

Meddelande från kommissionen – Riktlinjer för tillämpningen av de förfaranden som fastställs i kapitlen II, III och IV i kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008 om granskning av ändringar av villkoren för godkännande för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel

(2009/C 323/04)

1. INLEDNING

Kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008 av den 24 november 2008 om granskning av ändringar av villkoren för godkännande för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel ⁽¹⁾, nedan kallad *förordningen om ändringar*, offentliggjordes i EUT den 12 december 2008. Förordningen om ändringar syftar till att inrätta en enkel, tydligare och mer flexibel ram för hanteringen av ändringar av villkoren för godkännande för försäljning av läkemedel, samtidigt som man säkrar en hög grad av skydd för människors och djurs hälsa.

Genom artikel 4.1 b i förordningen om ändringar ges kommissionen i uppgift att utarbeta riktlinjer för tillämpningen av de förfaranden som fastställs i kapitlen II, III och IV i denna förordning och för den dokumentation som ska lämnas in i samband med dessa förfaranden.

Dessa riktlinjer ger information om tillämpningen av dessa förfaranden och behandlar de steg som ska följas från inlämningen av en ansökan om undersökning av ändringar av villkoren för godkännande för försäljning fram till det slutliga resultatet av ansökningsförfarandet samt den tidsram och det förfarande som gäller för behöriga myndigheters ändring av villkoren för godkännanden för försäljning, där detta krävs på grund av en godkänd ändring.

Dessa riktlinjer ska underlätta tolkningen och tillämpningen av förordningen om ändringar. Om det råder tvivel om de gällande reglerna hänvisas det till de relevanta bestämmelserna i förordningen om ändringar.

Definitioner som är relevanta för dessa riktlinjer finns i direktiv 2001/82/EG, direktiv 2001/83/EG, förordning (EG) nr 726/2004 samt i förordningen om ändringar. I dessa riktlinjer betraktas sökande som tillhör samma moderbolag eller samma bolagsgrupp och sökande som har slutit avtal eller som förfar samordnat i anslutning till att det berörda läkemedlet släpps ut på marknaden som en och samma innehavare av godkännandet för försäljning ⁽²⁾.

⁽¹⁾ EUT L 334, 12.12.2008, s. 7.

⁽²⁾ EGT C 229, 22.7.1998, s. 4.

Dessa riktlinjer gäller de ändringar som anges i artikel 1.1 i förordningen om ändringar. Där det i dessa riktlinjer hänvisas till det centraliserade förfarandet gäller det behandling av ändringar av villkoren för godkännande för försäljning som beviljats enligt förordning (EG) nr 726/2004. Där det hänvisas till det nationella förfarandet gäller det behandlingen av ändringar av villkoren för godkännande för försäljning som beviljats enligt direktiv 87/22/EEG, artiklarna 32 och 33 i direktiv 2001/82/EG, artiklarna 28 och 29 i direktiv 2001/83/EG, samt godkännanden som beviljats efter ett hänskjutande, enligt artiklarna 36, 37 och 38 i direktiv 2001/82/EG eller artiklarna 32, 33 och 34 i direktiv 2001/83/EG, vilket har lett till fullständig harmonisering. Ändringar av villkoren för godkännanden för försäljning som beviljats genom rent nationella förfaranden omfattas inte av dessa riktlinjer.

Hänvisningar i dessa riktlinjer till "berörd medlemsstat", i enlighet med artikel 2.6 i förordningen om ändringar, avser varje medlemsstat vars behöriga myndighet har beviljat ett godkännande för försäljning för läkemedlet i fråga. Hänvisning till "berörda medlemsstater" avser alla berörda medlemsstater utom referensmedlemsstaten.

2. HANLEDNING FÖR BEHANDLING AV ÄNDRINGAR

Behandlingen av ändringar omfattar följande kategorier, som definieras i artikel 2 i förordningen om ändringar:

— Mindre ändringar av typ IA

— Mindre ändringar av typ IB

— Större ändringar av typ II

— Utvidgade godkännanden

— Brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskal

För varje kategori som angetts ovan ges vägledning för inlämning av ändringar, sammanslagning av ändringar och behandling av ändringar av villkoren för godkännanden för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel som anges i artikel 1.1 i förordningen om ändringar.

För att möjliggöra optimal planering, tillgång till resurser samt identifiering av potentiella förfarandefrågor (t.ex. hantering av överlappande ansökningar) uppmuntras innehavare av godkännanden för försäljning att informera referensmedlemsstaten eller Europeiska läkemedelsmyndigheten (nedan kallad *läkemedelsmyndigheten*)⁽¹⁾ om kommande ansökningar om ändringar för de följande 6–12 månaderna. Särskilt rekommenderas det att innehavarna av godkännanden för försäljning minst 2 månader i förväg informerar referensmedlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten om inlämning av sammanslagna ändringar som inte tas upp i bilaga III i förordningen om ändringar tillsammans med en motivering till sammanslagningen.

Referensmedlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten finns tillgänglig för eventuella frågor som innehavarna av godkännande för försäljning kan ha angående någon kommande ansökan om ändring. I förekommande fall kan en diskussion anordnas före inlämningen med referensmedlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten för att få ytterligare rådgivning om lagstiftning och förfaranden, där man specifikt tar upp de kommande ansökningarna.

Det måste noteras att när en grupp ändringar består av olika typer av ändringar måste gruppen lämnas in och behandlas enligt den "högsta" ändringstyp som ingår i gruppen. Ett exempel: en grupp som består av ett utvidgat godkännande och en större ändring av typ II ska behandlas som en ansökan om utvidgat godkännande. En grupp som består av mindre ändringar av typ IB och typ IA ska behandlas som en anmälan av typ IB.

När det i dessa riktlinjer hänvisas till inlämning av anmälningar eller ansökningar om ändringar, ska det antal exemplar som ska lämnas in offentliggöras för varje förfarandetyper av läkemedelsmyndigheten när det gäller det centraliserade förfarandet och av samordningsgrupperna enligt artikel 31 i direktiv 2001/82/EG för veterinärmedicinska läkemedel och artikel 27 i direktiv 2001/83/EG för humanläkemedel (nedan kallad *samordningsgruppen*), när det gäller det nationella förfarandet.

Innehavare av godkännanden för försäljning upplyses om att all information som gäller genomförandet av någon viss ändring omedelbart ska tillhandahållas på begäran av relevant myndighet.

2.1 Mindre ändringar av typ IA

Här ges riktlinjer om tillämpningen av artiklarna 7, 8, 11, 14, 17, 23 och 24 i förordningen om ändringar för mindre ändringar av typ IA.

I förordningen om ändringar och i "kommissionens detaljerade riktlinjer för de olika kategorierna av ändringar" (nedan kallade *kommissionens riktlinjer för klassificering*) anges en förteckning över

⁽¹⁾ Där det hänvisas till "referensmedlemsstat" i detta sammanhang gäller det produkter som godkänts genom ett nationellt förfarande. Där det hänvisas till läkemedelsmyndigheten gäller det produkter som godkänts genom ett centraliserat förfarande.

ändringar som ska betraktas som mindre ändringar av typ IA. Dessa mindre ändringar kräver inget förhandsgodkännande men måste anmälas av innehavaren av godkännandet för försäljning inom 12 månader från genomförandet ("do and tell"-förfarande). Vissa mindre ändringar av typ IA kräver dock omedelbar anmälan efter genomförandet för att säkra fortlöpande kontroll av läkemedlet.

I kommissionens riktlinjer för klassificering förtydligas de villkor som måste uppfyllas för att en ändring ska följa ett anmälningsförfarande enligt typ IA, och där specificeras vilka mindre ändringar av typ IA som måste anmälas omedelbart efter genomförandet.

2.1.1 Inlämning av anmälningar av typ IA

Inom 12 månader eller omedelbart efter genomförandet av en mindre ändring av typ IA måste innehavaren av godkännandet för försäljning samtidigt lämna in en anmälan till alla berörda medlemsstater eller till läkemedelsmyndigheten. Det är möjligt för en innehavare av ett godkännande för försäljning att inkludera en mindre ändring av typ IA som inte är föremål för omedelbar anmälan vid inlämningen av en mindre ändring av typ IA för omedelbar anmälan eller tillsammans med vilken som helst annan ändring. De villkor som anges i artikel 7.2 a och 7.2 b i förordningen om ändringar ska vara uppfyllda.

Tidsfristen på 12 månader för att anmäla mindre ändringar av typ IA möjliggör en årlig rapportering om dessa ändringar, när en innehavare av ett godkännande för försäljning lämnar in flera mindre ändringar av typ IA som har genomförts under de senaste tolv månaderna.

Innehavaren av godkännandet för försäljning kan slå ihop flera mindre ändringar av typ IA i en enda anmälan, såsom fastställs i artikel 7.2 i förordningen om ändringar. För detta ändamål möjliggör förordningen om ändringar olika lösningar. Innehavaren kan lämna in en grupp mindre ändringar av typ IA av villkoren för ett godkännande för försäljning i en enda anmälan förutsatt att de anmäls samtidigt till samma relevanta myndighet. Innehavaren av godkännandet för försäljning kan också slå ihop flera mindre ändringar av typ IA av villkoren för flera godkännanden för försäljning i en enda anmälan förutsatt att dessa ändringar är desamma för alla godkännanden för försäljning och att de anmäls samtidigt till samma relevanta myndighet.

När årlig rapportering och sammanslagning av mindre ändringar av typ IA kombineras kan den så kallade årsrapporten inkludera flera anmälningar, där några av dessa anmälningar gäller enstaka mindre ändringar av typ IA, några gäller en grupp mindre ändringar av typ IA av villkoren för ett godkännande för försäljning och andra gäller en grupp av mindre ändringar av typ IA av villkoren för flera godkännanden för försäljning, såsom anges i artikel 7.2 a i förordningen om ändringar.

Om villkoren för sammanslagning inte uppfylls ska årsrapporten inkludera en anmälan för varje ändring som lämnats in.

Anmälan måste innehålla de delar som anges i bilaga IV i förordningen om ändringar, som presenteras som följer med korrekt rubriksättning och numrering i format enligt "Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen, vol. 2 B, Anvisning för sökande" (EU-CTD) eller i format enligt "Anvisning för sökande, vol. 6 B" (veterinärmedicinska produkter när EU-CTD-formatet inte finns tillgängligt):

- Följebrev.
- Den ifyllda EU-ansökningsblanketten för ändringar (offentliggjord i "Anvisning för sökande"), inklusive upplysningar om godkännandena för försäljning i fråga, samt en beskrivning av alla ändringar som lämnats in tillsammans med deras genomförandedatum. När en ändring är en följd av eller relaterar till en annan ändring ska en beskrivning av förhållandet mellan dessa ändringar ges på motsvarande plats i ansökningsformuläret.
- Hänvisning till den del av kommissionens riktlinjer för klassificering som visar att alla villkor och dokumentationskrav uppfylls, eller hänvisning till den offentliggjorda rekommendation enligt artikel 5, i förekommande fall, som används för den relevanta ansökan.
- All dokumentation såsom specificerats i kommissionens riktlinjer för klassificering.
- Om ändringarna påverkar produktresumén, märkningen eller bipacksedeln: den reviderade produktresumén, märkningen eller bipacksedeln (nedan kallat produktinformation) presenterade i rätt format. När den övergripande utformningen och läsligheten av den yttre och den primära förpackningen eller bipacksedeln påverkas av ändringen av typ IA ska modeller eller provexemplar tillhandahållas enligt kapitel 7 i volymerna 2 A eller 6 A i "Anvisning för sökande" eller enligt överenskommelse med referensmedlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten från fall till fall.

För ändringar i det nationella förfarandet ska referensmedlemsstaten dessutom motta förteckningen över expedieringsdatum med uppgift om förfarandenumret för ändringen av typ IA, de datum då ansökningarna har skickats till varje berörd medlemsstat och bekräftelse på att de relevanta avgifterna har betalats enligt de nationella behöriga myndigheternas krav.

För ändringar i det centraliserade förfarandet ska den relevanta avgiften för de mindre ändringarna av typ IA, enligt rådets förordning (EG) nr 297/95, betalas enligt läkemedelsmyndighetens finansiella förfaranden.

För sammanslagna mindre ändringar av typ IA som gäller flera godkännanden för försäljning från samma innehavare enligt

artikel 7 i förordningen om ändringar ska gemensamt följebrev och ansökningsformulär lämnas in tillsammans med separat styrkande dokumentation och reviderad produktinformation (om tillämpligt) för varje läkemedel i fråga. Detta möjliggör för de relevanta myndigheterna att uppdatera akten för varje godkännande för försäljning som ingår i gruppen med den relevanta ändrade eller nya informationen.

2.1.2 Granskning av ändringar av typ IA för det nationella förfarandet

Referensmedlemsstaten ska granska anmälan av typ IA inom 30 dagar från mottagandet.

Senast dag 30 ska referensmedlemsstaten informera innehavaren av godkännandet för försäljning och berörda medlemsstater om resultatet av dess granskning. Om godkännandet för försäljning kräver någon ändring av det beslut som beviljar godkännandet för försäljning ska alla berörda medlemsstater uppdatera godkännandet för försäljning inom 2 månader från mottagandet av resultatet av granskningen från referensmedlemsstaten, eller inom 6 månader från mottagandet av resultatet av granskningen från referensmedlemsstaten för mindre ändringar av typ IA som kräver omedelbar anmälan.

När en eller flera mindre ändringar av typ IA lämnas in som en del av en anmälan ska referensmedlemsstaten informera innehavaren av godkännandet för försäljning om vilka ändringar som har godkänts eller avslagits vid dess granskning. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska omedelbart upphöra att tillämpa de avslagna ändringarna. Visserligen avslås inte ändringen automatiskt för att den sökande inte har lämnat all erforderlig dokumentation i ansökan om mindre ändringar av typ IA, om den sökande på begäran av den behöriga myndigheten omedelbart lämnar den dokumentation som fattas. Men det bör poängteras att en mindre ändring av typ IA under särskilda omständigheter kan avslås, med den påföljden att den sökande måste upphöra att tillämpa ändringar som redan har genomförts.

2.1.3 Granskning av ändringar av typ IA för det centraliserade förfarandet

Läkemedelsmyndigheten ska se över anmälan av typ IA inom 30 dagar från mottagandet, utan att den rapportör för produkten i fråga som utsetts av kommittén för humanläkemedel och kommittén för veterinärmedicinska läkemedel deltar. Ett exemplar av anmälan av typ IA ska dock lämnas av läkemedelsmyndigheten till rapportören för kännedom.

Senast dag 30 ska läkemedelsmyndigheten informera innehavaren av godkännandet för försäljning och kommissionen om resultatet av dess granskning, samt om huruvida kommissionsbeslutet som beviljar godkännandet för försäljning behöver ändras. I så fall ska kommissionen uppdatera godkännandet för försäljning inom två månader eller inom 6 månader för mindre ändringar av typ IA som behöver anmälas omgående.

När flera mindre ändringar av typ IA lämnas in som en del av en ansökan ska läkemedelsmyndigheten tydligt informera innehavaren av godkännandet och kommissionen om vilka ändringar som har godkänts eller avslagits vid dess granskning. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska omedelbart upphöra att tillämpa de avslagna ändringarna. Visserligen avslås inte ändringen automatiskt för att den sökande inte har lämnat all erforderlig dokumentation i ansökan om mindre ändringar av typ IA, om den sökande på begäran av läkemedelsmyndigheten omedelbart lämnar den dokumentation som fattas. Men det bör poängteras att en mindre ändring av typ IA under särskilda omständigheter kan avslås, med den påföljden att den sökande måste upphöra att tillämpa ändringar som redan har genomförts.

Om en grupp mindre ändringar av typ IA av villkoren för godkännande för försäljning har godkänts ska kommissionen uppdatera godkännandet för försäljning med ett enda beslut som omfattar alla de godkända mindre ändringarna av typ IA.

Om en grupp mindre ändringar av typ IA av villkoren för flera godkännanden för försäljning har godkänts ska kommissionen uppdatera godkännandena för försäljning genom ett beslut för varje godkännande för försäljning.

2.2 Mindre ändringar av typ IB

Här anges riktlinjer om tillämpningen av artiklarna 7, 9, 11, 15, 17, 23 och 24 i förordningen om ändringar för mindre ändringar av typ IB.

I förordningen om ändringar och i kommissionens riktlinjer för klassificering anges vilka ändringar som ska anses vara mindre ändringar av typ IB. Sådana mindre ändringar måste anmälas före genomförandet. Innehavaren av godkännandet för försäljning måste vänta en period av 30 dagar för att kunna konstatera att ansökan betraktas som godtagbar av de relevanta myndigheterna innan denne genomför ändringen ("tell, wait and do"-förfarande).

2.2.1 Inlämning av anmälningar av typ IB

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste samtidigt lämna in en ansökan till alla berörda medlemsstater, eller till läkemedelsmyndigheten, om mindre ändringar av typ IB.

Innehavare av godkännanden för försäljning kan slå ihop flera mindre ändringar av typ IB eller slå ihop inlämningen av en mindre ändring av typ IB med andra mindre ändringar för samma godkännande för försäljning till en enda ansökan, förutsatt att detta motsvarar ett av de fall som anges i bilaga III till förordningen om ändringar eller när detta har gjorts upp på förhand med referensmedlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten.

När samma mindre ändring av typ IB eller samma grupp mindre ändringar som angetts ovan påverkar flera godkännanden för försäljning som innehas av samme innehavare, kan

innehavaren av godkännandet för försäljning välja att lämna in dessa ändringar som en ansökan för "arbetsdelning" (se avsnitt 3 om "arbetsdelning").

Ansökan måste innehålla de delar som anges i bilaga IV till förordningen om ändringar, presenterade som följer med rätt rubriksättning och numrering i EU-CTD-format eller format enligt "Anvisning för sökande, vol. 6 B" (veterinärmedicinska läkemedel när EU-CTD-formatet inte finns tillgängligt):

- Följebrev.
- Den ifyllda EU-ansökningsblanketten för ändringar (offentliggjord i "Anvisning för sökande"), inklusive upplysningar om godkännandena för försäljning i fråga. När en ändring är en följd av eller relaterar till en annan ändring ska en beskrivning av förhållandet mellan dessa ändringar ges på motsvarande plats i ansökningsformuläret. När en ändring anses vara oklassificerad måste en detaljerad motivering för dess inlämning som en ansökan av typ IB inkluderas.
- Hänvisning till den del av kommissionens riktlinjer för klassificering eller hänvisning till den offentliggjorda rekommendation enligt artikel 5, i förekommande fall, som används för den relevanta ansökan.
- Relevant dokumentation till stöd för den föreslagna ändringen som inkluderar all dokumentation som anges i kommissionens riktlinjer för klassificering.
- För ändringar som begärts av den behöriga myndigheten på grund av nya uppgifter som lämnats in, t.ex. på grund av villkor som uppstått efter godkännandet eller inom ramen för skyldigheter inom säkerhetsövervakningen av läkemedel, ska ett exemplar av begäran bifogas följebrevet.
- Om ändringarna påverkar produktresumén, märkningen eller bipacksedeln: den reviderade produktinformationen presenterad i rätt format. När den övergripande utformningen och läsligheten av den yttre och den primära förpackningen eller bipacksedeln påverkas av den mindre ändringen av typ IB, ska modeller eller provexemplar tillhandahållas enligt kapitel 7 i volymerna 2 A eller 6 A i "Anvisning för sökande" eller enligt överenskommelse med referensmedlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten från fall till fall.

För ändringar i det nationella förfarandet ska referensmedlemsstaten dessutom motta förteckningen över expedieringsdatum med uppgift om förfarandenumret för ändringen av typ IB, och datum då ansökningarna har skickats till varje berörd medlemsstat och bekräftelse på att de relevanta avgifterna har betalats enligt nationella behöriga myndigheters krav.

För ändringar i det centraliserade förfarandet ska den relevanta avgiften för de mindre ändringarna av typ IB, enligt rådets förordning (EG) nr 297/95, betalas enligt läkemedelsmyndighetens finansiella förfaranden.

2.2.2 Granskning av ändringar av typ IB för det nationella förfarandet

När en anmälan av typ IB mottas ska anmälan behandlas enligt följande:

Referensmedlemsstaten ska inom sju kalenderdagar kontrollera huruvida den föreslagna ändringen kan anses vara en mindre ändring av typ IB och huruvida anmälan är korrekt och fullständig ("validering") innan utvärderingsförfarandet inleds.

När den föreslagna ändringen inte anses vara en mindre ändring av typ IB enligt kommissionens riktlinjer för klassificering eller inte har klassificerats som en mindre ändring av typ IB genom en rekommendation enligt artikel 5 i förordningen om ändringar, och referensmedlemsstaten anser att den kan ha en betydande inverkan på läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effektivitet, ska referensmedlemsstaten omedelbart informera den berörda medlemsstaten och innehavaren av godkännandet för försäljning.

Om de berörda medlemsstaterna inte framför en avvikande mening inom ytterligare sju kalenderdagar ska innehavaren av godkännandet för försäljning uppmanas att revidera och komplettera sin ändringsansökan så att kraven för en ansökan om en större ändring av typ II uppfylls. Efter mottagandet av den giltiga reviderade ändringsansökan ska ett utredningsförfarande av typ II inledas (se avsnitt 2.3.2).

Om de berörda medlemsstaterna inte håller med referensmedlemsstaten ska referensmedlemsstaten fatta det slutliga beslutet om klassificering av den föreslagna ändringen efter att ha beaktat de mottagna kommentarerna.

När referensmedlemsstaten anser att den föreslagna ändringen kan anses vara en mindre ändring av typ IB ska innehavaren av godkännandet för försäljning informeras om resultatet av valideringen och om startdatumet för förfarandet.

Inom 30 dagar, efter bekräftelsen att en giltig anmälan mottagits, ska referensmedlemsstaten meddela innehavaren av godkännandet för försäljning om resultatet av förfarandet. Om referensmedlemsstaten inte har skickat sitt yttrande till innehavaren inom 30 dagar efter bekräftelsen på att en giltig anmälan mottagits ska anmälan anses vara godtagbar.

I händelse av ett negativt resultat kan innehavaren av godkännandet för försäljning ändra anmälan inom 30 dagar för att ta hänsyn till skälen till att ändringen inte godtagits. Om innehavaren av godkännandet för försäljning inte ändrar anmälan inom 30 dagar såsom begärts ska ändringen anses ha avslagits av alla berörda medlemsstater.

Inom 30 dagar från mottagandet av den ändrade anmälan ska referensmedlemsstaten informera innehavaren av godkännandet för försäljning om sitt slutliga godkännande eller avslag (inklusive skälen till det negativa resultatet) av ändringen eller ändringarna. Berörda medlemsstater ska informeras.

Om en grupp mindre ändringar har lämnats in som en del av en anmälan ska referensmedlemsstaten informera innehavaren av godkännandet för försäljning och de berörda medlemsstaterna om vilka ändringar som har godkänts eller avslagits vid dess granskning.

Vid behov ska de relevanta myndigheterna uppdatera godkännandet för försäljning inom 6 månader efter att referensmedlemsstaten avslutat förfarandet. De godkända mindre ändringarna av typ IB kan dock genomföras utan att invänta uppdateringen av godkännandet för försäljning.

2.2.3 Granskning av ändringar av typ IB för det centraliserade förfarandet

När en anmälan av typ IB har mottagits ska läkemedelsmyndigheten behandla anmälan enligt följande:

Läkemedelsmyndigheten ska inom sju kalenderdagar kontrollera huruvida den föreslagna ändringen kan anses vara en mindre ändring av typ IB och huruvida anmälan är korrekt och fullständig ("validering") innan utvärderingsförfarandet inleds.

När den föreslagna ändringen inte anses vara en mindre ändring av typ IB enligt kommissionens riktlinjer för klassificering och inte har klassificerats som en mindre ändring av typ IB genom en rekommendation enligt artikel 5 i förordningen om ändringar, och läkemedelsmyndigheten anser att den kan ha en betydande inverkan på läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effektivitet, ska innehavaren av godkännandet för försäljning informeras om detta och uppmanas att revidera och komplettera sin ansökan om ändring så att kraven för en ansökan om en större ändring av typ II uppfylls. Efter mottagandet av den giltiga reviderade ändringsansökan ska ett utredningsförfarande av typ II inledas (se avsnitt 2.3.4).

När läkemedelsmyndigheten anser att den föreslagna ändringen kan anses vara en mindre ändring av typ IB ska innehavaren av godkännandet för försäljning informeras om resultatet av valideringen och om förfarandets startdatum.

Rapportören ska delta i granskningen av ändringen av typ IB.

Inom 30 dagar från bekräftelsen på att en giltig anmälan har mottagits ska läkemedelsmyndigheten meddela innehavaren av godkännandet för försäljning och kommissionen om resultatet av förfarandet. Om läkemedelsmyndigheten inte har skickat sitt yttrande till innehavaren inom 30 dagar från bekräftelsen på mottagandet av en giltig anmälan ska anmälan anses vara godtagbar.

I händelse av ett negativt resultat kan innehavaren av godkännandet för försäljning ändra anmälan inom 30 dagar för att ta hänsyn till skälen till att ändringen inte godtagits. Om innehavaren av godkännandet för försäljning inte ändrar anmälan inom 30 dagar såsom begärts kommer anmälan att avslås.

Inom 30 dagar från mottagandet av den ändrade anmälan ska läkemedelsmyndigheten informera innehavaren av godkännandet för försäljning och kommissionen om sitt slutliga godkännande eller avslag (inklusive skälen till det negativa resultatet) av ändringen eller ändringarna och om huruvida kommissionens beslut om beviljande av godkännande för försäljning behöver ändras.

Om en grupp mindre ändringar lämnas in som en del av en anmälan ska läkemedelsmyndigheten tydligt informera innehavaren av godkännandet för försäljning om vilka ändringar som har godkänts eller avslagits vid dess granskning.

Vid behov ska kommissionen uppdatera godkännandet för försäljning inom 6 månader efter mottagande av meddelandet från läkemedelsmyndigheten. Godkända mindre ändringar av typ IB kan dock genomföras utan att invänta den halvårsvisa uppdateringen av godkännandet för försäljning, och de överenskomna ändringarna ska inkluderas i bilagorna till eventuella kommande föreskrivande förfaranden.

Om en grupp mindre ändringar av villkoren för ett godkännande för försäljning, som lämnats in som en del av en anmälan, har godkänts ska kommissionen uppdatera godkännandet för försäljning genom ett enda beslut som omfattar alla de godkända mindre ändringarna.

2.3 Större ändringar av typ II

Här ges riktlinjer om tillämpningen av artiklarna 7, 10, 11, 13, 16, 17, 23 och 24 i förordningen om ändringar för större ändringar av typ II.

I förordningen om ändringar och i kommissionens riktlinjer för klassificering anges vilka ändringar som ska anses vara större ändringar av typ II. Sådana större ändringar kräver förhandsgodkännande innan de genomförs ("förfarande med förhandsgodkännande").

2.3.1 Inlämning av ansökningar av typ II

För en större ändring av typ II måste innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en ansökan till alla berörda medlemsstater samtidigt, eller till läkemedelsmyndigheten.

Innehavare av godkännanden för försäljning kan slå ihop flera större ändringar av typ II, eller slå ihop inlämningen av större ändringar av typ II med andra mindre ändringar, för samma godkännande för försäljning till en enda ansökan, förutsatt att denna motsvarar ett av de fall som anges i bilaga III till förordningen om ändringar eller att detta har gjorts upp med referensmedlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten.

Om samma större ändring av typ II eller samma grupp av ändringar som angetts ovan påverkar flera godkännanden för försäljning som innehas av samma innehavare, kan innehavaren av godkännandet för försäljning välja att lämna in dessa ändringar som en ansökan för "arbetsdelning" (se avsnitt 3 om "arbetsdelning").

Ansökan måste innehålla de delar som anges i bilaga IV till förordningen, presenterade som följer med rätt rubriksättning och numrering i EU-CTD-format eller format enligt "Anvisning för sökande, vol. 6 B" (veterinärmedicinska produkter när EU-CTD-formatet inte finns tillgängligt):

- Följebrev.
 - Den ifyllda EU-ansökningsblanketten för ändringar (offentliggjord i "Anvisning för sökande"), inklusive upplysningar om godkännandena för försäljning i fråga. När en ändring är en följd av eller relaterar till en annan ändring ska en beskrivning av förhållandet mellan dessa ändringar ges på motsvarande plats i ansökningsformuläret.
 - Hänvisning till den del av kommissionens riktlinjer för klassificering eller hänvisning till den offentliggjorda rekommendation enligt artikel 5, i förekommande fall, som används för den relevanta ansökan.
 - Styrkande uppgifter som gäller de föreslagna ändringarna.
 - Uppdatering av eller tillägg till kvalitetssammandrag, icke-kliniska översikter och kliniska översikter (eller expertrapporter för veterinärmedicinska läkemedel) när det är relevant. När icke-kliniska eller kliniska undersökningsrapporter lämnas in, även om det bara är en, ska deras relevanta sammanfattning(ar) inkluderas i modul 2.
 - För ändringar som begärts av den behöriga myndigheten på grund av nya uppgifter som lämnats in, t.ex. på grund av villkor som uppstått efter godkännandet eller inom ramen för skyldigheter inom säkerhetsövervakningen av läkemedel, ska ett exemplar av begäran bifogas följebrevet.
 - Om ändringen påverkar produktresumén, märkningen eller bipacksedeln: den reviderade produktinformationen presenterad i rätt format. När den övergripande utformningen och läsligheten av den yttre och primära förpackningen eller bipacksedeln påverkas av ändringen av typ II, ska modeller eller provexemplar tillhandahållas enligt kapitel 7 i volymerna 2 A eller 6 A i "Anvisning för sökande" eller enligt överenskommelse med referensmedlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten från fall till fall.
- För ändringar i det nationella förfarandet ska referensmedlemsstaten dessutom motta förteckningen över expedieringsdatum med uppgift om förfarandenumret för ändringen av typ II, de datum då ansökningarna har skickats till varje berörd medlemsstat och bekräftelse på att de relevanta avgifterna har betalats enligt nationella behöriga myndigheters krav.
- För ändringar i det centraliserade förfarandet ska den relevanta avgiften för ändringarna av typ II, enligt rådets förordning (EG) nr 297/95, betalas enligt läkemedelsmyndighetens finansiella förfaranden.

2.3.2 Bedömning av ändringar av typ II för det nationella förfarandet

När en ansökan av typ II har mottagits ska referensmedlemsstaten behandla anmälan enligt följande:

Om ansökan har skickats samtidigt till alla berörda medlemsstater och innehåller de delar som anges i punkt 2.3.1 ska referensmedlemsstaten bekräfta mottagandet av en giltig ansökan för en större ändring av typ II. Förfarandet inleds från datumet för referensmedlemsstatens bekräftelse på mottagandet av en giltig ansökan. Innehavaren av godkännandet för försäljning och de berörda medlemsstaterna ska informeras om tidsramen vid förfarandets inledning.

Som en allmän regel gäller en 60 dagars period för utvärdering för större ändringar av typ II. Denna period kan förkortas av referensmedlemsstaten med hänsyn till ärendets brådskande natur, särskilt av säkerhetsskäl, eller förlängas av referensmedlemsstaten till 90 dagar för ändringar som gäller ändring av eller tillägg till den terapeutiska indikationen. För ändringar för veterinärmedicinska läkemedel som tas upp i del 2 i bilaga V till förordningen om ändringar ska en tidsram på 90 dagar gälla.

Referensmedlemsstaten ska utarbeta ett utkast till utredningsrapport enligt den meddelade tidsramen och sprida denna till de berörda medlemsstaterna för kommentarer samt till innehavaren av godkännandet för försäljning för kännedom. De berörda medlemsstaterna ska skicka sina kommentarer om utkastet till utvärdering till referensmedlemsstaten inom den tidsram som anges i tidsplanen.

Inom utvärderingsperioden kan referensmedlemsstaten begära att innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahåller kompletterande information.

Förfarandet skjuts då upp till dess att den kompletterande informationen har inkommit. Som en allmän regel skjuts det upp i högst en månad. För att förfarandet ska skjutas upp ytterligare måste innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en motiverad begäran till referensmyndigheten.

Utvärderingen av svaren kan ta upp till 30 eller 60 dagar beroende på den mängd uppgifter som begärs av innehavaren av godkännandet för försäljning och på hur komplexa dessa uppgifter är.

Begäran om kompletterande information ska skickas till innehavaren av godkännandet för försäljning tillsammans med en tidsplan som anger det datum då innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in de begärda upplysningarna och i förekommande fall den förlängda utvärderingsperioden.

Efter att den sökandes svar mottagits ska referensmedlemsstaten utarbeta ett utkast till utredningsrapport enligt den meddelade tidsplanen och sprida denna till de berörda medlemsstaterna för kommentarer samt till innehavaren av godkännandet för försäljning för kännedom. De berörda medlemsstaterna ska skicka sina kommentarer om utkastet till utvärdering till referensmedlemsstaten inom den tidsram som anges i tidsplanen.

säljning för kännedom. De berörda medlemsstaterna ska skicka sina kommentarer om utkastet till utvärderingsrapport inom den tidsram som anges i tidsplanen.

2.3.3 Resultat av ändringar av typ II för det nationella förfarandet

I slutet av den meddelade utvärderingsperioden ska referensmedlemsstaten slutföra utredningsrapporten inklusive sitt beslut om ansökan och skicka dessa till den berörda medlemsstaten.

Inom 30 dagar från mottagandet av utredningsrapporten och beslutet ska de berörda medlemsstaterna godkänna beslutet och informera referensmedlemsstaten om detta.

Om en berörd medlemsstat inom 30 dagar från mottagandet av utredningsrapporten och beslutet upptäcker en potentiellt allvarig risk för folkhälsan eller i fråga om veterinärmedicinska läkemedel en potentiellt allvarig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön, som hindrar att beslutet godkänns, ska denna medlemsstat informera referensmedlemsstaten och utförligt redovisa skälen till sin ståndpunkt.

Referensmedlemsstaten ska hänskjuta ansökan till samordningsgrupperna för tillämpning av artikel 33.3, 33.4 och 33.5 i direktiv 2001/82/EG eller artikel 29.3, 29.4 och 29.5 i direktiv 2001/83/EG på den fråga som man inte kunnat enas om och ska informera innehavaren av godkännandet för försäljning och de berörda medlemsstaterna.

Om en sammanslagen ändringsansökan hänskjuts till samordningsgruppen ska hela den sammanslagna ansökan skjutas upp till dess att ett beslut har fattats, om inte referensmedlemsstaten beslutar på annat sätt. Emellertid ska bara de berörda ändringarna diskuteras av samordningsgruppen och eventuellt av kommittén för humanläkemedel eller kommittén för veterinärmedicinska läkemedel, och inte hela gruppen av ändringar.

Liksom med det ursprungliga förfarandet för godkännande för försäljning ger förordningen om ändringar inte den sökande möjlighet att hänskjuta ärendet till samordningsgruppen.

Referensmedlemsstaten ska informera de berörda medlemsstaterna och innehavaren av godkännandet för försäljning om godkännandet eller avslaget (inklusive skälen till det negativa resultatet) för ändringen eller ändringarna. Om flera ändringar av typ II, eller en grupp av ändringar av typ II, har lämnats in tillsammans med andra mindre ändringar som en ansökan ska referensmedlemsstaten informera den sökande och de berörda medlemsstaterna om vilka ändringar som har godkänts eller avslagits. Den sökande kan dra tillbaka enstaka ändringar från den sammanslagna ansökan under förfarandets gång.

Efter att ett positivt beslut meddelats angående ändringar med ändring av produktresumén, märkningen eller bipacksedeln, ska den sökande inom sju dagar lämna in översättningar av produktinformationstexterna till alla berörda medlemsstater.

Efter godkännande av ändringen eller ändringarna ska de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna vid behov ändra godkännandet för försäljning för att spegla ändringen eller ändringarna inom 2 månader eller inom 30 dagar när ändringen leder till en 6 månaders förlängning av det tilläggs-skydd som behandlas i artikel 13.1 och 13.2 i rådets förordning (EEG) nr 1768/92, i enlighet med artikel 36 i förordning (EG) nr 1901/2006.

De godkända större ändringarna av typ II kan genomföras 30 dagar efter att innehavaren av godkännandet för försäljning har informerats om godkännandet av ändringen eller ändringarna från referensmedlemsstatens sida, förutsatt att de nödvändiga handlingarna för att ändra godkännandet för försäljning har lämnats in till den berörda medlemsstaten.

Ändringar som gäller säkerhetsfrågor måste genomföras inom en tidsfrist som referensmedlemsstaten och innehavaren enas om.

2.3.4 Bedömning av ändringar av typ II för det centraliserade förfarandet

När en ansökan av typ II har mottagits ska läkemedelsmyndigheten behandla ansökan enligt följande:

Om den ansökan som lämnats in till läkemedelsmyndigheten innehåller de delar som anges i punkt 2.3.1, ska läkemedelsmyndigheten bekräfta att en giltig ansökan mottagits för en större ändring av typ II. Det datum då det bekräftas att en giltig ansökan mottagits ska läkemedelsmyndigheten inleda förfarandet. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska informeras om den antagna tidsplanen vid förfarandets inledning.

Som en allmän regel gäller en 60 dagars period för utvärdering för större ändringar av typ II. Denna period kan förkortas av läkemedelsmyndigheten med hänsyn till ärendets brådskande natur, särskilt av säkerhetsskäl, eller förlängas av läkemedelsmyndigheten till 90 dagar för ändringar som gäller ändring av eller tillägg till den terapeutiska indikationen. För ändringar för veterinärmedicinska läkemedel som tas upp i del 2 i bilaga V till förordningen om ändringar gäller en tidsram på 90 dagar.

Inom utvärderingsperioden kan kommittén för humanläkemedel och kommittén för veterinärmedicinska läkemedel begära kompletterande information och anta en tidsplan där man anger det datum då innehavaren av godkännandet för försäljning måste lämna in de begärda upplysningarna och i förekommande fall den förlängda utvärderingsperioden.

Förfarandet skjuts då upp till dess att den kompletterande informationen har inkommit. Som en allmän regel skjuts det upp i högst en månad. För att förfarandet ska skjutas upp mer än en månad måste innehavaren av godkännandet skicka en motiverad begäran till läkemedelsmyndigheten för samtycke från motsvarande kommitté.

Vid en eventuell ytterligare begäran om kompletterande information skjuts förfarandet i allmänhet upp i ytterligare en månad, ibland ända upp till två månader om det är motiverat.

Kommitténs bedömning av svaren kan ta upp till 30 eller 60 dagar beroende på den mängd uppgifter som ska begäras från

innehavaren av godkännandet för försäljning och på hur komplexa dessa uppgifter är.

Begäran om kompletterande information eller ytterligare begäran ska skickas till innehavaren av godkännandet för försäljning tillsammans med en tidsplan som anger det datum då innehavaren av godkännandet för försäljning måste lämna in de begärda uppgifterna och i förekommande fall den förlängda utvärderingsperioden.

Vid behov kan en muntlig förklaring till kommittén för humanläkemedel och kommittén för veterinärmedicinska läkemedel göras på begäran av kommittén eller innehavaren av godkännandet för försäljning.

2.3.5 Resultat av bedömningen av ändringar av typ II i det centraliserade förfarandet

Efter antagandet av ett yttrande från kommittén för humanläkemedel eller kommittén för veterinärmedicinska läkemedel ska läkemedelsmyndigheten informera innehavaren av godkännandet för försäljning och kommissionen inom 15 dagar om huruvida yttrandet är positivt eller negativt (inklusive skälen till det negativa resultatet), samt huruvida kommissionens beslut om beviljande av godkännandet för försäljning kräver några ändringar. Om flera ändringar av typ II eller en grupp ändringar av typ II har lämnats in tillsammans med andra mindre ändringar som en ansökan ska läkemedelsmyndigheten utfärda ett yttrande som speglar det slutliga resultatet av förfarandet. I detta yttrande ska man också behandla eventuella ändringar som inte anses vara godtagbara. Den sökande kan dra tillbaka enstaka ändringar från den sammanslagna ansökan under förfarandets gång.

Förfarandet med förnyad prövning som behandlas i artiklarna 9.2 och 34.2 i förordning (EG) nr 726/2004 gäller också de yttranden som antagits för ansökningar om större ändringar av typ II.

Vid mottagandet av det slutliga yttrandet ska kommissionen vid behov ändra godkännandet för försäljning för att spegla ändringen eller ändringarna inom 2 månader eller inom 30 dagar när ändringen leder till en 6 månaders förlängning av tilläggs-skyddet.

Om en grupp av ändringar av villkoren för ett godkännande för försäljning som lämnats in som en del av en anmälan har godkänts ska kommissionen uppdatera godkännandet för försäljning genom ett enda beslut som omfattar alla de godkända ändringarna.

De godkända större ändringarna av typ II kan genomföras först när kommissionen har ändrat beslutet som beviljar godkännandet för försäljning och har meddelat innehavaren om detta. Om det inte är nödvändigt att ändra beslutet om godkännande för försäljning efter att en större ändring av typ II har godkänts, får den godkända ändringen genomföras först när kommissionen har informerat innehavaren av godkännandet för försäljning om detta.

Ändringar som gäller säkerhetsfrågor måste genomföras inom en tidsfrist som kommissionen och innehavaren har enats om.

2.4 Utvidgade godkännanden

I bilaga I till förordningen om ändringar finns en förteckning över ändringar som ska anses som utvidgade godkännanden. Såsom anges i artikel 19 i förordningen om ändringar ska sådana ansökningar utvärderas i enlighet med samma förfarande som för beviljandet av det ursprungliga godkännandet för försäljning som det relaterar till. Utvidgningen beviljas antingen ett nytt godkännande för försäljning eller inkluderas i det ursprungliga godkännandet för försäljning som det gäller.

2.4.1 Inlämning av ansökningar om utvidgade godkännanden

Ansökningar om utvidgat godkännande måste lämnas in till alla berörda medlemsstater eller till läkemedelsmyndigheten.

Innehavare av godkännanden för försäljning kan välja att slå ihop inlämningen av en eller flera utvidgade godkännanden med en eller fler andra ändringar för samma produkt till en ansökan, förutsatt att denna motsvarar ett av de fall som anges i bilaga III till förordningen om ändringar eller när detta har avtalats med referensmedlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten. Ingen arbetsdelning för ansökningar om utvidgade godkännanden behandlas i förordningen om ändringar.

Ansökan måste presenteras enligt följande, med rätt rubriksättning och numrering med EU-CTD-format eller format enligt "Anvisning för sökande, vol. 6 B" (veterinärmedicinska produkter när EU-CTD-formatet inte finns tillgängligt):

- Följebrev.
- Den ifyllda EU-ansökningsblanketten (offentliggjord i "Anvisning för sökande").
- Styrkande uppgifter som gäller det föreslagna utvidgade godkännandet. Viss vägledning om de relevanta ytterligare undersökningar som krävs för ansökningar om utvidgat godkännande finns i bilaga IV till kapitel 1 i volymerna 2 A eller 6 A i "Anvisning för sökande".
- En fullständig modul 1 (del 1 för veterinärmedicinska läkemedel) ska lämnas in, med motiveringar till saknade uppgifter eller handlingar inkluderade i relevanta sektioner i modul 1 eller del 1.
- Uppdatering av eller tillägg till kvalitetssammandrag, icke-kliniska översikter och kliniska översikter (eller expertrapporter för veterinärmedicinska läkemedel) där det är relevant. När icke-kliniska eller kliniska undersökningsrapporter lämnas in, även om det bara är en, ska deras relevanta sammanfattning(ar) inkluderas i modul 2.
- Om ändringen påverkar produktresumén, märkningen eller bipacksedeln: den reviderade produktinformationen presenterad i rätt format.

För ansökningar om utvidgat godkännande i det nationella förfarandet ska referensmedlemsstaten dessutom motta förteckningen över expedieringsdatum med uppgift om förfarandenumret, de datum då ansökningarna har skickats till varje berörd medlemsstat och bekräftelse på att de relevanta avgifterna har betalats enligt nationella behöriga myndigheters krav.

För utvidgade godkännanden i det centraliserade förfarandet ska den relevanta avgiften för utvidgningen eller utvidgningarna, enligt rådets förordning (EG) nr 297/95, betalas enligt läkemedelsmyndighetens finansiella förfaranden.

2.4.2 Bedömning av utvidgade godkännanden för det nationella förfarandet

Vid mottagandet av en ansökan om utvidgat godkännande ska den behandlas som en ursprunglig ansökan om godkännande för försäljning enligt direktiv 2001/82/EG eller direktiv 2001/83/EG och kapitel 2 i "Anvisning för sökande" – volym 2 A eller 6 A.

2.4.3 Bedömning av utvidgade godkännanden för det centraliserade förfarandet

Vid mottagandet av en ansökan om utvidgat godkännande ska läkemedelsmyndigheten behandla ansökan som en ursprunglig ansökan om godkännande för försäljning enligt förordning (EG) nr 726/2004.

2.5 Humanvaccin mot influensa

Här ges riktlinjer om tillämpningen av artiklarna 12 och 18 i förordningen om ändringar för den årliga uppdateringen av ansökningar om humanvaccin mot influensa.

På grund av de specifika förhållandena i tillverkningen av humanvaccin mot influensa tillämpas ett särskilt påskyndat ändringsförfarande för den årliga ändringen i aktiva substanser vid den årliga uppdateringen av humanvaccin mot influensa för att följa EU:s rekommendation om sammansättningen av humanvaccin mot influensavirusstammar för den kommande säsongen.

Eventuella ändringar i humanvaccin mot influensa förutom införandet av den årliga uppdateringen ska följa de ändringsförfaranden som anges i andra delar av dessa riktlinjer. Emellertid är det möjligt att hantera sådana ändringar inom ramen för ett särskilt brådskande förfarande, vid behov, vid en pandemisk situation såsom anges i artikel 21 i förordningen om ändringar.

Det påskyndade förfarandet består av två steg. Den första delen gäller bedömningen av de administrativa och kvalitativa uppgifter som anges i bilaga IV (produktresumén, märkningen eller bipacksedeln, och kemisk, farmaceutisk och biologisk dokumentation). Den andra delen gäller bedömningen av de kliniska uppgifterna och uppgifter som gäller läkemedlets stabilitet.

Innehavare av godkännanden för försäljning rekommenderas att diskutera inlämningen av årliga uppdateringar på förhand med referensmedlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten.

2.5.1 Inlämning av ändringar för årlig uppdatering av ansökningar om humanvaccin mot influensa

Ändringar som avser ändring av de aktiva substanserna för den årliga uppdateringen av ansökningar om humanvaccin mot influensa måste lämnas in till referensmedlemsstaten och till alla berörda medlemsstater, eller till läkemedelsmyndigheten.

Ansökan måste presenteras som följer, med rätt rubriksättning och numrering i EU-CTD-format:

- Följebrev.
- Den ifyllda EU-ansökningsblanketten (offentliggjord i "Anvisning för sökande").
- Uppdatering av eller tillägg till kvalitetssammandrag, icke-kliniska översikter och kliniska översikter där det är relevant. När icke-kliniska eller kliniska undersökningsrapporter lämnas in, även om det bara är en, ska deras relevanta sammanfattning(ar) inkluderas i modul 2 Kemiska, farmaceutiska, biologiska styrkande uppgifter som gäller den föreslagna ändringen:

En reviderad kemisk, farmaceutisk, biologisk expertrapport eller ett tillägg till den aktuella expertrapporten. Dessutom fordras följande uppgifter:

Läkemedlets sammansättning.

Formel för den kliniska prövningen: aktuell formel (nya säsongens stammar).

Tillverkningsformel: aktuell formel.

Kopia av godkända specifikationer i tabellformat.

Tillverkningsprocess:

- främateriäl: historik:
 - nivå
 - karaktärisering av hemagglutinin och neuraminidas
 - analysprotokoll (inklusive testresultat för främateriäl)
- monovalenta satser:
 - tillverkningsprocess
 - stamspecifika ändringar
 - validering av centrala tillverkningssteg (ny stam)
 1. inaktivering
 2. avskiljningseffektivitet

Specifik kvalitetskontrolltestning: validering av SRD-test ("single radial diffusion test") för nya stammar.

Analysresultat för tillverkningsatser (monovalenta satser): resultat för de första tre monovalenta satserna från varje använt främateriäl av nya stammar (inklusive test för neuraminidas).

Kopia av godkända specifikationer och analysmetoder för rutintest i tabellform.

Stabilitetstest för de aktiva ämnena: resultat från monovalenta satser som används under mer än ett år.

Stabilitetstest för den slutliga produkten: resultat från det tidigare vaccinet.

Åtagande att rapportera stabilitetsdata för det nya vaccinet om det ligger utanför specifikationerna.

Protokoll för årlig stabilitetstestning. Kliniska data som stöder uppgifter som gäller den föreslagna ändringen:

En reviderad klinisk-farmakologisk expertrapport eller ett tillägg till den aktuella expertrapporten.

Resultat av kliniska undersökningar med det nya vaccinet ska lämnas in som en kort slutrapport, inklusive

- obearbetade uppgifter,
- egenskaper hos försökspopulationen (demografi, sammansatt ohälsa, sammedicinering),
- standardiserade tabeller för immunogenicitet och reaktogenicitet.

Det ska klart uppges vilken typ av serologiskt test som används.

Sökande uppmantras att inkludera följande periodiska säkerhetsrapporter (PSUR) i uppsättningen kliniska data:

- PSUR-rapport som omfattar perioden 1 september–30 april föregående säsong.
- PSUR-rapport som omfattar perioden 1 maj–31 augusti den näst senaste säsongen.
- Den reviderade produktinformationen, presenterad i rätt format.

För årlig uppdatering av ansökningar om humanvaccin mot influensa i det nationella förfarandet ska referensmedlemsstaten dessutom motta förteckningen över expedieringsdatum med uppgift om förfarandenumret, de datum då ansökningarna har skickats till varje berörd medlemsstat och bekräftelse på att de relevanta avgifterna har betalats enligt nationella behöriga myndigheters krav.

För årlig uppdatering av ansökningar om humanvaccin mot influensa i det centraliserade förfarandet ska den relevanta avgiften för ändringen enligt rådets förordning (EG) nr 297/95 betalas enligt läkemedelsmyndighetens finansiella förfaranden.

2.5.2 Bedömning av ändringar för det nationella förfarandet

När en ansökan om årlig ändring av humanvaccin mot influensa har mottagits ska referensmedlemsstaten behandla anmälan enligt följande:

Referensmedlemsstaten ska inom sju dagar bekräfta att en giltig ansökan mottagits om en årlig ändring av humanvaccin mot influensa och informera innehavaren och berörda medlemsstater om inledandet av förfarandet.

Inom högst 15 dagar från inledningen av förfarandet ska referensmedlemsstaten till berörda medlemsstater skicka en preliminär utvärderingsrapport om de administrativa uppgifterna och kvalitetsdokumentationen. Berörda medlemsstater ska skicka sina kommentarer om den preliminära bedömningen inom sex dagar.

Inom utvärderingsperioden kan referensmedlemsstaten till innehavaren skicka en begäran om kompletterande information och informera den berörda medlemsstaten om detta. Svardsdokumentet ska tillhandahållas inom sju dagar. Förfarandet kommer dock inte att skjutas upp.

Referensmedlemsstaten ska förbereda den slutliga utredningsrapporten inklusive sitt beslut om de administrativa uppgifterna och kvaliteten senast dag 30 från förfarandets inledning.

De berörda medlemsstaterna ska godkänna beslutet om de administrativa och kvalitativa uppgifterna inom 12 dagar och ska informera referensmedlemsstaten om detta. Referensmedlemsstaten ska informera innehavaren av godkännandet för försäljning om resultatet.

Efter beslutet om de administrativa och kvalitativa uppgifterna har innehavaren av godkännandet för försäljning, vid uppmaning från referensmedlemsstaten, maximalt 12 dagar på sig för att lämna in den kliniska dokumentationen samt data om läkemedlets stabilitet till alla berörda medlemsstater.

Referensmedlemsstaten ska sprida utvärderingsrapporten om den kliniska dokumentationen med sitt slutliga beslut till den berörda medlemsstaten inom sju dagar från mottagandet av de kliniska uppgifterna.

De berörda medlemsstaterna ska godkänna det slutliga beslutet och anta ett beslut i enlighet med det slutliga beslutet inom de följande sju dagarna.

2.5.3 Bedömning av ändringar i det centraliserade förfarandet

När en ansökan om årlig ändring av humanvaccin mot influensa har mottagits ska läkemedelsmyndigheten behandla ansökan enligt följande:

Läkemedelsmyndigheten ska inom sju dagar bekräfta att en giltig ansökan mottagits om en årlig ändring av humanvaccin mot influensa och informera innehavaren om inledandet av förfarandet.

Kommittén för humanläkemedel har maximalt 45 dagar på sig från inledningen av förfarandet att avge sitt inledande yttrande om den kvalitetsdokumentation som lämnats in.

Ett godkännande av ett yttrande från kommittén för humanläkemedel eller en begäran om kompletterande information ska ha ägt rum dag 30. I händelse att kommittén begär komplet-

terande information ska innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahålla svaren inom tre dagar, och senast dag 45 ska kommittén anta sitt yttrande om kvalitetsdokumentationen. Detta yttrande ska överlämnas till kommissionen som, vid behov, utifrån detta yttrande ska anta ett beslut om ändringen av villkoren för godkännandet för försäljning och informera innehavaren om detta.

Efter yttrandet om kvalitetsuppgifterna ska innehavaren av godkännandet för försäljning, vid begäran från läkemedelsmyndigheten, lämna in den kliniska dokumentationen och de kliniska uppgifterna om läkemedlets stabilitet till läkemedelsmyndigheten senast dag 57. Vid mottagandet av dessa uppgifter har kommittén maximalt tio dagar på sig för att anta sitt slutliga yttrande, som kommer att överlämnas av läkemedelsmyndigheten till kommissionen och till innehavaren av godkännandet för försäljning inom maximalt tre dagar.

När det är nödvändigt och grundat på kommitténs slutliga yttrande ska kommissionen ändra beslutet som beviljar godkännandet för försäljning och uppdatera gemenskapens läkemedelsregister.

2.6 Brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl

I artikel 22 i förordningen om ändringar anges att vid risk för folkhälsan när det gäller humanläkemedel, eller vid risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön när det gäller veterinärmedicinska läkemedel, kan innehavaren av godkännandet för försäljning vidta provisoriska "brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl".

Brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl gäller tillfällig ändring av produktinformationen till följd av en uppgift som gäller säkerhetsövervakningen av läkemedel, den prekliniska säkerheten eller kvaliteten som inger allvarliga betänkligheter och som innehavaren av godkännandet för försäljning anser kan utgöra en risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön och som därför omedelbart måste meddelas förskrivare och användare. Denna nya information har relevans för en säker användning av läkemedlet, särskilt i fråga om en eller flera av följande punkter i produktresumén: terapeutiska indikationer, dosering, kontraindikationer, varningar, djurslag och karenstid. Dessa brådskande ändringar kommer senare att föras in genom motsvarande ändring i godkännandet för försäljning.

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste omedelbart meddela alla berörda medlemsstater, eller läkemedelsmyndigheten och kommissionen, om de begränsningsåtgärder som ska införas.

Om inga invändningar har framförts av den relevanta läkemedelsmyndigheten eller kommissionen inom 24 timmar efter mottagandet av denna information anses de brådskande begränsningsåtgärderna vara godkända. De måste genomföras inom en tidsram som kommissionen eller referensmedlemsstaten har kommit överens med innehavaren om.

Sådana brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl kan också åläggas av kommissionen (för centralt godkända läkemedel) eller av de nationella behöriga myndigheterna (för nationellt godkända läkemedel) vid risk för folkhälsan när det gäller humanläkemedel eller vid risk för människors eller djurs hälsa när det gäller veterinärmedicinska läkemedel.

Den motsvarande ändringsansökan som speglar de brådskande begränsningsåtgärderna av säkerhetsskäl (vare sig de begärts av innehavaren eller föreskrivits av kommissionen eller de nationella behöriga myndigheterna) måste lämnas in så snart som möjligt och inom 15 dagar från inledandet av de brådskande begränsningsåtgärderna av säkerhetsskäl.

3. RIKTLINJER OM ARBETSDELNING

I artikel 20 i förordningen om ändringar behandlas möjligheten för innehavare av godkännanden för försäljning att i en ansökan lämna in ändringar av samma typ IB, samma typ II eller samma grupp av ändringar som motsvarar ett av de fall som tas upp i bilaga II till förordningen eller som avtalats med referensmedlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten, som inte innehåller något utvidgat godkännande och som påverkar mer än ett godkännande för försäljning från samma innehavare.

För att undvika dubbelarbete vid utvärderingen av sådana ändringar har det inrättats ett förfarande för arbetsdelning där en myndighet (nedan kallad *referensmyndigheten*), som väljs ut bland medlemsstaternas behöriga myndigheter och läkemedelsmyndigheten, granskar ändringen för de övriga berörda myndigheternas räkning.

Om minst ett av de berörda godkännandena för försäljning har godkänts genom det centraliserade förfarandet ska läkemedelsmyndigheten vara referensmyndighet (avsnitt 3.4). I alla andra fall ska en nationell behörig myndighet som väljs av samordningsgruppen, med beaktande av innehavarens rekommendation, agera som referensmyndighet (avsnitt 3.2).

För att underlätta planeringen av förfarandet uppmanas innehavare av godkännanden för försäljning att informera läkemedelsmyndigheten eller samordningsgruppen och den föreslagna referensmyndigheten minst 3 månader i förväg om inlämningen av en ändring eller en grupp ändringar som ska vara föremål för ett förfarande för arbetsdelning.

För att man ska dra nytta av ett förfarande för arbetsdelning förutsätts det att samma ändring eller ändringar gäller för de olika läkemedlen i fråga, med antingen inget eller bara ett begränsat behov av utvärdering av en potentiell produktspecifik effekt. När "samma" ändring eller ändringar av olika godkännanden för försäljning kräver inlämning av individuella uppsättningar styrkande uppgifter för varje läkemedel och separat produktspecifik bedömning är det därför inte möjligt att tillämpa arbetsdelning.

3.1 Inlämning av ansökningar om ändring med arbetsdelning

En ändring eller en grupp ändringar som presenteras för arbetsdelning ska lämnas in såsom anges i avsnitten 2.2–2.3 ovan och

ska tillhandahållas som ett enhetligt paket som omfattar alla ändringar för alla läkemedel. Detta ska inkludera ett gemensamt foljebrev och ansökningsformulär, tillsammans med separat styrkande dokumentation för varje läkemedel i fråga och reviderad produktinformation (om tillämpligt) för varje läkemedel i fråga. Detta möjliggör för läkemedelsmyndigheten och den nationella behöriga myndigheterna att uppdatera akten för varje godkännande för försäljning som ingår i förfarandet för arbetsdelning med den relevanta ändrade eller nya informationen.

Ansökan om arbetsdelning måste lämnas in till alla relevanta myndigheter, dvs. för det centraliserade förfarandet läkemedelsmyndigheten och alla medlemsstater där produkterna i fråga är godkända.

3.2 Bedömning av arbetsdelning för det nationella förfarandet

När innehavaren av godkännandet för försäljning informerar samordningsgruppen om ett kommande förfarande för arbetsdelning ska samordningsgruppen vid sitt följande möte besluta om referensmyndigheten, med beaktande av innehavarens förslag och, om det är tillämpligt enligt tredje stycket i artikel 20.3 i förordningen om ändringar, en annan relevant myndighet som ska bistå referensmyndigheten. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska informeras av samordningsgruppen om beslutet om vilken nationell behörig myndighet som ska vara referensmyndighet.

När en ansökan för arbetsdelning har mottagits ska referensmyndigheten behandla anmälan enligt följande:

Referensmyndigheten ska bekräfta att den mottagit en giltig ansökan för arbetsdelning. Omedelbart efter att ha bekräftat mottagandet av en giltig ansökan ska referensmyndigheten inleda förfarandet. Innehavaren av godkännandet för försäljning och de berörda medlemsstaterna ska informeras om tidsplanen vid förfarandets inledning.

I allmänhet följer förfaranden för arbetsdelning en 60-dagars tidsplan för utvärdering eller en 90-dagars tidsplan för utvärdering för ändringar som anges i del 2 av bilaga V till förordningen om ändringar. Denna period kan emellertid förkortas av referensmyndigheten med anledning av frågans brådskande natur, särskilt för säkerhetsfrågor, eller förlängas till en 90-dagars tidsplan för utvärdering där ändringar som anges i del 1 av bilaga V till förordningen om ändringar ingår i förfarandet för arbetsdelning.

Referensmyndigheten utarbetar ett utkast till utredningsrapport enligt den meddelade tidsramen och sprider denna till de berörda medlemsstaterna för kommentarer samt till innehavaren av godkännandet för försäljning för kännedom. Berörda medlemsstater ska skicka sina kommentarer om utkastet till utvärderingsrapport inom den tidsram som anges i tidsplanen.

Inom utvärderingsperioden kan referensmyndigheten skicka en begäran om kompletterande information till innehavaren av godkännandet för försäljning.

Förfarandet kommer att skjutas upp till dess att den kompletterande informationen har inkommit. Som en allmän regel skjuts det upp i högst en månad. För att förfarandet ska skjutas upp ytterligare måste innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en motiverad begäran till referensmyndigheten.

Bedömningen av svaren kan ta upp till 30 eller 60 dagar beroende på den mängd uppgifter som begärs av innehavaren av godkännandet för försäljning och på hur komplexa dessa uppgifter är.

Begäran om kompletterande information ska skickas till innehavaren av godkännandet för försäljning tillsammans med en tidsplan som anger det datum då innehavaren av godkännandet för försäljning måste lämna in de begärda upplysningar och i förekommande fall den förlängda utvärderingsperioden.

Efter mottagandet av den sökandes svar ska referensmyndigheten slutföra utkastet till utredningsrapport om ansökan och sprida detta till de berörda medlemsstaterna och till innehavaren av godkännandet för försäljning för kännedom inom den tidsram som anges i tidsplanen. Berörda medlemsstater ska skicka sina kommentarer om utkastet till utvärderingsrapport inom den tidsram som anges i tidsplanen.

3.3 Resultat av bedömningen för det nationella förfarandet

Vid slutförandet av översynen av de ändringar som är föremål för förfarandet för arbetsdelning ska referensmyndigheten avge ett yttrande som speglar det slutliga resultatet.

I händelse av ett positivt beslut om ansökan för arbetsdelning ska referensmyndigheten informera den sökande och de berörda medlemsstaterna om godkännandet av arbetsdelningen. I detta yttrande ska också anges eventuella ändringar (t.ex. som en del av en grupp, eller för ett specifikt läkemedel) som inte anses godtagbara.

I händelse av ett negativt beslut ska referensmyndigheten informera den sökande samt de berörda medlemsstaterna om avslaget av ansökan för arbetsdelning (inklusive skälen till det negativa resultatet).

Inom 30 dagar från mottagandet av yttrandet ska de berörda medlemsstaterna godkänna yttrandet, informera referensmedlemsstaten om detta och ändra godkännandena för försäljning.

Om en av de berörda medlemsstaterna inom 30 dagar från mottagandet av yttrandet upptäcker en potentiellt allvarig risk för folkhälsan, eller, i fråga om veterinärmedicinska läkemedel en allvarig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön, ska denna medlemsstat informera referensmyndigheten om detta, och referensmyndigheten ska hänskjuta ansökan till samordningsgruppen för tillämpning av artikel 33.3, 33.4 och 33.5 i direktiv 2001/82/EG eller artikel 29.3, 29.4 och 29.5 i direktiv 2001/83/EG på den fråga som man inte kunnat enas om.

Förordningen om ändringar innehåller ingen bestämmelse om att den sökande kan hänskjuta ansökan till samordningsgruppen.

Efter att ett positivt yttrande meddelats angående ändringar med ändring av produktresumén, märkningen eller bipacksedeln, ska den sökande inom sju dagar lämna in översättningar av produktinformationstexterna till alla berörda medlemsstater.

Mindre ändringar av typ IB som godkänns genom förfarandet för arbetsdelning kan genomföras vid mottagandet av referensmyndighetens positiva yttrande.

Större ändringar av typ II (inklusive dem som innehåller sammanslagna mindre ändringar av typ IB) som godkänts genom ett förfarande för arbetsdelning kan genomföras 30 dagar efter mottagandet av referensmyndighetens positiva yttrande, om inte ansökan har hänskjutits till samordningsgruppen för tillämpning av artikel 33.3, 33.4 och 33.5 i direktiv 2001/82/EG eller artikel 29.3, 29.4 och 29.5 i direktiv 2001/83/EG på den fråga som man inte kunnat enas om.

Ändringar som gäller säkerhetsfrågor måste genomföras inom en tidsfrist som innehavaren av godkännandet för försäljning och referensmyndigheten har enats om.

3.4 Bedömning av arbetsdelning för det centraliserade förfarandet

När en ansökan för arbetsdelning har mottagits ska läkemedelsmyndigheten behandla ansökan enligt följande:

Läkemedelsmyndigheten ska bekräfta att den mottagit en giltig ansökan för arbetsdelning. Omedelbart efter att ha bekräftat mottagandet av en giltig ansökan ska läkemedelsmyndigheten inleda förfarandet. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska informeras om den antagna tidsplanen vid förfarandets inledning.

Läkemedelsmyndigheten ska utse en rapportör (och i vissa fall även en medrapportör) som ska leda utredningsförfarandet.

I allmänhet ska förfaranden för arbetsdelning följa en 60-dagars tidsplan för utvärdering eller en 90-dagars tidsplan för utvärdering för ändringar som anges i del 2 av bilaga V till förordningen om ändringar. Denna period kan emellertid förkortas av referensmyndigheten med anledning av frågans brådskande natur, särskilt för säkerhetsfrågor, eller förlängas till en 90-dagars tidsplan för utvärdering där ändringar som anges i del 1 av bilaga V till förordningen om ändringar ingår i förfarandet för arbetsdelning.

Inom utvärderingsperioden kan kommittén för humanläkemedel och kommittén för veterinärmedicinska läkemedel begära kompletterande information och anta en tidsplan där man anger det datum då innehavaren av godkännandet för försäljning måste lämna in de begärda upplysningarna och vid behov den förlängda utvärderingsperioden.

Förfarandet kommer att skjutas upp till dess att den kompletterande informationen har inkommit. Som en allmän regel skjuts det upp i högst en månad. För att förfarandet ska skjutas upp mer än en månad måste innehavaren av godkännandet för försäljning skicka en motiverad begäran till läkemedelsmyndigheten för godkännande av kommittén för humanläkemedel eller kommittén för veterinärmedicinska läkemedel.

Vid en eventuell ytterligare begäran om kompletterande information skjuts förfarandet i allmänhet upp i ytterligare en månad, ibland ända upp till två månader om det är motiverat.

Kommitténs bedömning av svaren kan ta upp till 30 eller 60 dagar beroende på den mängd uppgifter som tillhandahålls av innehavaren av godkännandet för försäljning och på hur komplexa dessa uppgifter är.

Begäran om kompletterande information eller en ytterligare begäran ska skickas till innehavaren av godkännandet för försäljning tillsammans med en tidsplan med uppgift om det datum då innehavaren av godkännandet för försäljning måste lämna in de begärda uppgifterna och i förekommande fall den förlängda utvärderingsperioden.

Vid behov kan en muntlig förklaring till kommittén för humanläkemedel eller kommittén för veterinärmedicinska läkemedel kan göras på begäran av den relevanta kommittén eller av innehavaren av godkännandet för försäljning.

3.5 Resultat av bedömningen i det centraliserade förfarandet

Vid slutförandet av översynen av de ändringar som är föremål för förfarandet för arbetsdelning ska läkemedelsmyndigheten avge ett yttrande som speglar det slutliga resultatet av förfarandet. I detta yttrande ska också anges eventuella ändringar (t.ex. som en del av en grupp, eller för ett specifikt läkemedel) som inte anses godtagbara.

Vid antagandet av kommitténs yttrande om förfarandet för arbetsdelning ska läkemedelsmyndigheten informera innehavaren av godkännandet för försäljning, kommissionen och de berörda

medlemsstaterna (om tillämpligt) om huruvida yttrandet är positivt eller negativt (inklusive skälen till det negativa resultatet), samt huruvida besluten om beviljande av EU-godkännande för försäljning fordrar några ändringar.

Det förfarande med förnyad prövning som behandlas i artiklarna 9.2 och 34.2 i förordning (EG) nr 726/2004 gäller också de yttranden som antagits om förfaranden för arbetsdelning.

Vid mottagandet av det slutliga yttrandet ska kommissionen vid behov inom 30 dagar ändra EU-godkännandena, och de berörda medlemsstaterna ska (om tillämpligt) godkänna det slutliga yttrandet, informera läkemedelsmyndigheten om detta och vid behov ändra de nationella godkännandena för försäljning inom 30 dagar, om inte ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 35 i direktiv 2001/82/EG eller artikel 31 i direktiv 2001/83/EG inleds inom 30 dagar efter mottagandet av det slutliga yttrandet.

Om en ansökan om arbetsdelning rör villkoren i flera godkännanden för försäljning som innehas av samma innehavare gäller kommissionens beslut bara centralt godkända produkter. Om ändringen gäller mer än en centralt godkänd produkt ska uppdateringen av godkännandena för försäljning ske genom ett beslut per centralt godkänd produkt.

Mindre ändringar av typ IB som godkänns genom förfarandet för arbetsdelning kan genomföras vid mottagandet av det positiva yttrandet.

Större ändringar av typ II (inklusive de ändringar som innehåller sammanslagna mindre ändringar av typ IB) som godkänts genom ett förfarande för arbetsdelning kan genomföras 30 dagar efter mottagandet av läkemedelsmyndighetens positiva yttrande, om inte ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 35 i direktiv 2001/82/EG eller artikel 31 i direktiv 2001/83/EG inleds inom 30 dagar från mottagandet av det slutliga yttrandet.

Ändringar som gäller säkerhetsfrågor måste genomföras inom en tidsfrist som innehavaren av godkännandet för försäljning och kommissionen har enats om.