

Komunikat Komisji – Wytyczne w sprawie funkcjonowania procedur ustanowionych w rozdziałach II, III i IV rozporządzenia Komisji (WE) nr 1234/2008 dotyczącego badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych

(2009/C 323/04)

1. WPROWADZENIE

Rozporządzenie Komisji (WE) nr 1234/2008 z dnia 24 listopada 2008 r. dotyczące badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych⁽¹⁾, zwane dalej „rozporządzeniem w sprawie zmian”, zostało opublikowane w Dzienniku Urzędowym w dniu 12 grudnia 2008 r. Celem rozporządzenia w sprawie zmian jest stworzenie prostszych, bardziej przejrzystych i bardziej elastycznych ram prawnych dotyczących zmian w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, przy jednoczesnym zapewnieniu wysokiego poziomu ochrony zdrowia publicznego i zdrowia zwierząt.

Zgodnie z art. 4 ust. 1 lit. b) rozporządzenia w sprawie zmian Komisja zobowiązana jest do sporządzenia wytycznych w sprawie funkcjonowania procedur ustanowionych w rozdziałach II, III i IV tego rozporządzenia oraz w sprawie dokumentacji, która ma zostać przedłożona zgodnie z tymi procedurami.

W związku z tym niniejsze wytyczne przedstawiają szczegóły dotyczące funkcjonowania tych procedur i kroki, jakie należy podjąć od chwili złożenia wniosku o zbadanie zmian w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do chwili zakończenia procedury dotyczącej stosowania i terminów, oraz stosowane przez właściwe organy procedury zmian w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli jest to konieczne ze względu na zatwierdzoną zmianę.

Wytyczne te powinny ułatwić interpretację i stosowanie rozporządzenia w sprawie zmian. W przypadku wątpliwości co do mających zastosowanie przepisów, należy odnieść się do odpowiednich przepisów rozporządzenia w sprawie zmian.

Definicje istotne dla niniejszych wytycznych przedstawiono w dyrektywie 2001/82/WE, dyrektywie 2001/83/WE, rozporządzeniu (WE) nr 726/2004 oraz w rozporządzeniu w sprawie zmian. Ponadto do celów niniejszych wytycznych wnioskodawców należących do tej samej spółki macierzystej lub grupy przedsiębiorstw i wnioskodawców, którzy zawarli porozumienia lub stosują praktyki uzgodnione w sprawie wprowadzania do obrotu odpowiednich produktów leczniczych, należy traktować jako tego samego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu⁽²⁾.

Niniejsze wytyczne mają zastosowanie do zmian wyszczególnionych w art. 1 ust. 1 rozporządzenia w sprawie zmian. W przypadku odniesienia w niniejszych wytycznych do procedury scentralizowanej dotyczy to rozpatrywania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004; w przypadku odniesienia do procedury krajowej dotyczy to rozpatrywania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych zgodnie z dyrektywą 87/22/EWG, z art. 32 i 33 dyrektywy 2001/82/WE, z art. 28 i 29 dyrektywy 2001/83/WE i pozwoleń wydanych w następstwie odniesienia, jak przewidziano w art. 36, 37 i 38 dyrektywy 2001/82/WE lub art. 32, 33 i 34 dyrektywy 2001/83/WE, w wyniku czego nastąpiła pełna harmonizacja. Zmiany w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych po przeprowadzeniu wyłącznie procedur krajowych nie są objęte zakresem niniejszych wytycznych.

W przypadku odniesienia w niniejszych wytycznych do „zainteresowanych państw członkowskich” zgodnie z art. 2 ust. 6 rozporządzenia w sprawie zmian chodzi o każde państwo członkowskie, którego właściwy organ wydał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla danych produktów leczniczych, a w przypadku odniesienia do „danych państw członkowskich” chodzi o wszystkie zainteresowane państwa członkowskie z wyjątkiem referencyjnego państwa członkowskiego.

2. WYTYCZNE PROCEDURALNE DOTYCZĄCE ROZPATRYWANIA ZMIAN

Rozpatrywanie zmian obejmuje następujące kategorie określone w art. 2 rozporządzenia w sprawie zmian:

- zmiany niewielkie typu IA
- zmiany niewielkie typu IB
- zmiany istotne typu II
- rozszerzenia
- pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa

Dla każdej z wyżej wymienionych kategorii podane są wytyczne dotyczące przedkładania zmian, grupowania zmian i rozpatrywania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych wymienionych w art. 1 ust. 1 rozporządzenia w sprawie zmian.

⁽¹⁾ Dz.U. L 334 z 12.12.2008, s. 7.

⁽²⁾ Dz.U. C 229 z 22.7.1998, s. 4.

Aby umożliwić optymalne planowanie, dostępność zasobów i określenie potencjalnych kwestii proceduralnych (np. rozpatrywania podobnych wniosków), posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu zachęca się do powiadamiania referencyjnego państwa członkowskiego lub Europejskiej Agencji Leków (zwanej dalej „Agencją”) ⁽¹⁾ o przyszłych wnioskach w sprawie zmian na okres najbliższych 6–12 miesięcy. W szczególności zaleca się, aby posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu z co najmniej 2-miesięcznym wyprzedzeniem powiadamiali referencyjne państwo członkowskie lub Agencję o przedłożeniu zgrupowanych zmian nieuwzględnionych w załączniku III do rozporządzenia w sprawie zmian wraz z uzasadnieniem grupowania.

Posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu mogą kierować pytania do referencyjnego państwa członkowskiego lub Agencji w sprawie konkretnego najbliższego wniosku o zmianę. W stosownych przypadkach przed złożeniem wniosku można zorganizować dyskusję z referencyjnym państwem członkowskim lub z Agencją w celu uzyskania dodatkowych wskazówek regulacyjnych i proceduralnych szczególnie dotyczących przyszłego wniosku lub przyszłych wniosków.

Należy zauważyć, że w przypadku gdy grupa zmian obejmuje różne typy zmian, grupa taka musi być przedłożona i zostanie rozpatrzona w odniesieniu do „najwyższego” typu zmian w grupie. Na przykład grupa składająca się z rozszerzenia i zmiany istotnej typu II zostanie rozpatrzona jako wniosek o rozszerzenie, a grupa składająca się ze zmian niewielkich typu IB i IA zostanie rozpatrzona jako zgłoszenie zmian typu IB.

W przypadku odniesienia w niniejszych wytycznych do przedkładania zgłoszeń lub wniosków o zmianę, liczba egzemplarzy, które należy przedłożyć, zostanie podana do wiadomości publicznej przez Agencję dla każdego rodzaju procedury w przypadku procedury scentralizowanej i przez grupy koordynacyjne, powołane na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/82/WE dla weterynaryjnych produktów leczniczych i art. 27 dyrektywy 2001/83/WE dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (zwanych dalej „grupą koordynacyjną”), w przypadku procedury krajowej.

Posiadaczom pozwoleń na dopuszczenie do obrotu zaleca się bezzwłoczne dostarczanie informacji dotyczących wprowadzenia danej zmiany na wniosek odpowiedniego organu.

2.1. Zmiany niewielkie typu IA

Niniejszym podaje się wytyczne dotyczące stosowania art. 7, 8, 11, 14, 17, 23 i 24 rozporządzenia w sprawie zmian odnośnie do zmian niewielkich typu IA.

W rozporządzeniu w sprawie zmian i w „Wytycznych Komisji w sprawie szczegółów różnych kategorii zmian” (zwanych dalej

„wytycznymi Komisji w sprawie klasyfikacji”) ustanowiono wykaz zmian, które należy uznać za zmiany niewielkie typu IA. Takie zmiany niewielkie nie wymagają żadnego wcześniejszego zatwierdzenia, ale muszą być zgłoszone przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w ciągu 12 miesięcy od ich wprowadzenia (procedura „Wykonaj i Powiadom”). Pewne zmiany niewielkie typu IA wymagają jednak zgłoszenia bezzwłocznie po ich wprowadzeniu, aby zapewnić ciągłość nadzoru nad produktem leczniczym.

W wytycznych Komisji w sprawie klasyfikacji określono warunki, jakie należy spełnić w celu przeprowadzenia procedury zgłoszenia zmiany typu IA, i wskazano, jakie zmiany niewielkie typu IA muszą być zgłoszone bezzwłocznie po wprowadzeniu.

2.1.1. Przedkładanie zgłoszeń zmian typu IA

W ciągu 12 miesięcy lub bezzwłocznie po wprowadzeniu zmiany niewielkiej typu IA posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi jednocześnie przedłożyć zgłoszenie wszystkim zainteresowanym państwom członkowskim lub Agencji. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może włączyć zmianę niewielką typu IA niebędącą przedmiotem bezzwłocznego zgłoszenia do zgłoszenia zmiany niewielkiej typu IA wymagającej bezzwłocznego zgłoszenia lub do jakiegokolwiek innej zmiany. Należy spełnić warunki określone w art. 7 ust. 2 lit. a) i art. 7 ust. 2 lit. b) rozporządzenia w sprawie zmian.

Termin zgłaszania zmian niewielkich typu IA wynoszący 12 miesięcy umożliwia stosowanie systemu sprawozdań rocznych w stosunku do tych zmian, w przypadku gdy posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedkłada kilka zmian niewielkich typu IA wprowadzonych w ciągu poprzednich dwunastu miesięcy.

Zgodnie z art. 7 ust. 2 rozporządzenia w sprawie zmian posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może grupować wiele zmian niewielkich typu IA w ramach jednego zgłoszenia. W tym celu rozporządzenie w sprawie zmian umożliwia różne rozwiązania; posiadacz może przedłożyć w ramach jednego zgłoszenia grupę zmian niewielkich typu IA w warunkach jednego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli są one zgłaszane w tym samym czasie temu samemu odpowiedniemu organowi. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może również grupować w ramach jednego zgłoszenia kilka zmian niewielkich typu IA w warunkach kilku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, jeżeli zmiany te są takie same w przypadku wszystkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i są zgłaszane w tym samym czasie temu samemu odpowiedniemu organowi.

W przypadku połączenia sprawozdawczości rocznej z grupowaniem zmian niewielkich typu IA tak zwane „sprawozdanie roczne” może w pewnych okolicznościach obejmować kilka zgłoszeń, przy czym niektóre z nich odnoszą się do pojedynczych zmian niewielkich typu IA, inne – do grupy zmian niewielkich typu IA w warunkach jednego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, a jeszcze inne – do grupy zmian niewielkich typu IA w warunkach kilku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 7 ust. 2 lit. a) rozporządzenia w sprawie zmian.

⁽¹⁾ W przypadku odniesienia do „referencyjnego państwa członkowskiego” w tym kontekście dotyczy to produktów zatwierdzonych w drodze procedury krajowej. W przypadku odniesienia do Agencji chodzi o produkty zatwierdzone w drodze procedury scentralizowanej.

W przypadku, w którym warunki dotyczące grupowania nie są spełnione, sprawozdanie roczne obejmuje jedno zgłoszenie dla każdej z przedkładanych zmian.

Zgłoszenie musi zawierać dokumenty wymienione w załączniku IV do rozporządzenia w sprawie zmian przedstawione zgodnie z odpowiednimi nagłówkami i numeracją wg formatu Uwag dla wnioskodawców, tom 2B „Zasad dotyczących produktów leczniczych we Wspólnocie Europejskiej” (zwanych dalej „CTD UE”), lub formatu Uwag dla wnioskodawców, tom 6B (weterynaryjne produkty lecznicze, gdy nie jest dostępny format CTD UE):

- pismo przewodnie,
- wypełniony formularz wniosku UE w sprawie zmian (opublikowany w Uwagach dla wnioskodawców) zawierający szczegóły dotyczące danego pozwolenia lub danych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i opis wszystkich przedłożonych zmian wraz z datą ich wprowadzenia. W przypadku, w którym zmiana wynika z innej zmiany lub jej dotyczy, w odpowiedniej sekcji formularza wniosku należy podać opis zależności między tymi zmianami,
- odniesienie do części wytycznych Komisji w sprawie klasyfikacji ze wskazaniem na spełnienie wszystkich warunków i wymogów związanych z dokumentacją lub, w stosownych przypadkach, odniesienie do opublikowanego art. 5 Zalecenia stosowane dla odpowiedniego wniosku,
- cała dokumentacja określona w wytycznych Komisji w sprawie klasyfikacji,
- w przypadku gdy zmiany mają wpływ na charakterystykę produktu leczniczego, oznakowanie lub ulotkę dołączaną do opakowania: zmieniona charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie lub ulotka dołączana do opakowania (zwane dalej „informacją o produkcie”) przedstawione w odpowiednim formacie. Jeżeli zmiana typu IA ma wpływ na ogólny wzór oraz czytelność opakowania zewnętrznego i bezpośredniego lub na ulotkę dołączoną do opakowania, należy dostarczyć makiety lub próbki zgodnie z rozdziałem 7 tomu 2A lub 6A Uwag dla wnioskodawców lub zgodnie z ustaleniami z referencyjnym państwem członkowskim lub Agencją, w zależności od przypadku.

W przypadku zmian zgłaszanych w ramach procedury krajowej referencyjne państwo członkowskie powinno dodatkowo otrzymać wykaz dat wysyłek ze wskazaniem numeru procedury dotyczącej zmian typu IA, dat przesłania wniosków do każdego zainteresowanego państwa członkowskiego i potwierdzenie uiszczenia odpowiednich opłat wymaganych przez właściwe organy krajowe.

W przypadku zmian zgłaszanych w ramach procedury scentralizowanej należy zgodnie z procedurami finansowymi Agencji uiścić odpowiednią opłatę, przewidzianą w rozporządzeniu Rady (WE) nr 297/95, za zmianę niewielką lub zmiany niewielkie typu IA.

W przypadku zgrupowanych zmian niewielkich typu IA dotyczących kilku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu należących do tego samego posiadacza, zgodnie z art. 7 rozporządzenia w sprawie zmian należy przedłożyć wspólne pismo przewodnie

i formularz wniosku wraz z oddzielną dokumentacją uzupełniającą i, w stosownych przypadkach, zmienioną informacją o produkcie odnośnie do każdego produktu leczniczego, którego zmiany te dotyczą. Umożliwi to odpowiednim organom aktualizowanie dokumentacji dotyczącej każdego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wchodzącego w skład grupy w oparciu o odpowiednio zmienioną lub nową informację.

2.1.2. Przegląd zmian typu IA w przypadku procedury krajowej

Referencyjne państwo członkowskie dokona przeglądu zgłoszenia zmian typu IA w ciągu 30 dni od jego otrzymania.

W terminie 30 dni referencyjne państwo członkowskie powiadomi posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i zainteresowane państwa członkowskie o wyniku tego przeglądu. W przypadku gdy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wymaga jakichkolwiek zmian w decyzji o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wszystkie zainteresowane państwa członkowskie zaktualizują pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w ciągu 2 miesięcy od otrzymania wyniku przeglądu wysłanego przez referencyjne państwo członkowskie lub w ciągu 6 miesięcy od otrzymania wyniku przeglądu wysłanego przez referencyjne państwo członkowskie w przypadku zmian niewielkich typu IA wymagających bezzwłocznego zgłoszenia.

W przypadku przedłożenia jednej zmiany lub kilku zmian niewielkich typu IA w ramach jednego zgłoszenia referencyjne państwo członkowskie powiadomi posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, którą zmianę lub które zmiany przyjęto lub odrzucono po dokonaniu przeglądu. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu bezzwłocznie przestaje stosować odrzuconą zmianę lub odrzucone zmiany. O ile w przypadku zmian niewielkich typu IA niedostarczenie w zgłoszeniu całej niezbędnej dokumentacji nie musi prowadzić do natychmiastowego odrzucenia zmiany, jeżeli wnioskodawca bezzwłocznie dostarczy brakujące dokumenty na żądanie odpowiedniego organu, to należy podkreślić, że w określonych przypadkach zmiana niewielka typu IA może być odrzucona, w wyniku czego wnioskodawca musi zaprzestać stosowania już wprowadzonych zmian.

2.1.3. Przegląd zmian typu IA w przypadku procedury scentralizowanej

Agencja dokona przeglądu zgłoszenia zmian typu IA w ciągu 30 dni od jego otrzymania bez udziału sprawozdawcy wskazanego dla danego produktu przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych. Kopia zgłoszenia zmian typu IA zostanie jednak przekazana przez Agencję do wiadomości sprawozdawcy.

W terminie 30 dni Agencja powiadomi posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i Komisję o wyniku swojego przeglądu oraz o tym, czy decyzja Komisji o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wymaga jakichkolwiek zmian. W takim przypadku Komisja zaktualizuje pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w ciągu 2 miesięcy lub w ciągu 6 miesięcy w przypadku zmian niewielkich typu IA wymagających bezzwłocznego zgłoszenia.

W przypadku przedłożenia kilku zmian niewielkich typu IA w ramach jednego zgłoszenia Agencja jednoznacznie powiadomi posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i Komisję, którą zmianę lub które zmiany przyjęto lub odrzucono po dokonaniu przeglądu. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu bezzwłocznie przestaje stosować odrzuconą zmianę lub odrzucone zmiany. O ile w przypadku zmian niewielkich typu IA niedostarczenie w zgłoszeniu całej niezbędnej dokumentacji nie musi prowadzić do natychmiastowego odrzucenia zmiany, jeżeli wnioskodawca bezzwłocznie dostarczy brakujące dokumenty na żądanie Agencji, to należy podkreślić, że w określonych przypadkach zmiana niewielka typu IA może zostać odrzucona, w wyniku czego wnioskodawca musi zaprzestać stosowania już wprowadzonych zmian.

W przypadku zatwierdzenia grupy zmian niewielkich typu IA w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Komisja zaktualizuje pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jedną decyzją w celu uwzględnienia wszystkich zatwierdzonych zmian niewielkich typu IA.

W przypadku zatwierdzenia grupy zmian niewielkich typu IA w warunkach kilku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu Komisja zaktualizuje pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jedną decyzją dla każdego danego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

2.2. Zmiany niewielkie typu IB

Niniejszym podaje się wytyczne dotyczące stosowania art. 7, 9, 11, 15, 17, 23 i 24 rozporządzenia w sprawie zmian odnośnie do zmian niewielkich typu IB.

W rozporządzeniu w sprawie zmian i w wytycznych Komisji w sprawie klasyfikacji określono, jakie zmiany uznaje się za zmiany niewielkie typu IB. Takie zmiany niewielkie należy zgłosić przed wprowadzeniem. Przed wprowadzeniem zmiany posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi odczekać okres 30 dni, aby upewnić się, czy zgłoszenie zostało uznane za dopuszczalne przez odpowiednie organy (procedura „Powiadom, Zaczekaj i Wykonaj”).

2.2.1. Przedkładanie zgłoszeń zmian typu IB

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi jednocześnie przedłożyć zgłoszenie zmian niewielkich typu IB wszystkim zainteresowanym państwom członkowskim lub Agencji.

Posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu mogą w ramach jednego zgłoszenia grupować kilka zmian niewielkich typu IB lub grupować zmiany niewielkie typu IB z innymi zmianami niewielkimi dotyczącymi tego samego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli jest to jeden z przypadków wymienionych w załączniku III do rozporządzenia w sprawie zmian, lub jeżeli zostało to wcześniej uzgodnione z referencyjnym państwem członkowskim lub z Agencją.

Jeżeli ta sama zmiana niewielka typu IB lub ta sama grupa zmian niewielkich, jak wspomniano powyżej, dotyczy kilku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu należących do tego samego posiadacza, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może przedłożyć te zmiany w ramach jednego wniosku

dotyczącego „podziału pracy” (zob. sekcja 3 dotycząca „podziału pracy”).

Zgłoszenie musi zawierać dokumenty wymienione w załączniku IV do rozporządzenia w sprawie zmian przedstawione zgodnie z odpowiednimi nagłówkami i numeracją według formatu CTD UE lub formatu Uwag dla wnioskodawców zawartych w tomie 6B (weterynaryjne produkty lecznicze, gdy nie jest dostępny format CTD UE):

- pismo przewodnie,
- wypełniony formularz wniosku UE w sprawie zmian (opublikowany w Uwagach dla wnioskodawców) zawierający szczegóły dotyczące danego pozwolenia lub danych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. W przypadku, w którym zmiana wynika z innej zmiany lub jej dotyczy, w odpowiedniej sekcji formularza wniosku należy podać opis zależności między tymi zmianami. Gdy zmiana jest uznana jako niezaklasyfikowana, należy podać szczegółowe uzasadnienie zgłoszenia jej jako typu IB,
- odniesienie do części wytycznych Komisji w sprawie klasyfikacji lub, w stosownych przypadkach, odniesienie do opublikowanego na podstawie art. 5 zalecenia, stosowane dla odpowiedniego wniosku,
- odpowiednią dokumentację na poparcie proponowanej zmiany, w tym wszelką dokumentacją określoną w wytycznych Komisji w sprawie klasyfikacji,
- w przypadku wnioskowanych przez właściwy organ zmian wynikających z przedstawionych nowych danych, np. zgodnie z warunkami obowiązującymi po wydaniu pozwolenia lub w ramach obowiązków związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, do pisma przewodniego należy załączyć kopię wniosku,
- w przypadku gdy zmiany mają wpływ na charakterystykę produktu leczniczego, oznakowanie lub ulotkę dołączaną do opakowania: zmieniona informacja o produkcji przedstawiona w odpowiednim formacie. Jeżeli zmiana niewielka typu IB ma wpływ na ogólny wzór oraz czytelność opakowania zewnętrznego i bezpośredniego lub ulotkę dołączoną do opakowania, należy dostarczyć makiety lub próbki zgodnie z rozdziałem 7 tomu 2A lub 6A Uwag dla wnioskodawców lub zgodnie z ustaleniami z referencyjnym państwem członkowskim lub z Agencją, w zależności od przypadku.

W przypadku zmian przedkładanych w ramach procedury krajowej referencyjne państwo członkowskie powinno dodatkowo otrzymać wykaz dat wysyłek ze wskazaniem numeru procedury dotyczącej zmian typu IB, dat wysłania wniosków do każdego zainteresowanego państwa członkowskiego i potwierdzenie uiszczenia odpowiednich opłat wymaganych przez właściwe organy krajowe.

W przypadku zmian przedkładanych w ramach procedury scentralizowanej należy zgodnie z procedurami finansowymi Agencji uiścić odpowiednią opłatę, przewidzianą w rozporządzeniu Rady (WE) nr 297/95, za zmianę niewielką lub zmianą niewielką typu IB.

2.2.2. Przegląd zmian typu IB w przypadku procedury krajowej

Po otrzymaniu zgłoszenia zmian typu IB zgłoszenie zostanie rozpatrzone w następujący sposób.

Referencyjne państwo członkowskie sprawdzi w ciągu 7 dni kalendarzowych, czy proponowaną zmianę można uznać za zmianę niewielką typu IB i czy zgłoszenie jest poprawne i kompletne („zatwierdzenie”) przed rozpoczęciem procedury oceny.

Jeżeli proponowana zmiana nie zostanie uznana za zmianę niewielką typu IB zgodnie z wytycznymi Komisji w sprawie klasyfikacji lub nie została zaklasyfikowana jako zmiana niewielka typu IB w zaleceniu na mocy art. 5 rozporządzenia w sprawie zmian i w opinii referencyjnego państwa członkowskiego może mieć ona znaczący wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego, referencyjne państwo członkowskie bezzwłocznie powiadomi zainteresowane państwa członkowskie i posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Jeżeli zainteresowane państwa członkowskie nie wyrażą zgody w ciągu następujących 7 dni kalendarzowych, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostanie poproszony o poprawienie i uzupełnienie swojego wniosku w sprawie zmian, aby zostały spełnione wymogi dotyczące wniosków w sprawie zmian istotnych typu II. Po otrzymaniu ważnego poprawionego wniosku w sprawie zmian rozpoczęta zostanie procedura oceny zmian typu II (zob. sekcja 2.3.2).

Jeżeli zainteresowane państwa członkowskie nie zgadzają się z referencyjnym państwem członkowskim, referencyjne państwo członkowskie podejmuje ostateczną decyzję w sprawie klasyfikacji proponowanej zmiany po uwzględnieniu otrzymanych uwag.

Jeżeli w opinii referencyjnego państwa członkowskiego proponowaną zmianę można uznać za zmianę niewielką typu IB, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostaje powiadomiony o wyniku zatwierdzenia i dacie rozpoczęcia procedury.

W ciągu 30 dni od daty potwierdzenia odbioru ważnego zgłoszenia referencyjne państwo członkowskie powiadomi posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o wyniku procedury. Jeżeli referencyjne państwo członkowskie nie wysłało posiadaczowi swojej opinii dotyczącej zgłoszenia w ciągu 30 dni od potwierdzenia odbioru ważnego zgłoszenia, zgłoszenie uznaje się za dopuszczalne.

W razie wyniku negatywnego posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może poprawić zgłoszenie w ciągu 30 dni, odpowiednio uwzględniając podstawy odrzucenia zmiany. Jeżeli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie wprowadzi wymaganych poprawek do zgłoszenia w ciągu 30 dni, zmiana jest uznana za odrzuconą przez wszystkie zainteresowane państwa członkowskie.

W ciągu 30 dni od otrzymania poprawionego zgłoszenia referencyjne państwo członkowskie powiadomi posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o ostatecznym przyjęciu lub

odrzuconiu (w tym o podstawach negatywnego wyniku) zmiany lub zmian. Zainteresowane państwa członkowskie zostaną odpowiednio powiadomione.

W przypadku przedłożenia grupy zmian niewielkich w ramach jednego zgłoszenia referencyjne państwo członkowskie powiadomi posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i zainteresowane państwo członkowskie, którą zmianę lub które zmiany przyjęto lub odrzucono po dokonaniu przeglądu.

W razie potrzeby odpowiednie organy zaktualizują pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w ciągu 6 miesięcy od zakończenia procedury przez referencyjne państwo członkowskie. Przyjęte zmiany niewielkie typu IB można jednak wprowadzić bez oczekiwania na aktualizację pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

2.2.3. Przegląd zmian typu IB w przypadku procedury scentralizowanej

Po otrzymaniu zgłoszenia zmian typu IB zgłoszenie zostanie rozpatrzone przez Agencję w następujący sposób.

Agencja sprawdzi w ciągu 7 dni kalendarzowych, czy proponowaną zmianę można uznać za zmianę niewielką typu IB i czy zgłoszenie jest poprawne i kompletne („zatwierdzenie”) przed rozpoczęciem procedury oceny.

Jeżeli proponowana zmiana nie zostanie uznana za zmianę niewielką typu IB zgodnie z wytycznymi Komisji w sprawie klasyfikacji lub gdy nie została zaklasyfikowana jako zmiana niewielka typu IB w zaleceniu wynikającym z art. 5 rozporządzenia w sprawie zmian i w opinii Agencji może mieć znaczący wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostanie odpowiednio powiadomiony i poproszony o poprawienie i uzupełnienie wniosku w sprawie zmian, aby spełnione zostały wymogi dotyczące zmian istotnych typu II. Po otrzymaniu ważnego poprawionego wniosku w sprawie zmian rozpoczęta zostanie procedura oceny zmian typu II (zob. sekcja 2.3.4).

Jeżeli w opinii Agencji proponowaną zmianę można uznać za zmianę niewielką typu IB, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostanie powiadomiony o wyniku zatwierdzenia i dacie rozpoczęcia procedury.

Sprawozdawca weźmie udział w przeglądzie zgłoszenia zmian typu IB.

W ciągu 30 dni od potwierdzenia odbioru ważnego zgłoszenia Agencja powiadomi posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i Komisję o wyniku procedury. Jeżeli Agencja nie wysłała posiadaczowi swojej opinii dotyczącej zgłoszenia w ciągu 30 dni od potwierdzenia odbioru ważnego zgłoszenia, zgłoszenie uznaje się za dopuszczalne.

W przypadku wyniku negatywnego posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może poprawić zgłoszenie w ciągu 30 dni, odpowiednio uwzględniając podstawy odrzucenia zmiany. Jeżeli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie wprowadzi wymaganych poprawek do zgłoszenia w ciągu 30 dni, zmiana zostanie odrzucona.

W ciągu 30 dni od otrzymania poprawionego zgłoszenia Agencja powiadomi posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i Komisję o ostatecznym przyjęciu lub odrzuceniu (w tym o podstawach wyniku negatywnego) zmiany lub zmian i czy decyzja Komisji o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wymaga wprowadzenia jakichkolwiek zmian.

W przypadku przedłożenia grupy zmian niewielkich w ramach jednego zgłoszenia Agencja wyraźnie powiadomi posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, którą zmianę lub które zmiany przyjęto lub odrzucono po dokonaniu przeglądu.

W razie potrzeby Komisja zaktualizuje pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w ciągu 6 miesięcy od otrzymania zgłoszenia od Agencji. Przyjętą zmianę niewielką lub przyjęte zmiany niewielkie typu IB można jednak wdrożyć z pominięciem 6-miesięcznego okresu oczekiwania na aktualizację pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, a przyjętą zmianę lub przyjęte zmiany należy uwzględnić w załącznikach do późniejszej procedury regulacyjnej.

W przypadku zatwierdzenia grupy zmian niewielkich w warunkach jednego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedłożonych w ramach jednego zgłoszenia Komisja zaktualizuje pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jedną decyzją w celu uwzględnienia wszystkich zatwierdzonych zmian niewielkich.

2.3. Zmiany istotne typu II

Niniejszym podaje się wytyczne dotyczące stosowania art. 7, 10, 11, 13, 16, 17, 23 i 24 rozporządzenia w sprawie zmian odnośnie do zmian istotnych typu II.

W rozporządzeniu w sprawie zmian i wytycznych Komisji w sprawie klasyfikacji określono, jakie zmiany uznaje się za zmiany istotne typu II. Takie zmiany istotne wymagają wcześniejszego zatwierdzenia przed ich wdrożeniem („procedura uprzedniego zatwierdzenia”).

2.3.1. Przedkładanie wniosków w sprawie zmian typu II

W przypadku dokonania zmiany istotnej typu II posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi jednocześnie przedłożyć wniosek wszystkim zainteresowanym państwom członkowskim lub Agencji.

Posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu mogą grupować kilka zmian istotnych typu II lub grupować zmianę istotną lub zmiany istotne typu II z innymi zmianami niewielkimi dotyczącymi tego samego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w ramach jednego zgłoszenia, jeżeli jest to jeden z przypadków wymienionych w załączniku III do rozporządzenia w sprawie zmian lub w jeśli zostało to uzgodnione z referencyjnym państwem członkowskim lub z Agencją.

Jeżeli ta sama zmiana istotna typu II lub ta sama grupa zmian, jak wspomniano powyżej, dotyczy kilku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu należących do tego samego posiadacza, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może przedłożyć te zmiany w ramach jednego wniosku dotyczącego „podziału pracy” (zob. sekcja 3 dotycząca „podziału pracy”).

Wniosek musi zawierać dokumenty wymienione w załączniku IV do rozporządzenia przedstawione zgodnie z odpowiednimi nagłówkami i numeracją według formatu CTD UE lub formatu Uwag dla wnioskodawców zawartych w tomie 6B (weterynaryjne produkty lecznicze, gdy nie jest dostępny format CTD UE):

- pismo przewodnie,
- wypełniony formularz wniosku UE w sprawie zmian (opublikowany w Uwagach dla wnioskodawców) zawierający szczegóły dotyczące danego pozwolenia lub danych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. W przypadku, w którym zmiana wynika z innej zmiany lub jej dotyczy, w odpowiedniej sekcji formularza wniosku należy podać opis zależności między tymi zmianami,
- odniesienie do części wytycznych Komisji w sprawie klasyfikacji lub, w stosownych przypadkach, odniesienie do opublikowanego na podstawie art. 5 zalecenia, stosowane dla odpowiedniego wniosku,
- dane uzupełniające dotyczące proponowanej zmiany lub proponowanych zmian,
- w stosownych przypadkach aktualizacje lub uzupełnienia podsumowań jakości, przeglądów nieklinicznych i klinicznych (lub ekspertyz dotyczących weterynaryjnych produktów leczniczych). W przypadku przedłożenia sprawozdań dotyczących badań nieklinicznych lub klinicznych, nawet jeżeli przedkładane jest tylko jedno sprawozdanie, w module 2 należy zamieścić ich odpowiednie podsumowanie lub podsumowania,
- w przypadku wnioskowanych przez właściwy organ zmian wynikających z przedstawionych nowych danych, np. zgodnie z warunkami obowiązującymi po wydaniu pozwolenia lub w ramach obowiązków związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii do pisma przewodniego należy załączyć kopię wniosku,
- jeżeli zmiana ma wpływ na charakterystykę produktu leczniczego, oznakowanie lub ulotkę dołączaną do opakowania: zmieniona informacja o produkcie przedstawiona w odpowiednim formacie. Jeżeli zmiana typu II ma wpływ na ogólny wzór oraz czytelność opakowania zewnętrznego i bezpośredniego lub na ulotkę dołączoną do opakowania, należy dostarczyć makiety lub próbki zgodnie z rozdziałem 7 tomu 2A lub 6A Uwag dla wnioskodawców lub zgodnie z ustaleniami z referencyjnym państwem członkowskim lub Agencją, w zależności od przypadku.

W przypadku zmian przedkładanych w ramach procedury krajowej referencyjne państwo członkowskie powinno dodatkowo otrzymać wykaz dat wysyłek ze wskazaniem numeru procedury dotyczącej zmian typu II, dat wysłania wniosków do każdego zainteresowanego państwa członkowskiego i potwierdzenie uiszczenia odpowiednich opłat wymaganych przez właściwe organy krajowe.

W przypadku zmian w ramach procedury scentralizowanej należy zgodnie z procedurami finansowymi Agencji uiścić odpowiednią opłatę, przewidzianą w rozporządzeniu Rady (WE) nr 297/95, za zmianę lub zmiany typu II.

2.3.2. Ocena zmian typu II w przypadku procedury krajowej

Po otrzymaniu wniosku w sprawie zmian typu II referencyjne państwo członkowskie rozpatrzy wniosek w następujący sposób.

Jeżeli wniosek przedłożono jednocześnie wszystkim zainteresowanym państwom członkowskim i zawiera on dokumenty wymienione w pkt 2.3.1, referencyjne państwo członkowskie potwierdzi odbiór ważnego wniosku w sprawie zmian istotnych typu II. Procedura rozpoczyna się z dniem potwierdzenia przez referencyjne państwo członkowskie odbioru ważnego wniosku. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i zainteresowane państwa członkowskie zostaną powiadomione o harmonogramie na początku procedury.

Zasadniczo w przypadku zmian istotnych typu II będzie miał zastosowanie 60-dniowy harmonogram oceny. Z uwagi na pilność sprawy, w szczególności w kwestiach bezpieczeństwa, referencyjne państwo członkowskie może skrócić ten okres lub go przedłużyć do 90 dni w przypadku zmian polegających na zmianie lub dodaniu wskazania terapeutycznego. W odniesieniu do zmian dotyczących weterynaryjnych produktów leczniczych wymienionych w części 2 załącznika V do rozporządzenia w sprawie zmian zastosowanie będzie miał 90-dniowy harmonogram.

Referencyjne państwo członkowskie przygotowuje projekt sprawozdania z oceny zgodnie z ogłoszonym harmonogramem i przekaże go zainteresowanym państwom członkowskim, aby przedstawiły swoje uwagi, a także przekaże do wiadomości posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Zainteresowane państwa członkowskie powinny przesłać referencyjnemu państwu członkowskiemu swoje uwagi dotyczące projektu sprawozdania z oceny w terminie określonym w harmonogramie.

W okresie dokonywania oceny referencyjne państwo członkowskie może wezwać posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do dostarczenia informacji uzupełniających.

Procedura zostanie zawieszona do czasu otrzymania informacji uzupełniających. Zasadniczo stosowane będzie zawieszenie jednomiesięczne. W przypadku dłuższego zawieszenia posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien przesłać referencyjnemu państwu członkowskiemu uzasadniony wniosek celem uzyskania zgody.

Ocena odpowiedzi może zająć do 30 lub 60 dni w zależności od stopnia złożoności i ilości danych, jakich zażądano od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Wezwanie do dostarczenia informacji uzupełniających należy przesłać posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wraz z harmonogramem określającym termin, w którym posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien przedłożyć żądane dane i, w stosownych przypadkach, przedłużony okres dokonywania oceny.

Po otrzymaniu odpowiedzi wnioskodawcy referencyjne państwo członkowskie przygotowuje projekt sprawozdania z oceny zgodnie z przekazanym harmonogramem i przekaże go zainteresowanym państwom członkowskim, aby przedstawiły swoje uwagi, a także przekaże do wiadomości posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Zainteresowane państwa

członkowskie powinny przesłać swoje uwagi dotyczące projektu sprawozdania z oceny w terminie określonym w harmonogramie.

2.3.3. Wynik oceny zmian typu II w przypadku procedury krajowej

Referencyjne państwo członkowskie przed upływem ogłoszonego okresu dokonywania oceny sfinalizuje sprawozdanie z oceny, załączając decyzję w sprawie wniosku, i prześle je zainteresowanemu państwu członkowskiemu.

W ciągu 30 dni od otrzymania sprawozdania z oceny i decyzji zainteresowane państwa członkowskie uznają decyzję i odpowiednio powiadamiają referencyjne państwo członkowskie.

Jeżeli zainteresowane państwo członkowskie w ciągu 30 dni od otrzymania sprawozdania z oceny i decyzji ustali, że występuje potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego lub, w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych, potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia ludzkiego lub zdrowia zwierząt lub dla środowiska, które nie pozwala uznać tej decyzji, wówczas powiadamia o tym referencyjne państwo członkowskie i podaje szczegółowe uzasadnienie swojego stanowiska.

Referencyjne państwo członkowskie kieruje do grup koordynacyjnych wniosków o zastosowanie art. 33 ust. 3, 4 i 5 dyrektywy 2001/82/WE, lub art. 29 ust. 3, 4 i 5 dyrektywy 2001/83/WE do kwestii spornej i powiadamia odpowiednio posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz zainteresowane państwa członkowskie.

W przypadku gdy wniosek obejmujący zmiany zgrupowane jest przekazany grupie koordynacyjnej, cały zgrupowany wniosek zostaje zawieszony do czasu podjęcia decyzji, o ile referencyjne państwo członkowskie nie zdecyduje inaczej. Jednakże grupa koordynacyjna i ewentualnie Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych omówią wyłącznie daną zmianę lub dane zmiany, nie całą grupę.

Podobnie jak w przypadku wstępnej procedury dotyczącej pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, należy zwrócić uwagę, że zwrócenie się do grupy koordynacyjnej przez wnioskodawcę nie zostało przewidziane w rozporządzeniu w sprawie zmian.

Referencyjne państwo członkowskie powiadomi zainteresowane państwa członkowskie i posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o zatwierdzeniu lub odrzuceniu (w tym o podstawach wyniku negatywnego) zmiany lub zmian. Jeżeli przedłożono kilka zmian typu II lub grupę składającą się ze zmiany lub zmian typu II i innych zmian niewielkich w ramach jednego wniosku, referencyjne państwo członkowskie powiadomi wnioskodawcę i zainteresowane państwa członkowskie, którą zmianę lub które zmiany przyjęto lub odrzucono. Wnioskodawca może podczas procedury wycofać pojedyncze zmiany z wniosku obejmującego zmiany zgrupowane.

Po przekazaniu pozytywnej decyzji w sprawie zmian dotyczących charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania lub ulotki dołączanej do opakowania wnioskodawca powinien w ciągu 7 dni przedłożyć wszystkim zainteresowanym państwom członkowskim tłumaczenia tekstów informacji o produkcie.

Po zatwierdzeniu zmiany lub zmian właściwe organy zainteresowanych państw członkowskich w razie potrzeby wprowadzają w ciągu 2 miesięcy lub 30 dni poprawki do pozwolenia, aby uwzględnić zmianę lub zmiany, gdy zmiana prowadzi do 6-miesięcznego rozszerzenia dodatkowego świadectwa ochronnego, o którym mowa w art. 13 ust. 1 i 2 rozporządzenia Rady (EWG) nr 1768/92 zgodnie z art. 36 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006.

Przyjętą zmianę istotną lub przyjęte zmiany istotne typu II można wprowadzić po upływie 30 dni od powiadomienia posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o przyjęciu zmiany lub zmian przez referencyjne państwo członkowskie, pod warunkiem że zainteresowanemu państwu członkowskiemu przedłożono dokumenty niezbędne do dokonania zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Zmiany związane z kwestiami bezpieczeństwa muszą być wprowadzone w terminie uzgodnionym między referencyjnym państwem członkowskim a posiadaczem pozwolenia.

2.3.4. Ocena zmian typu II w przypadku procedury scentralizowanej

Po otrzymaniu wniosku w sprawie zmian typu II Agencja rozpatrzy wniosek w następujący sposób.

Jeżeli wniosek przedłożony Agencji zawiera dokumenty wymienione w pkt 2.3.1, Agencja potwierdzi odbiór ważnego wniosku w sprawie zmian istotnych typu II. Agencja uruchomi procedurę z chwilą potwierdzenia odbioru ważnego wniosku. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostanie powiadomiony o przyjętym harmonogramie na początku procedury.

Zasadniczo w przypadku zmian istotnych typu II będzie miał zastosowanie 60-dniowy harmonogram ocen. Z uwagi na pilność sprawy, w szczególności w kwestiach bezpieczeństwa, Agencja może skrócić ten okres lub go przedłużyć do 90 dni w przypadku zmian polegających na zmianie lub dodaniu wskazania terapeutycznego. W odniesieniu do zmian dotyczących weterynaryjnych produktów leczniczych wymienionych w części 2 załącznika V do rozporządzenia w sprawie zmian zastosowanie będzie miał 90-dniowy harmonogram.

W okresie, w którym prowadzona jest ocena, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych może zażądać informacji uzupełniających i przyjąć harmonogram określający termin, w którym posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi przedłożyć żądane dane i, w stosownych przypadkach, przedłużony okres dokonywania oceny.

Procedura zostanie zawieszona do czasu otrzymania informacji uzupełniających. Zasadniczo stosowane będzie zawieszenie jednomiesięczne. W przypadku zawieszenia trwającego dłużej niż jeden miesiąc posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien przesłać Agencji uzasadniony wniosek celem uzyskania zgody odpowiedniego Komitetu.

W przypadku następnego wezwania do przedstawienia informacji uzupełniających stosowane będzie zasadniczo dodatkowe zawieszenie proceduralne trwające nie dłużej niż jeden miesiąc; w uzasadnionych przypadkach może być zastosowane zawieszenie trwające maksymalnie dwa miesiące.

Ocena odpowiedzi dokonywana przez Komitet może zająć do 30 lub 60 dni w zależności od stopnia złożoności i ilości

danych żądanych od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Wezwanie do dostarczenia informacji uzupełniających lub następne wezwanie należy wysłać posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wraz z harmonogramem określającym termin, w którym posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi przedłożyć żądane dane i, w stosownych przypadkach, przedłużony okres dokonywania oceny.

W stosownych przypadkach na żądanie Komitetu lub posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu możliwe jest złożenie ustnych wyjaśnień Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub Komitetowi ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych.

2.3.5. Wynik oceny zmian typu II w przypadku procedury scentralizowanej

Po przyjęciu opinii Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych Agencja powiadomi w ciągu 15 dni posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i Komisję, czy opinia jest pozytywna, czy negatywna (w tym o powodach wyniku negatywnego) oraz czy decyzja Komisji o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wymaga dokonania jakichkolwiek zmian. W przypadku przedłożenia kilku zmian typu II lub grupy składającej się ze zmiany lub zmian typu II i innych zmian niewielkich w ramach jednego wniosku Agencja wyda opinię przedstawiającą ostateczny wynik procedury. Taka opinia będzie również obejmowała wszelkie zmiany, których nie uznaje się za dopuszczalne. Wnioskodawca może podczas procedury wycofać pojedyncze zmiany z wniosku obejmującego zmiany zgrupowane.

Procedura ponownego analizowania opinii określona w art. 9 ust. 2 i art. 34 ust. 2 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 ma również zastosowanie do opinii przyjętych w sprawie wniosków dotyczących zmian istotnych typu II.

Po otrzymaniu ostatecznej decyzji Komisja w razie potrzeby wprowadza do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu poprawki uwzględniające zmianę lub zmiany w ciągu 2 miesięcy lub 30 dni, gdy zmiana prowadzi do 6-miesięcznego rozszerzenia dodatkowego świadectwa ochronnego.

W przypadku zatwierdzenia grupy zmian w warunkach jednego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedłożonych w ramach jednego zgłoszenia Komisja zaktualizuje pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jedną decyzją w celu uwzględnienia wszystkich zatwierdzonych zmian.

Zatwierdzona zmiana istotna typu II lub zatwierdzone zmiany istotne typu II można wprowadzić wyłącznie po dokonaniu przez Komisję zmiany decyzji o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i odpowiednim powiadomieniu przez nią posiadacza. Jeżeli po zatwierdzeniu zmiany istotnej typu II, nie ma potrzeby wprowadzania poprawek do decyzji o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zatwierdzona zmiana może być wprowadzona dopiero po odpowiednim powiadomieniu przez Komisję posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Zmiany związane z kwestiami bezpieczeństwa muszą zostać wprowadzone w terminie uzgodnionym przez Komisję i posiadacza.

2.4. Rozszerzenia

W załączniku I do rozporządzenia w sprawie zmian zamieszczono wykaz zmian uznawanych za rozszerzenia. Zgodnie z art. 19 rozporządzenia w sprawie zmian takie wnioski będą oceniane zgodnie z taką samą procedurą, jaką zastosowano przy wydawaniu pierwotnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, którego dotyczy wnioski. Rozszerzeniu zostanie przyznane nowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub zostanie włączone do pierwotnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, którego dotyczy wnioski.

2.4.1. Przedkładanie wniosków o rozszerzenie

Wnioski o rozszerzenie należy przedłożyć wszystkim zainteresowanym państwom członkowskim lub Agencji.

Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mogą grupować jedno rozszerzenie lub większą liczbę rozszerzeń z jedną zmianą lub większą liczbą zmian dotyczących tego samego produktu w ramach jednego wniosku, jeżeli jest to jeden z przypadków wymienionych w załączniku III do rozporządzenia w sprawie zmian lub w przypadku gdy zostało to uzgodnione z referencyjnym państwem członkowskim lub z Agencją. W rozporządzeniu w sprawie zmian nie jest jednak przewidziany podział pracy odnośnie do wniosków o rozszerzenie.

Wniosek należy przedstawić w następujący sposób i zgodnie z odpowiednimi nagłówkami i numeracją według formatu CTD UE lub formatu Uwag dla wnioskodawców zawartych w tomie 6B (weterynaryjne produkty lecznicze, gdy nie jest dostępny format CTD UE):

- pismo przewodnie,
- wypełniony formularz wniosku UE w sprawie zmian (opublikowany w Uwagach dla wnioskodawców),
- dane uzupełniające dotyczące proponowanego rozszerzenia. Niektóre wytyczne dotyczące odpowiednich dodatkowych badań wymaganych w stosunku do wniosków o rozszerzenie są zamieszczone w dodatku IV do rozdziału 1 tomu 2A lub 6A („Uwagi dla wnioskodawców”),
- należy dostarczyć pełen moduł 1 (część 1 dotyczącą weterynaryjnych produktów leczniczych) wraz z uzasadnieniem braku danych lub dokumentów ujętych w odpowiedniej sekcji lub w odpowiednich sekcjach modułu 1 lub części 1,
- w stosownych przypadkach aktualizacje lub uzupełnienia podsumować jakości, przeglądów nieklinicznych i klinicznych (lub ekspertyz dotyczących weterynaryjnych produktów leczniczych). W przypadku przedłożenia sprawozdań dotyczących badań nieklinicznych lub klinicznych, nawet jeżeli przedkładane jest tylko jedno sprawozdanie, w module 2 należy zamieścić ich odpowiednie podsumowanie lub podsumowania,
- jeżeli rozszerzenie ma wpływ na charakterystykę produktu leczniczego, oznakowanie lub ulotkę dołączaną do opakowania: zmieniona informacja o produkcie przedstawiona w odpowiednim formacie.

W przypadku wniosków o rozszerzenie w ramach procedury krajowej referencyjne państwo członkowskie powinno dodatkowo otrzymać wykaz dat wysyłek ze wskazaniem numeru procedury, dat wysłania wniosków do każdego zainteresowa-

nego państwa członkowskiego i potwierdzenie uiszczenia odpowiednich opłat wymaganych przez właściwe organy krajowe.

W przypadku rozszerzeń w ramach procedury scentralizowanej należy zgodnie z procedurami finansowymi Agencji uiścić odpowiednią opłatę, przewidzianą w rozporządzeniu Rady (WE) nr 297/95, za rozszerzenie lub rozszerzenia.

2.4.2. Ocena rozszerzeń w przypadku procedury krajowej

Po otrzymaniu wniosku o rozszerzenie zostanie on rozpatrzony jako wniosek o wydanie pierwotnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z dyrektywą 2001/82/WE lub dyrektywą 2001/83/WE i rozdziałem 2 Uwag dla wnioskodawców – tom 2A lub 6A.

2.4.3. Ocena rozszerzenia w przypadku procedury scentralizowanej

Po otrzymaniu wniosku o rozszerzenie Agencja rozpatrzy wniosek w taki sam sposób jak w przypadku wniosku o wydanie pierwotnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004.

2.5. Szczepionki przeciwko grypie u ludzi

Niniejszym podaje się wytyczne dotyczące stosowania art. 12 i 18 rozporządzenia w sprawie zmian odnośnie do wniosków dotyczących corocznej aktualizacji szczepionek przeciwko grypie u ludzi.

Ze względu na specyfikę wytwarzania szczepionek przeciwko grypie u ludzi stosuje się specjalną przyspieszoną procedurę w odniesieniu do corocznych zmian w substancjach czynnych w celu corocznej aktualizacji szczepionki przeciwko grypie u ludzi, aby spełnić zalecenie UE dotyczące opracowywania szczepionki przeciwko szczepowi lub szczepom wirusa grypy u ludzi na najbliższy sezon.

Wszelkie zmiany dotyczące szczepionek przeciwko grypie u ludzi inne niż wprowadzenie corocznej aktualizacji zostaną objęte procedurami dotyczącymi zmian przewidzianymi w innych sekcjach niniejszych wytycznych. W razie potrzeby możliwe jest jednak rozpatrzenie takich zmian w specjalnym trybie pilnym w warunkach pandemii zgodnie z art. 21 rozporządzenia w sprawie zmian.

Przyspieszona procedura składa się z dwóch etapów. Pierwszy etap dotyczy oceny elementów danych administracyjnych i jakościowych wymienionych w załączniku IV (charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie i ulotka dołączana do opakowania oraz dokumentacja chemiczna, farmaceutyczna i biologiczna). Drugi etap polega na ocenie danych klinicznych i danych dotyczących stabilności produktu leczniczego.

Zaleca się, aby posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu uprzednio omawiali z referencyjnym państwem członkowskim lub z Agencją kwestie związane z przedkładaniem corocznych aktualizacji.

2.5.1. Przedkładanie zmian związanych z coroczną aktualizacją wniosków w sprawie szczepionek przeciwko grypie u ludzi

Zmiany dotyczące zmian substancji czynnych odnośnie do corocznej aktualizacji wniosków w sprawie szczepionek przeciwko grypie u ludzi należy przedłożyć referencyjnemu państwu członkowskiemu i wszystkim zainteresowanym państwom członkowskim lub Agencji.

Wniosek należy przedstawić w następujący sposób, zgodnie z odpowiednimi nagłówkami i numeracją formatu CTD UE:

- pismo przewodnie,
- wypełniony formularz wniosku UE w sprawie zmian (opublikowany w Uwagach dla wnioskodawców),
- aktualizacja lub uzupełnienie podsumowań jakości, przeglądów nieklinicznych i klinicznych w stosownych przypadkach. W przypadku przedłożenia sprawozdań dotyczących badań nieklinicznych lub klinicznych w module 2 należy zamieścić ich odpowiednie podsumowanie lub podsumowanie, nawet jeżeli przedkładane jest tylko jedno sprawozdanie, uzupełniające dane chemiczno-farmaceutyczno-biologiczne związane z proponowaną zmianą:

Zmieniona chemiczno-farmaceutyczno-biologiczna ekspertyza lub uzupełnienie aktualnej ekspertyzy. Ponadto wymagane są następujące dane:

Skład produktu leczniczego

Formuła lub formuły badania klinicznego: bieżąca formuła (szczepcy w nowym sezonie)

Formuła wytwarzania: bieżąca formuła

Kopia zatwierdzonych specyfikacji w formie tabelarycznej

Proces wytwarzania:

- partie materiału posiewowego: historia:
 - poziom pasażowania
 - charakterystyka hemaglutyniny i neuraminidazy
 - protokoły z analiz (w tym wyniki badań partii materiału posiewowego)
- partie szczepionek pojedynczych:
 - proces wytwarzania
 - zmiany charakterystyczne dla danego szczepu
 - zatwierdzenie kluczowych etapów wytwarzania (nowy szczep):
 1. inaktywacja
 2. skuteczność rozszczepiani

Szczegółowe badanie kontroli jakości: zatwierdzenie badania metodą pojedynczej dyfuzji radialnej (*single radial diffusion* – SRD) w celu wykrycia nowych szczepów

Wyniki badania partii (partii szczepionek pojedynczych): wyniki badań trzech pierwszych partii szczepionek pojedynczych z każdej roboczej partii materiału posiewowego nowych szczepów (w tym badanie pod kątem neuraminidazy)

Kopia zatwierdzonych specyfikacji i metod analitycznych rutynowych badań w formie tabelarycznej

Badanie stabilności substancji czynnych: wyniki stosowania szczepionek pojedynczych w przypadku gdy są one stosowane dłużej niż jeden rok

Badanie stabilności produktu gotowego: wyniki stosowania poprzedniej szczepionki

Zaangażowanie w składanie sprawozdań w zakresie danych dotyczących stabilności nowej szczepionki, jeżeli nie są one ujęte w specyfikacjach

Roczny protokół badania stabilności, kliniczne dane uzupełniające dotyczące proponowanej zmiany:

Poprawiona kliniczno-farmakologiczna ekspertyza lub addendum do aktualnej ekspertyzy.

Wyniki badań klinicznych nowej szczepionki należy przedłożyć w formie krótkiego sprawozdania końcowego, uwzględniając:

- dane nieprzetworzone
- charakterystykę badanej populacji (demografię, współzachorowalność, przyjmowanie innych leków)
- znormalizowane tabele immunogenności i reaktogenności

Należy wyraźnie określić typ stosowanego badania serologicznego

Wnioskodawców zachęca się do włączenia okresowych raportów o bezpieczeństwie do pakietu danych klinicznych:

- okresowego raportu o bezpieczeństwie obejmującego okres od dnia 1 września do dnia 30 kwietnia poprzedniego sezonu
- okresowego raportu o bezpieczeństwie obejmującego okres od dnia 1 maja do dnia 31 sierpnia przedostatniego sezonu

- Zmieniona informacja o produkcji przedstawiona w odpowiednim formacie.

W odniesieniu do corocznej aktualizacji szczepionek przeciwko grypie u ludzi w ramach procedury krajowej referencyjne państwo członkowskie powinno dodatkowo otrzymać wykaz dat wysyłek ze wskazaniem numeru procedury, dat przesłania wniosków do każdego zainteresowanego państwa członkowskiego i potwierdzenie uiszczenia odpowiednich opłat wymaganych przez właściwe organy krajowe.

W przypadku corocznej aktualizacji wniosków w sprawie szczepionek przeciwko grypie u ludzi w ramach procedury scentralizowanej należy zgodnie z procedurami finansowymi Agencji uiścić odpowiednią opłatę za zmianę przewidzianą w rozporządzeniu Rady (WE) nr 297/95.

2.5.2. Ocena zmian w przypadku procedury krajowej

Po otrzymaniu wniosku dotyczącego corocznej zmiany szczepionek przeciwko grypie u ludzi referencyjne państwo członkowskie rozpatrzy wniosek w następujący sposób.

Referencyjne państwo członkowskie potwierdzi odbiór ważnego wniosku dotyczącego corocznej zmiany szczepionki przeciwko grypie u ludzi w ciągu 7 dni i powiadomi posiadacza oraz zainteresowane państwa członkowskie o wszczęciu procedury.

W terminie nieprzekraczającym 15 dni od rozpoczęcia procedury referencyjne państwo członkowskie prześle zainteresowanym państwom członkowskim wstępne sprawozdanie z oceny dotyczące dokumentacji w zakresie danych administracyjnych i jakościowych. Zainteresowane państwa członkowskie powinny przesłać swoje uwagi dotyczące wstępnej oceny w ciągu 6 dni.

W okresie dokonywania oceny referencyjne państwo członkowskie może przesłać posiadaczowi wezwanie do dostarczenia informacji uzupełniających i odpowiednio powiadomić zainteresowane państwo członkowskie. W odpowiedzi na wezwanie należy dostarczyć dokument w terminie nie przekraczającym 7 dni. Procedura nie zostanie jednak zawieszona.

Referencyjne państwo członkowskie przygotowuje ostateczne sprawozdanie z oceny zawierające decyzję w sprawie danych administracyjnych i jakościowych w terminie do 30. dnia od daty rozpoczęcia procedury.

Zainteresowane państwa członkowskie uznają decyzję w sprawie danych administracyjnych i jakościowych w ciągu 12 dni i odpowiednio powiadomią referencyjne państwo członkowskie. Referencyjne państwo członkowskie powiadamia o wyniku posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Po otrzymaniu decyzji w sprawie danych administracyjnych i jakościowych posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ma maksymalnie 12 dni, aby na wniosek referencyjnego państwa członkowskiego przedłożyć wszystkim zainteresowanym państwom członkowskim dokumentację kliniczną i dane dotyczące stabilności produktu leczniczego.

Referencyjne państwo członkowskie w ciągu 7 dni od otrzymania danych klinicznych dostarczy zainteresowanym państwom członkowskim sprawozdanie z oceny dotyczące dokumentacji klinicznej wraz ze swoją ostateczną decyzją.

Zainteresowane państwa członkowskie uznają tę ostateczną decyzję i przyjmują decyzję zgodnie z ostateczną decyzją w ciągu 7 dni.

2.5.3. Ocena zmian w przypadku procedury scentralizowanej

Po otrzymaniu wniosku dotyczącego corocznej zmiany szczepionek przeciwko grypie u ludzi Agencja rozpatrzy wniosek w następujący sposób.

Agencja potwierdzi odbiór ważnego wniosku dotyczącego corocznej zmiany szczepionki przeciwko grypie u ludzi w ciągu 7 dni i powiadomi posiadacza o wszczęciu procedury.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi ma maksymalnie 45 dni, licząc od daty rozpoczęcia procedury, na wydanie wstępnej opinii w sprawie przedłożonej dokumentacji dotyczącej jakości.

Przyjęcie opinii Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub wezwanie do dostarczenia informacji uzupełniających jest przewidziane na dzień 30. W przypadku

wezwania przez Komitet do dostarczenia informacji uzupełniających, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w ciągu 3 dni dostarcza odpowiedź i w ciągu 45 dni Komitet przyjmuje opinię w sprawie dokumentacji dotyczącej jakości. Opinia ta zostanie przekazana Komisji, która w oparciu o tę opinię przyjmie w razie potrzeby decyzję w sprawie zmiany w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i odpowiednio powiadomi posiadacza.

Po otrzymaniu opinii w sprawie danych jakościowych posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na wniosek Agencji przedkłada jej dokumentację kliniczną i dane dotyczące stabilności produktu leczniczego najpóźniej w ciągu 57 dni. Po otrzymaniu tych danych Komitet ma maksymalnie 10 dni na przyjęcie ostatecznej opinii, którą Agencja przekaze Komisji i posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w terminie nie przekraczającym 3 dni.

W razie potrzeby i w oparciu o ostateczną decyzję Komitetu Komisja zmieni decyzję o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i zaktualizuje wspólnotowy rejestr produktów leczniczych.

2.6. Pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa

W art. 22 rozporządzenia w sprawie zmian przewidziano, że w przypadku zagrożenia dla zdrowia publicznego ze strony produktów leczniczych stosowanych u ludzi lub w przypadku zagrożenia dla zdrowia ludzkiego lub zdrowia zwierząt lub dla środowiska ze strony weterynaryjnych produktów leczniczych posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może podjąć tymczasowe „pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa”.

Pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa dotyczą przejściowej zmiany lub przejściowych zmian informacji o produkcie wynikających z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, bezpieczeństwa przedklinicznego lub sygnału dotyczącego jakości, które wzbudzają poważne obawy i które zdaniem posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia ludzkiego lub zdrowia zwierząt lub dla środowiska i o których należy zatem bezzwłocznie powiadomić osoby przepisujące dane produkty lecznicze i osoby je stosujące; takie nowe informacje mają znaczenie dla bezpiecznego stosowania produktu leczniczego, w szczególności w odniesieniu do jednej lub większej liczby następujących pozycji charakterystyki produktu leczniczego: wskazania terapeutyczne, dawkowanie, przeciwwskazania, ostrzeżenia, gatunki docelowe i okresy wycofania. Te pilne zmiany zostaną następnie wprowadzone poprzez odpowiednią zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi bezzwłocznie powiadomić wszystkie zainteresowane państwa członkowskie lub Agencję i Komisję o ograniczeniach, które mają być wprowadzone.

W przypadku braku sprzeciwu ze strony odpowiedniego organu lub Komisji w ciągu 24 godzin od otrzymania tych informacji, pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa uznaje się za przyjęte. Należy je wprowadzić w terminie uzgodnionym przez Komisję lub referencyjne państwo członkowskie i posiadacza.

Takie pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa może nałożyć również Komisja (w przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu zgodnie z procedurą scentralizowaną) lub właściwe organy krajowe (w przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu zgodnie z procedurą krajową), jeżeli istnieje zagrożenie dla zdrowia publicznego ze strony produktów leczniczych stosowanych u ludzi lub jeżeli istnieje zagrożenie dla zdrowia ludzkiego lub zdrowia zwierząt ze strony weterynaryjnych produktów leczniczych.

Odpowiedni wniosek w sprawie zmian uwzględniający pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa (wnioskowane przez posiadacza lub nałożone przez Komisję lub właściwe organy krajowe) należy przedłożyć możliwie najszybciej w terminie 15 dni od wprowadzenia pilnych ograniczeń ze względów bezpieczeństwa.

3. WYTYCZNE PROCEDURALNE DOTYCZĄCE PODZIAŁU PRACY

Zgodnie z art. 20 rozporządzenia w sprawie zmian posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może przedłożyć w ramach jednego wniosku tę samą zmianę typu IB lub tę samą zmianę typu II lub tę samą grupę zmian odpowiadającą jednej z grup wymienionych w załączniku III do rozporządzenia w sprawie zmian lub uzgodnionej z referencyjnym państwem członkowskim lub z Agencją, która nie zawiera żadnego rozszerzenia mającego wpływ na więcej niż jedno pozwolenie na dopuszczenie do obrotu należące do tego samego posiadacza.

Aby uniknąć powielania pracy podczas dokonywania oceny takich zmian ustanowiono procedurę podziału pracy, w ramach której jeden organ („organ referencyjny”) wybrany spośród właściwych organów państw członkowskich i Agencji zbada zmianę w imieniu pozostałych zainteresowanych organów.

Jeżeli co najmniej jedno z danych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu zatwierdzono w drodze procedury scentralizowanej, organem referencyjnym będzie Agencja (sekcja 3.4). We wszystkich innych przypadkach funkcję organu referencyjnego będzie pełnił właściwy organ krajowy wybrany przez grupę koordynacyjną z uwzględnieniem zalecenia posiadacza (sekcja 3.2).

W celu ułatwienia planowania procedury posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu zachęca się do powiadamiania Agencji lub grupy koordynacyjnej i proponowanego organu referencyjnego co najmniej na 3 miesiące przed przedłożeniem zmiany lub grupy zmian, które mają podlegać procedurze podziału pracy.

Przewiduje się, że w celu skorzystania z procedury podziału pracy ta sama zmiana lub te same zmiany będą miały zastosowanie do różnych określonych produktów leczniczych niewymagających lub wymagających w ograniczonym stopniu oceny ich potencjalnych skutków dla danych produktów. Dlatego też w przypadku gdy „ta sama” zmiana lub „te same” zmiany w różnych pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu wymagają przedłożenia pojedynczych uzupełniających zestawów danych dotyczących każdego danego produktu leczniczego i oddzielnej oceny w odniesieniu do poszczególnych produktów, takie zmiany nie będą objęte podziałem pracy.

3.1. Przedkładanie wniosków w sprawie zmiany lub zmian w ramach podziału pracy

Zmianę lub grupę zmian zgłoszonych do podziału pracy należy przedłożyć zgodnie z sekcjami 2.2–2.3 powyżej i dostarczyć je

w ramach jednego zintegrowanego pakietu obejmującego wszystkie zmiany dotyczące wszystkich produktów leczniczych. Będzie on zawierał wspólne pismo przewodnie i formularz wniosku wraz z oddzielną dokumentacją uzupełniającą dla każdego danego produktu leczniczego i, w stosownych przypadkach, zmienioną informacją o produkcie dla każdego danego produktu leczniczego. Umożliwi to Agencji i właściwym organom krajowym aktualizowanie dokumentacji dotyczącej każdego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu objętego procedurą podziału pracy w oparciu o odpowiednio zmienioną lub nową informację.

Wniosek dotyczący podziału pracy należy przedłożyć wszystkim odpowiednim organom, tj. w przypadku procedury scentralizowanej – Agencji i wszystkim państwom członkowskim, w których dane produkty są dopuszczone do obrotu.

3.2. Podział pracy przy ocenie wniosków w przypadku procedury krajowej

Gdy posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powiadomi grupę koordynacyjną o przyszłej procedurze podziału pracy, grupa koordynacyjna podczas następnego posiedzenia wskaże organ referencyjny, uwzględniając wniosek posiadacza i, w stosownych przypadkach, na mocy trzeciego akapitu art. 20 ust. 3 rozporządzenia w sprawie zmian, inny odpowiedni organ udzielający pomocy organowi referencyjnemu. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostanie powiadomiony przez grupę koordynacyjną, który właściwy organ krajowy będzie pełnił funkcję organu referencyjnego.

Po otrzymaniu wniosku w sprawie podziału pracy organ referencyjny rozpatrzy wniosek w następujący sposób.

Organ referencyjny potwierdzi odbiór ważnego wniosku dotyczącego podziału pracy. Bezzwłocznie po potwierdzeniu odbioru ważnego wniosku organ referencyjny rozpocznie procedurę. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i zainteresowane państwa członkowskie zostaną powiadomieni o harmonogramie na początku procedury.

Zasadniczo procedury podziału pracy będą przebiegały zgodnie z 60-dniowym harmonogramem dokonywania oceny lub 90-dniowym harmonogramem dokonywania oceny w przypadku zmian wyszczególnionych w części 2 załącznika V do rozporządzenia w sprawie zmian. Organ referencyjny może jednak skrócić ten okres z uwagi na pilność sprawy, w szczególności w kwestiach bezpieczeństwa, lub może go przedłużyć do 90 dni, w przypadku gdy procedurą podziału pracy objęte są zmiany wymienione w części 1 załącznika V do rozporządzenia w sprawie zmian.

Organ referencyjny przygotowuje projekt sprawozdania z oceny zgodnie z przekazanym harmonogramem i dostarcza go zainteresowanym państwom członkowskim, aby przedstawiły swoje uwagi, oraz przekazuje do wiadomości posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Zainteresowane państwa członkowskie powinny przesłać swoje uwagi dotyczące projektu sprawozdania z oceny w terminie określonym w harmonogramie.

W okresie dokonywania oceny organ referencyjny może przesłać posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu prośbę o dostarczenie informacji uzupełniających.

Procedura zostanie zawieszona do czasu otrzymania informacji uzupełniających. Zasadniczo stosowane będzie zawieszenie jednomiesięczne. W przypadku dłuższego zawieszenia posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien przesłać organowi referencyjnemu uzasadniony wniosek celem uzyskania zgody.

Ocena odpowiedzi może zająć do 30 lub 60 dni w zależności od stopnia złożoności i ilości danych, jakich zażądano od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Wezwanie do dostarczenia informacji uzupełniających należy przesłać posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wraz z harmonogramem określającym termin, w którym posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi przedstawić żądane dane i, w stosownych przypadkach, przedłużony okres dokonywania oceny.

Po otrzymaniu odpowiedzi wnioskodawcy organ referencyjny sfinalizuje projekt sprawozdania z oceny dotyczącego wniosku i przekaże go zainteresowanym państwom członkowskim, a także przekaże do wiadomości posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w terminie określonym w harmonogramie. Zainteresowane państwa członkowskie powinny przesłać swoje uwagi dotyczące ostatecznego projektu sprawozdania z oceny w terminie określonym w harmonogramie.

3.3. Wynik oceny w przypadku procedury krajowej

Po zakończeniu przeglądu zmian podlegających procedurze podziału pracy organ referencyjny wyda swoją opinię przedstawiającą ostateczny wynik.

W przypadku decyzji pozytywnej w sprawie wniosku dotyczącego podziału pracy organ referencyjny powiadomi wnioskodawcę i zainteresowane państwa członkowskie o zatwierdzeniu podziału pracy. Taka opinia będzie również uwzględniała wszelkie zmiany (np. należące do grupy lub dotyczące określonego produktu leczniczego), których nie uważa się za dopuszczalne.

W przypadku negatywnej decyzji organ referencyjny powiadomi wnioskodawcę i zainteresowane państwa członkowskie o odrzuceniu wniosku dotyczącego podziału pracy (w tym o podstawach wyniku negatywnego).

W ciągu 30 dni od otrzymania opinii zainteresowane państwa członkowskie zatwierdzają opinię i powiadamiają referencyjne państwo członkowskie oraz odpowiednio zmieniają dane pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Jeżeli jedno z zainteresowanych państw członkowskich w ciągu 30 dni od otrzymania opinii ustali, że występuje potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego lub – w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych – potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia ludzkiego lub zdrowia zwierząt lub dla środowiska, odpowiednio powiadamia ono organ referencyjny, a organ referencyjny przekazuje wniosek grupie koordynacyjnej w celu zastosowania art. 33 ust. 3, 4 i 5 dyrektywy 2001/82/WE lub art. 29 ust. 3, 4 i 5 dyrektywy 2001/83/WE do kwestii spornej.

Odesłanie do grupy koordynacyjnej przez wnioskodawcę nie zostało przewidziane w rozporządzeniu w sprawie zmian.

Po przekazaniu pozytywnej decyzji w sprawie zmian dotyczących charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania lub ulotki dołączanej do opakowania wnioskodawca powinien w ciągu 7 dni przedłożyć wszystkim zainteresowanym państwom członkowskim tłumaczenia tekstów informacji o produkcie.

Zmianę niewielką lub zmiany niewielkie typu IB zatwierdzone w drodze procedury podziału pracy można wprowadzić po otrzymaniu pozytywnej opinii organu referencyjnego.

Zmianę istotną lub zmiany istotne typu II (w tym zmiany zawierające zgrupowaną zmianę niewielką lub zgrupowane zmiany niewielkie typu IB) zatwierdzone w drodze procedury podziału pracy można wprowadzić po upływie 30 dni od otrzymania pozytywnej opinii od organu referencyjnego, jeżeli wniosek nie został przekazany grupie koordynacyjnej celem zastosowania art. 33 ust. 3, 4 i 5 dyrektywy 2001/82/WE lub art. 29 ust. 3, 4 i 5 dyrektywy 2001/83/WE do kwestii spornej.

Zmiany związane z kwestiami bezpieczeństwa muszą zostać wprowadzone w terminie uzgodnionym przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i organ referencyjny.

3.4. Podział pracy przy ocenie wniosków w przypadku procedury scentralizowanej

Po otrzymaniu wniosku dotyczącego podziału pracy Agencja rozpatrzy wniosek w następujący sposób.

Agencja potwierdzi odbiór ważnego wniosku dotyczącego podziału pracy. Bezwzględnie po potwierdzeniu odbioru ważnego wniosku Agencja rozpocznie procedurę. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostanie powiadomiony o przyjętym harmonogramie na początku procedury.

Agencja wyznaczy sprawozdawcę (i w pewnych przypadkach również współsprawozdawcę) do przeprowadzenia procedury oceny.

Zasadniczo procedury podziału pracy będą przebiegały zgodnie z 60-dniowym harmonogramem oceny lub 90-dniowym harmonogramem oceny w przypadku zmian wymienionych w części 2 załącznika V do rozporządzenia w sprawie zmian. Organ referencyjny może jednak skrócić ten okres z uwagi na pilność sprawy, w szczególności w kwestiach bezpieczeństwa, lub może go przedłużyć do 90 dni, w przypadku gdy procedurą podziału pracy objęte są zmiany wymienione w części 1 załącznika V do rozporządzenia w sprawie zmian.

W okresie, w którym prowadzona jest ocena, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych może zażądać informacji uzupełniających i przyjąć harmonogram określający termin, w którym posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi przedłożyć żądane dane i, w stosownych przypadkach, przedłużony okres dokonywania oceny.

Procedura zostanie zawieszona do czasu otrzymania informacji uzupełniających. Zasadniczo stosowane będzie zawieszenie jednomiesięczne. W przypadku zawieszenia trwającego dłużej niż jeden miesiąc posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien przesłać Agencji uzasadniony wniosek celem uzyskania zgody Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych.

W przypadku następnego wezwania do przedstawienia informacji uzupełniających stosowane będzie zasadniczo dodatkowe zawieszenie trwające nie dłużej niż jeden miesiąc; w uzasadnionych przypadkach może być zastosowane zawieszenie trwające maksymalnie dwa miesiące.

Ocena odpowiedzi dokonywana przez Komitet może zająć do 30 lub 60 dni w zależności od stopnia złożoności i ilości danych dostarczonych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Wezwanie do dostarczenia informacji uzupełniających lub następne wezwanie należy wysłać posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wraz z harmonogramem określającym termin, w którym posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi przedłożyć żądane dane i, w stosownych przypadkach, przedłużony okres dokonywania oceny.

W stosownych przypadkach na żądanie odpowiedniego Komitetu lub posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu możliwe jest złożenie ustnych wyjaśnień Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub Komitetowi ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych.

3.5. Wynik oceny w ramach procedury scentralizowanej

Po zakończeniu przeglądu zmian podlegających procedurze podziału pracy Agencja wyda opinię przedstawiającą ostateczny wynik procedury. Taka opinia będzie również uwzględniała wszelkie zmiany (np. należące do grupy lub dotyczące określonego produktu leczniczego), których nie uważa się za dopuszczalne.

Po przyjęciu opinii Komitetu w sprawie procedury podziału pracy Agencja powiadomi posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Komisję i w stosownych przypadkach zainteresowane państwa członkowskie, czy opinia jest pozytywna czy negatywna (w tym o podstawach wyniku negatywnego)

oraz czy decyzja o wydaniu pozwolenia UE na dopuszczenie do obrotu wymaga jakichkolwiek zmian.

Procedura ponownego analizowania opinii określona w art. 9 ust. 2 i art. 34 ust. 2 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 ma również zastosowanie do opinii przyjętych w sprawie procedur podziału pracy.

Po otrzymaniu ostatecznej opinii Komisja w razie potrzeby zmienia w ciągu 30 dni pozwolenia UE i zainteresowane państwa członkowskie, w stosownych przypadkach, zatwierdzają ostateczną opinię, odpowiednio powiadamiają Agencję i w razie potrzeby zmieniają w ciągu 30 dni krajowe pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, chyba że procedura dotycząca odesłania zgodnie z art. 35 dyrektywy 2001/82/WE lub art. 31 dyrektywy 2001/83/WE została rozpoczęta w ciągu 30 dni od otrzymania ostatecznej opinii.

W odniesieniu do wniosku w sprawie podziału pracy dotyczącego warunków kilku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu należących do tego samego posiadacza decyzja Komisji będzie miała zastosowanie wyłącznie w przypadku produktów dopuszczonych do obrotu zgodnie z procedurą scentralizowaną. Jeżeli zmiana dotyczy większej niż jeden liczby produktów dopuszczonych do obrotu zgodnie z procedurą scentralizowaną, aktualizację pozwoleń na dopuszczenie do obrotu będzie stanowić jedna decyzja dla jednego produktu dopuszczonego do obrotu zgodnie z procedurą scentralizowaną.

Zmiany niewielkie typu IB zatwierdzone w drodze procedury podziału pracy można wprowadzić po otrzymaniu pozytywnej opinii.

Zmianę istotną lub zmiany istotne typu II (w tym zmiany zawierające zgrupowaną zmianę niewielką lub zgrupowane zmiany niewielkie typu IB) zatwierdzone w drodze procedury podziału pracy można wprowadzić w terminie 30 dni po otrzymaniu od Agencji pozytywnej opinii, chyba że procedura dotycząca odesłania zgodnie z art. 35 dyrektywy 2001/82/WE lub art. 31 dyrektywy 2001/83/WE została rozpoczęta w ciągu 30 dni od otrzymania ostatecznej opinii.

Zmiany związane z kwestiami bezpieczeństwa muszą zostać wprowadzone w terminie uzgodnionym przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i Komisję.