevano, morajo spremembo zavrniti vse zadevne države članice.

Referenčna država članica v 30 dneh po prejemu dopolnjene priglasitve obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom o končnem sprejetju ali zavrnitvi (vključno z razlogi za negativno

mnenje) sprememb. Zadevne države članice bodo ustrezno obveščene.

Če je bila predložena skupina manjših sprememb kot del ene priglasitve, referenčna država članica imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in zadevne države članice obvesti, katere spremembe so bile po pregledu sprejete ali zavrnjene.

Ustrezni organi po potrebi posodobijo dovoljenje za promet z zdravilom v 6 mesecih po končanem postopku referenčne države članice. Vendar se lahko sprejete manjše spremembe spremembe tipa IB začnejo uveljavljati pred posodobitvijo dovoljenja za promet z zdravilom.

2.2.3 Pregled sprememb tipa IB za centralizirani postopek

Po prejemu priglasitve spremembe tipa IB Agencija to priglasitev obravnava po naslednjem postopku:

Agencija v 7 koledarskih dneh pred začetkom postopka presoje preveri, ali se lahko predlagana sprememba šteje za manjšo spremembo tipa IB ter ali je priglasitev pravilna in popolna („validacija“).

Če se predlagana sprememba ne šteje za manjšo spremembo tipa IB v skladu s Smernicami Komisije o razvrstitvi ali ni bila razvrščena kot manjša sprememba tipa IB v priporočilu v skladu s členom 5 Uredbe o spremembah, pri čemer Agencija meni, da lahko znatno vpliva na kakovost, varnost ali učinkovitost zdravila, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom o tem ustrezno obveščen ter mora revidirati in dopolniti svojo vlogo za spremembo, da bodo izpolnjene zahteve za vlogo za večjo spremembo tipa II. Po prejemu formalno popolne revidirane vloge za spremembo se začne postopek ocenjevanja spremembe tipa II (glej oddelek 2.3.4).

Kadar Agencija meni, da se predlagana sprememba lahko šteje za manjšo spremembo tipa IB, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom obveščen o izidu validacije in datumu začetka postopka.

Pri pregledu priglasitve spremembe tipa IB sodeluje poročevalec.

V 30 dneh po potrditvi prejema formalno popolne priglasitve Agencija o izidu postopka obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in Komisijo. Če Agencija imetniku ne pošlje svojega mnenja o priglasitvi v 30 dneh po potrditvi prejema formalno popolne priglasitve, se priglasitev šteje za sprejemljivo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom lahko v primeru negativnega izida v 30 dneh dopolni priglasitev, pri čemer ustrezno upošteva razloge za zavrnitev spremembe. Če imetnik dovoljenja za promet z zdravilom priglasitve ne dopolni v 30 dneh, kot je potrebno, se priglasitev zavrne.

Agencija v 30 dneh po prejemu dopolnjene priglasitve obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in Komisijo o končnem sprejetju ali zavrnitvi (vključno z razlogi za negativno mnenje) sprememb ter o tem, ali je treba odločbo Komisije o izdaji dovoljenja za promet z zdravilom spremeniti.

Kadar se predloži skupina manjših sprememb kot del ene priglasitve, Agencija imetnika dovoljenja za promet z zdravilom nedvoumno obvesti, katere spremembe so bile po pregledu sprejete ali zavrnjene.

Komisija po potrebi posodobi dovoljenje za promet z zdravilom v 6 mesecih po prejemu priglasitve Agencije. Vendar se lahko sprejete manjše spremembe tipa IB začnejo uveljavljati brez 6-mesečnega čakanja na posodobitev dovoljenja za promet z zdravilom, pri čemer je treba sprejete spremembe vključiti v priloge k vsem naslednjim regulativnim postopkom.

Komisija v primeru odobritve skupine manjših sprememb pogojev enega dovoljenja za promet z zdravilom, ki je bila predložena kot del ene priglasitve, posodobi dovoljenje za promet z zdravilom z eno odločbo, ki zajema vse odobrene manjše spremembe.

2.3 Večje spremembe tipa II

V tem oddelku so navedena navodila za uporabo členov 7, 10, 11, 13, 16, 17, 23 in 24 Uredbe o spremembah v zvezi z večjimi spremembami tipa II.

Uredba o spremembah in Smernice Komisije o razvrstitvi določajo, katere spremembe se štejejo za večje spremembe tipa II. Takšne večje spremembe je treba priglasiti pred začetkom uveljavitve (postopek „predhodnega dovoljenja“).

2.3.1 Predložitev vlog za spremembe tipa II

V primeru večje spremembe tipa II mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti vlogo vsem vključenim državam članicam hkrati ali Agenciji.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravili lahko v eni vlogi združijo predložitev več večjih sprememb tipa II ali predložitev več večjih sprememb tipa II in drugih manjših sprememb v zvezi z istim dovoljenjem za promet z zdravili, če to ustreza enemu od primerov iz Priloge III k Uredbi o spremembah ali če je bilo dogovorjeno z referenčno državo članico ali Agencijo.

Kadar ista večja sprememba tipa II ali ista zgoraj navedena skupina sprememb vpliva na več dovoljenj za promet z zdravili istega imetnika, lahko imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predloži te spremembe kot eno vlogo za „delitev dela“ (glej oddelek 3 o „delitvi dela“).

Vloga mora vključevati elemente iz Priloge IV k Uredbi, navedene v skladu z ustreznimi naslovi in številčenjem v obliki EU-CTD ali obliki iz Zvezka 6B Obvestila vlagateljem (zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kadar oblika EU-CTD ni na voljo):

- Spremni dopis.
 - Izpolnjen obrazec vloge za spremembo EU (objavljen v Obvestilu vlagateljem), vključno s podrobnostmi o zadevnih imetnikih dovoljenj za promet z zdravili. Kadar je sprememba posledica druge spremembe ali je z njo povezana, je treba v ustreznem oddelku obrazca vloge opisati povezavo med tema spremembama.
 - Sklicevanje na del Smernic Komisije o razvrstitvi ali po potrebi sklicevanje na priporočilo iz člena 5, ki se uporablja za ustrezno vlogo.
 - Podporni podatki v zvezi s predlagano spremembo.
 - Posodobitev ali dodatek k povzetkom o kakovosti, nekliničnim in kliničnim pregledom (ali strokovnim poročilom za zdravila za uporabo v veterinarski medicini), kadar je to ustrezno. V primeru predložitve poročil o neklinični ali klinični študiji, tudi če se predloži le eno poročilo, je treba povzetke zadevnih poročil vključiti v modul 2.
 - Pri spremembah, ki jih zahteva pristojni organ zaradi novih podatkov, predloženih npr. v skladu s pogoji po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom ali v okviru obveznosti v zvezi s farmakovigilanco, je treba spremennemu dopisu priložiti izvod zahtevka.
 - Če sprememba vpliva na povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje ali navodila za uporabo: revidirani podatki o zdravilu v ustrezni obliki. Kadar sprememba tipa II vpliva na celotno obliko in čitljivost zunanje in stične ovojnine ali navodila za uporabo, je treba zagotoviti modele ali vzorce v skladu s poglavjem 7 Zvezka 2A ali 6A Obvestila vlagateljem ali na podlagi dogovora z referenčno državo članico ali Agencijo za vsak primer posebej.
- Pri spremembah po nacionalnem postopku mora referenčna država članica prejeti tudi seznam datumov oddaje z navedeno številko postopka spremembe tipa II, datumi odpošiljanja vlog posameznim vključenim državam članicam in potrdilom, da so bile plačane ustrezne pristojbine v skladu z zahtevami pristojnih nacionalnih organov.
- Pri spremembah po centraliziranem postopku je treba v skladu s finančnimi postopki Agencije plačati ustrezno pristojbino za spremembo tipa II, kot je določeno v Uredbi Sveta (ES) št. 297/95.

2.3.2 Ocena sprememb tipa II za nacionalni postopek

Referenčna država članica po prejemu vloge za spremembo tipa II to vlogo obravnava po naslednjem postopku:

Če je bila vloga predložena vsem vključenim državam članicam hkrati in vključuje elemente iz točke 2.3.1, referenčna država članica potrdi prejem formalno popolne vloge za večjo spremembo tipa II. Referenčna država članica začne postopek z dnem potrditve prejema formalno popolne vloge. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in zadevne države članice so na začetku postopka obveščeni o časovnem razporedu.

Na splošno se za večje spremembe tipa II uporablja 60-dnevni rok za presojo. Ta rok lahko referenčna država članica skrajša ob upoštevanju nujnosti zadeve, zlasti zaradi varnostnih vprašanj, ali podaljša na 90 dni za spremembe, ki zadevajo spremembe ali dodatke terapevtske indikacije. Za spremembe v zvezi z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, navedenimi v delu 2 Priloge V k Uredbi o spremembah, se uporablja 90-dnevni rok.

Referenčna država članica pripravi osnutek poročila o oceni v skladu s predloženim časovnim razporedom in ga pošlje zadevnim državam članicam, da predložijo pripombe, ter v vednost imetniku dovoljenja za promet z zdravilom. Zadevne države članice morajo poslati referenčni državi članici svoje pripombe v zvezi z osnutkom ocene v roku, ki je določen v časovnem razporedu.

Referenčna država članica lahko v roku za presojo zahteva, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predloži dodatne informacije.

Postopek se do prejema dodatnih informacij začasno ustavi. Na splošno se postopek ustavi za en mesec. Za daljšo ustavitev mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom referenčni državi članici poslati utemeljeno zahtevo, s katero se mora ta strinjati.

Odgovori se presodijo v največ 30 ali 60 dneh glede na zapletenost in količino podatkov, ki jih mora predložiti imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Zahtevo za dodatne informacije je treba imetniku dovoljenja za promet z zdravilom poslati skupaj s časovnim razporedom, v katerem sta navedena datum, do katerega mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti zahtevane podatke, in po potrebi podaljšan rok za presojo.

Referenčna država članica po prejemu odgovora vlagatelja pripravi osnutek poročila o oceni v skladu s predloženim časovnim razporedom in ga pošlje zadevnim državam članicam, da predložijo pripombe, ter v vednost imetniku dovoljenja za promet z zdravilom. Zadevne države članice morajo poslati

svoje pripombe v zvezi z osnutkom poročila o oceni v roku, ki je določen v časovnem razporedu.

2.3.3 Izid ocene sprememb tipa II za nacionalni postopek

Referenčna država članica do konca navedenega roka za presojo pripravi poročilo o oceni, vključno s svojo odločitvijo v zvezi z vlogo, in ju pošlje zadevni državi članici.

Zadevne države članice morajo v 30 dneh po prejemu poročila o oceni in odločitve potrditi odločitev ter o tem obvestiti referenčno državo članico.

Če zadevna država članica v 30 dneh po prejemu poročila o oceni in odločitve ugotovi morebitno resno tveganje za javno zdravje ali v primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini morebitno resno tveganje za zdravje ljudi ali živali ali za okolje, ki preprečuje potrditev odločitve, ta država članica obvesti referenčno državo članico in podrobno obrazloži razloge za svoje stališče.

Referenčna država članica preda vlogo koordinacijskim skupinam, ki v zvezi s sporno zadevo uporabijo člen 33(3), (4) in (5) Direktive 2001/82/ES ali člen 29(3), (4) in (5) Direktive 2001/83/ES, ter o tem obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in zadevne države članice.

Kadar se združena vloga za spremembe preda koordinacijski skupini, se do sprejetja odločitve zadrži celotna združena vloga, če referenčna država članica ne odloči drugače. Vendar koordinacijska skupina in nato še Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini ali Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini obravnavata le zadevne spremembe in ne celotne skupine.

Tako kot pri postopku prvotnega dovoljenja za promet z zdravilom je treba poudariti, da napotitev zadeve h koordinacijski skupini s strani vlagatelja v Uredbi o spremembah ni predvidena.

Referenčna država članica obvesti zadevne države članice in imetnika dovoljenja za promet z zdravilom o odobritvi ali zavrnitvi (vključno z razlogi za negativno mnenje) sprememb. Kadar je več sprememb tipa II ali skupina sprememb tipa II z drugimi manjšimi spremembami predložena kot ena vloga, referenčna država članica obvesti vlagatelja in zadevne države članice o tem, katere spremembe so bile sprejete ali zavrnjene. Vlagatelj lahko med postopkom umakne posamezne spremembe iz združene vloge.

Ko je vlagatelj obveščen o sprejetju sprememb povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja ali navodil za uporabo, mora v 7 dneh predložiti prevode besedil s podatki o zdravilu vsem vključenim državam članicam.

Po odobritvi sprememb pristojni organi vključenih držav članic v 2 mesecih ali 30 dneh po potrebi spremenijo dovoljenje za promet z zdravilom tako, da se upoštevajo spremembe, kadar sprememba prispeva k 6-mesečnemu podaljšanju veljavnosti dodatnega varstvenega certifikata iz člena 13(1) in (2) Uredbe Sveta (EGS) št. 1768/92 v skladu s členom 36 Uredbe (ES) št. 1901/2006.

Sprejete večje spremembe tipa II se lahko začnejo uveljavljati 30 dni po tem, ko referenčna država članica obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom o sprejetju sprememb, če so bili vključenim državam članicam predloženi dokumenti, potrebni za spremembo dovoljenja za promet z zdravilom.

Spremembe v zvezi z varnostnimi vprašanji je treba uveljaviti v časovnem okviru, dogovorjenem med referenčno državo članico in imetnikom.

2.3.4 Ocena sprememb tipa II za centralizirani postopek

Agencija po prejemu vloge za spremembo tipa II to vlogo obravnava po naslednjem postopku:

Če vloga, ki je predložena Agenciji, vsebuje elemente iz točke 2.3.1, Agencija potrdi prejem formalno popolne vloge za večjo spremembo tipa II. Agencija začne postopek do datuma potrditve prejema formalno popolne vloge. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je obveščen o sprejetem časovnem razporedu na začetku postopka.

Na splošno za večje spremembe tipa II velja 60-dnevni rok za presojo. Ta rok lahko Agencija skrajša ob upoštevanju nujnosti zadeve, zlasti zaradi varnostnih vprašanj, ali podaljša na 90 dni za spremembe, ki zadevajo spremembe ali dodatke terapevtske indikacije. Za spremembe v zvezi z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, navedenimi v delu 2 Priloge V k Uredbi o spremembah, velja 90-dnevni rok.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini ali Odbor za zdravila v veterinarski medicini lahko v roku za presojo zahteva dodatne informacije ter sprejme časovni raspored, v katerem sta navedena datum, do katerega mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti zahtevane podatke, in po potrebi podaljšan rok za presojo.

Postopek se do prejema dodatnih informacij začasno ustavi. Na splošno se postopek ustavi za en mesec. Za ustavitev, ki je daljša od enega meseca, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Agenciji poslati utemeljeno zahtevo, s katero se mora strinjati ustrezní odbor.

Za morebitno naknadno zahtevo za dodatne informacije na splošno velja dodatna ustavitev postopka do enega meseca, pri čemer lahko ustavitev iz utemeljenih razlogov traja največ 2 meseca.

Odbor oceni odgovore v največ 30 ali 60 dneh glede na zapletenost in količino podatkov, ki jih mora predložiti imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Zahtevo za dodatne informacije ali naknadno zahtevo je treba imetniku dovoljenja za promet z zdravilom poslati skupaj s časovnim razporedom, v katerem sta navedena datum, do katerega mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti zahtevane podatke, in po potrebi podaljšan rok za presojo.

Na zahtevo odbora ali imetnika dovoljenja za promet z zdravilom se lahko pri Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini ali Odboru za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kakor je primerno, organizira ustna obrazložitev.

2.3.5 Izid ocene sprememb tipa II v centraliziranem postopku

Agencija po sprejetju mnenja Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini ali Odbora za zdravila za uporabo v veterinarski medicini v 15 dneh obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in Komisijo o tem, ali je mnenje pozitivno ali negativno (vključno z razlogi za negativno mnenje) ter ali je treba spremeniti odločbo Komisije o izdaji dovoljenja za promet z zdravilom. Kadar je več sprememb tipa II ali skupina sprememb tipa II z drugimi manjšimi spremembami predložena kot ena vloga, Agencija izda mnenje o končnem izidu postopka. V takšnem mnenju so navedene tudi vse nesprejemljive spremembe. Vlagatelj lahko med postopkom umakne posamezne spremembe iz združene vloge.

Postopek ponovnega pregleda iz členov 9(2) in 34(2) Uredbe (ES) št. 726/2004 velja tudi za mnenja, ki so sprejeta za vloge za večje spremembe tipa II.

Komisija po prejemu končnega mnenja v roku 2 mesecev ali 30 dni po potrebi spremeni dovoljenje za promet z zdravilom tako, da se upoštevajo spremembe, kadar sprememba prispeva k 6-mesečnemu podaljšanju veljavnosti dodatnega varnostnega certifikata.

Komisija v primeru odobritve skupine sprememb pogojev enega dovoljenja za promet z zdravilom, ki je bila predložena kot del ene priglasitve, posodobi dovoljenje za promet z zdravilom z eno odločbo, ki zajema vse odobrene spremembe.

Odobrene večje spremembe tipa II se lahko začnejo uveljavljati šele po tem, ko Komisija spremeni odločbo o izdaji dovoljenja za promet z zdravilom in o tem obvesti imetnika. Kadar po odobritvi večje spremembe tipa II spremembe odločbe o izdaji dovoljenja za promet z zdravilom niso potrebne, se lahko odobrena sprememba začne uveljavljati šele po tem, ko Komisija o tem obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Spremembe v zvezi z varnostnimi vprašanji je treba uveljaviti v časovnem okviru, dogovorjenem med Komisijo in imetnikom.

2.4 Razširitve

V Prilogi I k Uredbi o spremembah je naveden seznam sprememb, ki se obravnavajo kot razširitve. Kot je določeno v členu 19 Uredbe o spremembah, se takšne vloge ocenijo po enakem postopku kot velja za izdajo prvotnega dovoljenja za promet z zdravilom, na katero se dovoljenje nanaša. Za razširitev se izda novo dovoljenje za promet z zdravilom ali pa se razširitev vključi v prvotno dovoljenje za promet z zdravilom, na katero se dovoljenje nanaša.

2.4.1 Predložitev vlog za razširitev

Vloge za razširitev je treba predložiti vsem vključenim državam članicam ali Agenciji.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravili lahko v eni vlogi združijo predložitev ene ali več razširitev skupaj z eno ali več drugimi spremembami za isto zdravilo, če to ustreza enemu od primerov iz Priloge III k Uredbi o spremembah ali če je bilo dogovorjeno z referenčno državo ali Agencijo. Vendar Uredba o spremembah pri vlogah za razširitev ne predvideva delitve dela.

Vloga mora biti predložena v skladu z ustreznimi naslovi in številčenjem v obliki EU-CTD ali obliki iz Zvezka 6B Obvestila vlagateljem (zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kadar oblika EU-CTD ni na voljo):

- Spremni dopis.
- Izpolnjen obrazec vloge EU (objavljen v Obvestilu vlagateljem).
- Podporni podatki v zvezi s predlagano razširitvijo. Nekatere smernice o ustreznih dodatnih študijah, ki so potrebne za vloge za razširitev, so na voljo v Dodatku IV k poglavju 1 Zvezka 2A ali 6A Obvestila vlagateljem.
- Zagotoviti je treba celoten modul 1 (del 1 za zdravila za uporabo v veterinarski medicini) z utemeljitvami o nepredložiti podatkov ali dokumentov, vključenih v ustreznih oddelkih modula 1 ali dela 1.
- Posodobitev ali dodatek k povzetkom o kakovosti, nekliničnim in kliničnim pregledom (ali strokovnim poročilom za zdravila za uporabo v veterinarski medicini), kadar je to ustrezno. V primeru predložitve poročil o neklinični ali klinični študiji, tudi če se predloži le eno poročilo, je treba povzetke zadevnih poročil vključiti v modul 2.
- Če razširitev vpliva na povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje ali navodila za uporabo: revidirani podatki o zdravilu v ustreznih obliki.

Pri vlogah za razširitev po nacionalnem postopku mora referenčna država članica prejeti tudi seznam datumov oddaje z navedeno številko postopka, datumi odpošiljanja vlog posameznim vključenim državam članicam in potrdilom, da so

bile plačane ustrezne pristojbine v skladu z zahtevami pristojnih nacionalnih organov.

Pri razširitvah po centraliziranem postopku je treba v skladu s finančnimi postopki Agencije plačati ustrezno pristojbino za razširitev, kot je določeno v Uredbi Sveta (ES) št. 297/95.

2.4.2 Ocena razširitve za nacionalni postopek

Vloga za razširitev se po prejemu obravnava kot vloga za prvotno dovoljenje za promet z zdravilom v skladu z Direktivo 2001/82/ES ali Direktivo 2001/83/ES in poglavjem 2 Zvezka 2A ali 6A Obvestila vlagateljem.

2.4.3 Ocena razširitve za centralizirani postopek

Agencija po prejemu vloge za razširitev navedeno vlogo obravnava kot vlogo za prvotno dovoljenje za promet z zdravilom v skladu z Uredbo (ES) št. 726/2004.

2.5 Cepiva proti človeški gripi

V tem oddelku so navedena navodila za uporabo členov 12 in 18 Uredbe o spremembah v zvezi z letno posodobitvijo vlog za cepiva proti človeški gripi.

Zaradi posebnosti v zvezi s proizvodnjo cepiv proti človeški gripi se za letno spremembo učinkovine za namene letne posodobitve cepiva proti človeški gripi uporablja poseben hiter postopek sprememb, da se izpolni priporočilo EU v zvezi s sestavo cepiva proti sevom virusa človeške gripe za prihodnjo sezono.

Za spremembe cepiv proti človeški gripi se uporabljajo postopki sprememb, ki so predvideni v drugih oddelkih teh smernic, razen za uvedbo letne spremembe. Vendar je mogoče takšne spremembe po potrebi obravnavati po posebnem nujnem postopku v pandemičnih razmerah iz člena 21 Uredbe o spremembah.

Hitri postopek je sestavljen iz dveh korakov. Prvi korak zadeva oceno upravnih in kakovostnih podatkovnih elementov, ki so navedeni v Prilogi IV (povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo ter kemična, farmacevtska in biološka dokumentacija). Drugi korak zadeva oceno kliničnih podatkov in podatkov v zvezi s stabilnostjo zdravila.

Priporočljivo je, da se imetniki dovoljenj za promet z zdravili o predložitvah letnih posodobitev vnaprej dogovorijo z referenčno državo članico ali Agencijo.

2.5.1 Predložitev sprememb za letno posodobitev vlog za cepiva proti človeški gripi

Spremembe, ki zadevajo spremembe učinkovine za letno posodobitev vlog za cepiva proti človeški gripi, je treba predložiti referenčni državi članici in vsem zadevnim državam članicam ali Agenciji.

Vloga mora biti predložena v skladu z ustreznimi naslovi in številčenjem v obliki EU-CTD:

- Spremni dopis.
- Izpolnjen obrazec vloge EU (objavljen v Obvestilu vlagateljem).
- Posodobitev ali dodatek k povzetkom o kakovosti, nekliničnim in kliničnim pregledom, kadar je to ustrezno. V primeru predložitve poročil o neklinični ali klinični študiji, tudi če se predloži le eno poročilo, je treba povzetke zadevnih poročil vključiti v modul 2. Kemični, farmacevtski in biološki podporni podatki v zvezi s predlagano spremembo:

Revidirano kemično, farmacevtsko in biološko strokovno poročilo ali dodatek k obstoječemu strokovnemu poročilu. Poleg tega so potrebni naslednji podatki:

Sestava zdravila

Formule za klinično preskušanje: dejanska formula (sevi v novi sezoni)

Proizvodna formula: dejanska formula

Izvod odobrenih specifikacij v obliki preglednice

Postopek izdelave:

- matične serije: zgodovina:
 - raven prenosa
 - opredelitev hemaglutinina in nevraminidaze
 - analitski protokoli (vključno z rezultati preskušanja matičnih serij)
- enovalentna cepiva:
 - postopek izdelave
 - spremembe, specifične za sev
 - validacija ključnih stopenj izdelave (nov sev)
 1. inaktivacija
 2. učinkovitost cepitve

Specifično preskušanje z namenom kontrole kakovosti: validacija preskušanja SRD za nove seve

Rezultati analize serij (enovalentna cepiva): rezultati prvih treh enovalentnih cepiv iz vsake delovne matične serije novih sevov (vključno s preskušanjem nevraminidaze)

Izvod odobrenih specifikacij in analitskih metod rutinskega preskušanja v obliki preglednice

Preskušanje stabilnosti učinkovin: rezultati enovalentnih cepiv, ki se uporabljajo več kot eno leto

Preskušanje stabilnosti končnega zdravila: rezultati prejšnjega cepiva

Obveznost poročanja podatkov o stabilnosti novega cepiva v primeru neskladnosti s specifikacijami

Protokol letnega preskušanja stabilnosti. Klinični podatki, ki podpirajo podatke v zvezi s predlagano spremembo:

Revidirano kemično in farmakološko strokovno poročilo ali dodatek k obstoječemu strokovnemu poročilu

Rezultate kliničnih študij z novim cepivom je treba predložiti v obliki kratkega končnega poročila, ki vključuje:

- neobdelane podatke
- značilnosti preskusne populacije (demografija, soobolevnost, sočasno zdravljenje)
- standardizirane preglednice imunogenosti in reaktogenosti

Jasno je treba navesti vrsto uporabljenega serološkega preskusa.

Priporoča se, da vlagatelji v sveženj kliničnih podatkov vključijo naslednji dopolnjeni redni poročili o varnosti zdravila:

- dopolnjeno redno poročilo o varnosti zdravila, ki zajema obdobje od 1. septembra do 30. aprila prejšnje sezone
- dopolnjeno redno poročilo o varnosti zdravila, ki zajema obdobje od 1. maja do 31. avgusta predzadnje sezone

— Revidirani podatki o zdravilu v ustrezni obliki

Pri letni posodobitvi vlog za cepiva proti človeški gripi po nacionalnem postopku mora referenčna država članica prejeti tudi seznam datumov oddaje z navedeno številko postopka, datumi odpošiljanja vlog posameznim vključenim državam članicam in potrdilom, da so bile plačane ustrezne pristojbine v skladu z zahtevami pristojnih nacionalnih organov.

Pri letni posodobitvi vlog za cepiva proti človeški gripi po centraliziranem postopku je treba v skladu s finančnimi postopki Agencije plačati ustrezno pristojbino za spremembo, kot je določeno v Uredbi Sveta (ES) št. 297/95.

2.5.2 Ocena sprememb za nacionalni postopek

Referenčna država članica po prejemu vloge za letno spremembo cepiv proti človeški gripi zadevno vlogo obravnava po naslednjem postopku:

Referenčna država članica potrdi prejem formalno popolne vloge za letno spremembo cepiva proti človeški gripi v 7 dneh ter obvesti imetnika in vključene države članice o začetku postopka.

Referenčna država članica zadevnim državam članicam pošlje predhodno poročilo o oceni upravnih podatkov in dokumentacijo o kakovosti v največ 15 dneh od začetka postopka. Zadevne države članice morajo poslati pripombe v zvezi s predhodno oceno v 6 dneh.

Referenčna država članica lahko v roku za presojo imetniku pošlje zahtevo za dodatne informacije in o tem obvesti zadevne države članice. Odgovor je treba zagotoviti v največ 7 dneh. Vendar postopek ne bo ustavljen.

Referenčna država članica pripravi končno poročilo o oceni, vključno z odločitvijo o upravnih podatkih in kakovosti, v 30 dneh od začetka postopka.

Zadevne države članice potrjuje odločitev o upravnih podatkih in podatkih o kakovosti v 12 dneh ter o tem obvestijo referenčno državo članico. Referenčna država članica obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom o izidu.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora po odločitvi o upravnih podatkih in podatkih o kakovosti na zahtevo referenčne države predložiti klinično dokumentacijo in podatke o stabilnosti zdravila vsem vključenim državam članicam v največ 12 dneh.

Referenčna država članica zadevnim državam članicam pošlje poročilo o oceni klinične dokumentacije, vključno s končno odločitvijo, v 7 dneh od prejema kliničnih podatkov.

Zadevne države članice v naslednjih 7 dneh potrjuje navedeno končno odločitev in jo sprejmejo.

2.5.3 Ocena sprememb v centraliziranem postopku

Agencija po prejemu vloge za letno spremembo cepiv proti človeški gripi zadevno vlogo obravnava po naslednjem postopku:

Agencija potrdi prejem formalno popolne vloge za letno spremembo cepiva proti človeški gripi v 7 dneh in obvesti imetnika o začetku postopka.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini mora v 45 dneh od začetka postopka izdati prvotno mnenje o predloženi dokumentaciji o kakovosti.

Za sprejetje mnenja Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini ali predložitev zahteve za dodatne informacije je pred-

videnih 30 dni. Če Odbor zahteva dodatne informacije, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotovi odgovore v 3 dneh, pri čemer Odbor sprejme mnenje o dokumentaciji o kakovosti v 45 dneh. To mnenje se pošlje Komisiji, ki po potrebi na podlagi navedenega mnenja sprejme odločitev o spremembi pogojev dovoljenja za promet z zdravilom in o tem obvesti imetnika.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora po mnenju o podatkih o kakovosti na njeno zahtevo Agenciji predložiti klinično dokumentacijo in podatke o stabilnosti zdravila najpozneje v 57 dneh. Odbor mora po prejemu teh podatkov v največ 10 dneh sprejeti končno mnenje, ki ga Agencija v največ 3 dneh pošlje Komisiji in imetniku dovoljenja za promet z zdravilom.

Komisija na podlagi končnega mnenja Odbora po potrebi spremeni odločbo o izdaji dovoljenja za promet z zdravilom in posodobi Register zdravil Skupnosti.

2.6 Nujni varnostni ukrepi

Člen 22 Uredbe o spremembah določa, da lahko imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zaradi nevarnosti za javno zdravje v primeru zdravil za uporabo v humani medicini ali zaradi nevarnosti za zdravje ljudi ali živali ali za okolje v primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini sprejmečasne „nujne varnostne ukrepe“.

Nujni varnostni ukrepi se nanašajo načasne spremembe podatkov o zdravilu zaradi farmakovigilance, predklinične varnosti ali signala kakovosti, ki so razlog za resno zaskrbljenost in za katere imetnik dovoljenja za promet z zdravilom meni, da lahko pomenijo nevarnost za zdravje ljudi ali živali ali za okolje, zato je treba o teh spremembah nemudoma obvestiti predpisovalce in uporabnike; ti novi podatki vplivajo na varno uporabo zdravila in se nanašajo zlasti na enega ali več od naslednjih elementov v povzetku glavnih značilnosti zdravila: terapevtske indikacije, odmerjanje, kontraindikacije, opozorila, ciljne vrste in karenci. Te nujne spremembe se pozneje uvedejo v dovoljenje za promet z zdravilom prek ustrezne spremembe.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora o omejitvah, ki bodo uvedene, takoj obvestiti vse vključene države članice ali Agencijo in Komisijo.

Če ustrezeni organ ali Komisija v 24 urah po prejemu navedenih podatkov ne predloži nobenih ugovorov, se nujni varnostni ukrepi štejejo za sprejete. Nujne varnostne ukrepe je treba uveljaviti v časovnem okviru, dogovorjenem med Komisijo ali referenčno državo članico in imetnikom.

Takšne nujne varnostne ukrepe lahko zaradi nevarnosti za javno zdravje v primeru zdravil za uporabo v humani medicini ali zaradi nevarnosti za zdravje ljudi ali živali v primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini uvede Komisija (za zdravila, ki so dovoljena po centraliziranem postopku) ali pristojni nacionalni organi (za zdravila, ki so dovoljena po nacionalnem postopku).

Ustrezno vlogo za spremembo, v kateri so upoštevani nujni varnostni ukrepi (ki jih zahteva imetnik ali ki jih uvede Komisija ali pristojni nacionalni organi), je treba predložiti čim prej, vendar najpozneje v 15 dneh po uvedbi nujnih varnostnih ukrepov.

3. POSTOPKOVNA NAVODILA O DELITVI DELA

Člen 20 Uredbe o spremembah imetniku dovoljenja za promet z zdravilom omogoča, da v eni vlogi predloži enako spremembo tipa IB, enako spremembo tipa II ali enako skupino sprememb, ki ustrezajo enemu od primerov iz Priloge III k Uredbi ali so dogovorjene z referenčno državo članico ali Agencijo in ne vsebujejo razširitve, ki vpliva na več kot eno dovoljenje za promet z zdravilom istega imetnika.

Da se prepreči podvajanje dela pri presoji takšnih sprememb, je bil vzpostavljen postopek za delitev dela, po katerem en organ („referenčni organ“), izbran izmed pristojnih organov držav članic in Agencije, presodi spremembo v imenu drugih zadevnih organov.

Kadar je vsaj eno od zadevnih dovoljenj za promet z zdravili izdano po centraliziranem postopku, bo referenčni organ Agencija (oddelek 3.4). V vseh drugih primerih bo kot referenčni organ deloval pristojni nacionalni organ, ki ga izbere koordinacijska skupina ob upoštevanju priporočila imetnika (oddelek 3.2).

Za lažje načrtovanje postopka je priporočeno, da imetniki dovoljenj za promet z zdravili obvestijo Agencijo ali koordinacijsko skupino in predlagani referenčni organ vsaj 3 mesece pred predložitvijo spremembe ali skupine sprememb, za katere se uporabi postopek za delitev dela.

Da bi lahko uporabili postopek za delitev dela, se pričakuje, da bodo enake spremembe veljale za različna zadevna zdravila, pri čemer ocena morebitnega učinka, značilnega za zdravilo, ne bo potrebna ali bo takšna potreba omejena. Če sta za enake spremembe različnih dovoljenj za promet z zdravili potrebna predložitev posameznih podpornih podatkovnih nizov za vsako zadevno zdravilo in ločena ocena za zdravilo, se delitev dela pri takšnih spremembah ne uporablja.

3.1 Predložitev vloge za spremembe v okviru delitve dela

Spremembo ali skupino sprememb za delitev dela je treba predložiti v skladu z določbami iz oddelkov 2.2 in 2.3 ter v obliki

enega celovitega svežnja za predložitev, ki zajema vse spremembe vseh zdravil. To vključuje skupni spremni dopis in obrazec vloge skupaj z ločeno podporno dokumentacijo za vsako zadevno zdravilo in revidiranimi podatki o zdravilu (če je ustrezno) za vsako zadevno zdravilo. To bo Agenciji in pristojnim nacionalnim organom omogočilo, da posodobijo dokumentacijo o vsakem dovoljenju za promet z zdravilom, ki je vključeno v postopek za delitev dela, z ustreznimi spremjenimi ali novimi informacijami.

Vlogo za delitev dela je treba predložiti vsem ustreznim organom, pri čemer so to v primeru centraliziranega postopka Agencija in vse države članice, v katerih so zadevna zdravila dovoljena.

3.2 Ocena delitve dela za nacionalni postopek

Kadar imetnik dovoljenja za promet obvesti koordinacijsko skupino o prihodnjem postopku za delitev dela, koordinacijska skupina na naslednjem srečanju ob upoštevanju predloga imetnika izbere referenčni organ in, če je to v skladu s tretjim pododstavkom člena 20(3) ustrezno, drugi ustrezní organ, ki pomaga referenčnemu organu. Koordinacijska skupina obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom o odločitvi, kateri pristojni nacionalni organ bo deloval kot referenčni organ.

Referenčni organ po prejemu vloge za delitev dela zadevno vlogo obravnava po naslednjem postopku:

Referenčni organ potrdi prejem formalno popolne vloge za delitev dela. Referenčni organ začne postopek takoj po potrditvi prejema formalno popolne vloge. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in vključene države članice so na začetku postopka obveščeni o časovnem razporedu.

Na splošno postopek za delitev dela za spremembe iz dela 2 Priloge V k Uredbi o spremembah poteka v okviru 60-dnevnega ali 90-dnevnega roka za presojo. Vendar lahko referenčni organ ta rok skrajša ob upoštevanju nujnosti zadeve, zlasti zaradi varnostnih vprašanj, ali podaljša na 90 dni, kadar so spremembe iz dela 1 Priloge V k Uredbi o spremembah del postopka za delitev dela.

Referenčni organ pripravi osnutek poročila o oceni v skladu s sporočenim časovnim razporedom ter ga pošlje zadevnim državam članicam, da predložijo pripombe, in v vednost imetniku dovoljenja za promet z zdravilom. Zadevne države članice morajo poslati svoje pripombe v zvezi z osnutkom poročila o oceni v roku, ki je določen v časovnem razporedu.

Referenčni organ lahko v roku za presojo pošlje imetniku dovoljenja za promet z zdravilom zahtevo za dodatne informacije.

Postopek se do prejema dodatnih informacij začasno ustavi. Na splošno se postopek ustavi za en mesec. Za daljšo ustavitve mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom referenčnemu organu poslati utemeljeno zahtevo, s katero se mora ta strinjati.

Odgovori se ocenijo v največ 30 ali 60 dneh glede na zapletenost in količino podatkov, ki jih mora predložiti imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Zahtevo za dodatne informacije je treba imetniku dovoljenja za promet z zdravilom poslati skupaj s časovnim razporedom, v katerem sta navedena datum, do katerega mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti zahtevane podatke, in po potrebi podaljšan rok za presojo.

Referenčni organ po prejemu odgovora vlagatelja pripravi osnutek poročila o oceni vloge ter ga pošlje zadevnim državam članicam, da predložijo pripombe, in v vednost imetniku dovoljenja za promet z zdravilom v roku, ki je določen v časovnem razporedu. Zadevne države članice morajo poslati svoje pripombe v zvezi s končnim osnutkom poročila o oceni v roku, ki je določen v časovnem razporedu.

3.3 Izid ocene za nacionalni postopek

Referenčni organ po končanem pregledu sprememb, za katere se uporablja postopek za delitev dela, izda mnenje o končnem izidu.

V primeru pozitivne odločitve o vlogi za delitev dela referenčni organ obvesti vlagatelja in zadevne države članice o odobritvi delitve dela. V takšnem mnenju so navedene tudi vse nesprejemljive spremembe (npr. kot del skupine ali v zvezi s posameznim zdravilom).

V primeru negativne odločitve o vlogi za delitev dela referenčni organ obvesti vlagatelja in zadevne države članice o zavrnitvi vloge za delitev dela (vključno z razlogi za negativno mnenje).

Zadevne države članice morajo v 30 dneh po prejemu mnenja zadevno mnenje odobriti, obvestiti referenčno državo članico in ustrezno spremeniti zadevna dovoljenja za promet z zdravili.

Če ena od zadevnih držav članic v 30 dneh po prejemu mnenja ugotovi morebitno resno tveganje za javno zdravje ali, v primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini, resno tveganje za zdravje ljudi ali živali ali za okolje, ta država članica o tem obvesti referenčni organ, ki vlogo preda koordinacijski skupini, ki v zvezi s sporno zadevo uporabi člen 33(3), (4) in (5) Direktive 2001/82/ES ali člen 29(3), (4) in (5) Direktive 2001/83/ES.

Napotitev zadeve h koordinacijski skupini s strani vlagatelja v Uredbi o spremembah ni predvidena.

Ko je vlagatelj obveščen o pozitivnem mnenju glede sprememb povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja ali navodil za uporabo, mora v 7 dneh predložiti prevode besedil s podatki o zdravilu vsem vključenim državam članicam.

Manjše spremembe tipa IB, ki so odobrene po postopku za delitev dela, se lahko začnejo uveljavljati po prejemu pozitivnega mnenja referenčnega organa.

Večje spremembe tipa II (vključno s spremembami, ki vsebujejo združene manjše spremembe tipa IB), ki so odobrene po postopku za delitev dela, se lahko začnejo uveljavljati 30 dni po prejemu pozitivnega mnenja referenčnega organa, razen če je bila vloga predana koordinacijski skupini, ki v zvezi s sporno zadevo uporabi člen 33(3), (4) in (5) Direktive 2001/82/ES ali člen 29(3), (4) in (5) Direktive 2001/83/ES.

Spremembe v zvezi z varnostnimi vprašanji je treba uveljaviti v časovnem okviru, dogovorjenem med imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom in referenčnim organom.

3.4 Ocena delitve dela za centralizirani postopek

Agencija po prejemu vloge za delitev dela zadevno vlogo obravnava po naslednjem postopku:

Agencija potrdi prejem formalno popolne vloge za delitev dela. Agencija začne postopek takoj po potrditvi prejema formalno popolne vloge. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je obveščen o sprejetem časovnem razporedu na začetku postopka.

Agencija imenuje poročevalca (in v nekaterih primerih tudi soporočevalca), ki vodi postopek ocene.

Na splošno postopek za delitev dela za spremembe iz dela 2 Priloge V k Uredbi o spremembah poteka v okviru 60-dnevnega ali 90-dnevnega roka za presojo. Vendar lahko referenčni organ ta rok skrajša ob upoštevanju nujnosti zadeve, zlasti zaradi varnostnih vprašanj, ali podaljša na 90 dni, kadar so spremembe iz dela 1 Priloge V k Uredbi o spremembah del postopka za delitev dela.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini ali Odbor za zdravila v veterinarski medicini lahko v roku za presojo zahteva dodatne informacije ter sprejme časovni razpored, v katerem sta navedena datum, do katerega mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti zahtevane podatke, in po potrebi podaljšan rok za presojo.

Postopek se do prejema dodatnih informacij začasno ustavi. Na splošno se postopek ustavi za en mesec. Pri ustavitvi, ki je daljša od enega meseca, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Agenciji poslati utemeljeno zahtevo, s katero se mora strinjati Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini ali Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Za morebitno naknadno zahtevo za dodatne informacije na splošno velja dodatna prekinitev postopka do enega meseca, pri čemer lahko prekinitev iz utemeljenih razlogov traja največ 2 meseca.

Odbor oceni odzive v največ 30 ali 60 dneh glede na zapletenost in količino podatkov, ki jih mora predložiti imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Zahtevo za dodatne informacije ali naknadno zahtevo je treba imetniku dovoljenja za promet z zdravilom poslati skupaj s časovnim razporedom, v katerem sta navedena datum, do katerega mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti zahtevane podatke, in po potrebi podaljšan rok za presojo.

Na zahtevo zadevnega odbora ali imetnika dovoljenja za promet z zdravilom se lahko pri Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini ali Odboru za zdravila za uporabo v veterinarski medicini po potrebi organizira ustna obrazložitev.

3.5 Izid ocene v centraliziranem postopku

Agencija po končanem pregledu sprememb, za katere se uporablja postopek za delitev dela, izda mnenje o končnem izidu postopka. V takšnem mnenju so navedene tudi vse nesprejemljive spremembe (npr. kot del skupine ali v zvezi s posameznim zdravilom).

Agencija po sprejetju mnenja odbora glede postopka za delitev dela obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, Komisijo in vključene države članice (če je to potrebno) o tem, ali je mnenje pozitivno ali negativno (vključno z razlogi za negativno

mnenje) ter ali je treba spremeniti odločbo o izdaji dovoljenja EU za promet z zdravilom.

Postopek ponovnega pregleda iz členov 9(2) in 34(2) Uredbe (ES) št. 726/2004 velja tudi za mnenja, ki so sprejeta za vloge za postopke za delitev dela.

Komisija po prejemu končnega mnenja v 30 dneh po potrebi spremeni dovoljenja EU, pri čemer vključene države članice (če je to ustrezno) odobrijo končno mnenje, o tem obvestijo Agencijo in v 30 dneh po potrebi spremenijo nacionalna dovoljenja za promet z zdravili, razen če se v 30 dneh po prejemu končnega mnenja začne postopek napotitve zadeve v skladu s členom 35 Direktive 2001/82/ES ali členom 31 Direktive 2001/83/ES.

Pri vlogi za delitev dela v zvezi s pogoji več dovoljenj za promet z zdravili istega imetnika bo odločba Komisije veljala le za zdravila, dovoljena po centraliziranem postopku. Če se sprememba nanaša na več kot eno zdravilo, dovoljeno po centraliziranem postopku, bodo dovoljenja za promet z zdravili posodobljena z eno odločbo za vsako zdravilo, dovoljeno po centraliziranem postopku.

Manjše spremembe tipa IB, ki so odobrene po postopku za delitev dela, se lahko začnejo uveljavljati po prejemu pozitivnega mnenja.

Večje spremembe tipa II (vključno s spremembami, ki vsebujejo združene manjše spremembe tipa IB), ki so odobrene po postopku za delitev dela, se lahko začnejo uveljavljati 30 dni po prejemu pozitivnega mnenja Agencije, razen če se v 30 dneh po prejemu končnega mnenja začne postopek napotitve zadeve v skladu s členom 35 Direktive 2001/82/ES ali členom 31 Direktive 2001/83/ES.

Spremembe v zvezi z varnostnimi vprašanji je treba uveljaviti v časovnem okviru, dogovorjenem med imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom in Komisijo.