

32008R1234

12.12.2008.

SLUŽBENI LIST EUROPSKE UNIJE

L 334/7

UREDBA KOMISIJE (EZ) br. 1234/2008**od 24. studenoga 2008.****o razmatranju izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova za humanu primjenu i veterinarsko-medicinskih proizvoda****(Tekst značajan za EGP)**

KOMISIJA EUROPSKIH ZAJEDNICA,

Uzimajući u obzir Ugovor o osnivanju Europske zajednice,

uzimajući u obzir Direktivu 2001/82/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o veterinarsko-medicinskim proizvodima ⁽¹⁾, a posebno njezin članak 39. stavak 1.,uzimajući u obzir Direktivu 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu ⁽²⁾, a posebno njezin članak 35. stavak 1.,uzimajući u obzir Uredbu (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. o utvrđivanju postupaka Zajednice za odobravanje i nadzor nad lijekovima za humanu i veterinarsku primjenu i osnivanju Europske agencije za lijekove ⁽³⁾, a posebno njezin članak 16. stavak 4. te njezin članak 41. stavak 6.,

budući da:

(1) Pravni okvir Zajednice o promjenama uvjeta odobrenja za stavljanje u promet predviđen je Uredbom Komisije (EZ) br. 1084/2003 od 3. lipnja 2003. o razmatranju izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova za humanu primjenu i veterinarsko-medicinskih proizvoda koje izdaje nadležno tijelo države članice ⁽⁴⁾, te Uredbom Komisije (EZ) br. 1085/2003 od 3. lipnja 2003. o razmatranju izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova za humanu primjenu i veterinarsko-medicinskih proizvoda koji su obuhvaćeni Uredbom Vijeća (EEZ) br. 2309/93 ⁽⁵⁾. U svjetlu praktičnih iskustava iz primjene tih dviju uredbi, primjereno je pristupiti njihovom preispitivanju, kako bi se odredio jednostavniji, jasniji i fleksibilniji pravni okvir uz istodobno jamstvo iste razine zaštite javnog zdravlja i zdravlja životinja.

⁽¹⁾ SL L 311, 28.11.2001., str. 1.

⁽²⁾ SL L 311, 28.11.2001., str. 67.

⁽³⁾ SL L 136, 30.4.2004., str. 1.

⁽⁴⁾ SL L 159, 27.6.2003., str. 1.

⁽⁵⁾ SL L 159, 27.6.2003., str. 24.

(2) Stoga je potrebno prilagoditi postupke utvrđene u uredbama (EZ) br. 1084/2003 i (EZ) br. 1085/2003, bez odstupanja od općih načela na kojima se ti postupci temelje. Zbog proporcionalnosti, homeopatski i tradicionalni biljni ljekoviti proizvodi kojima nije izdano odobrenje za stavljanje u promet, ali podliježu pojednostavljenom postupku registracije, trebaju ostati isključeni iz područja djelovanja Uredbe.

(3) Izmjene lijekova mogu se klasificirati u različite kategorije, ovisno o razini opasnosti za javno zdravlje ili zdravlje životinja i utjecaju na kvalitetu, neškodljivost i djelotvornost dotičnog lijeka. Stoga je potrebno utvrditi definicije za svaku od tih kategorija. Kako bi se povećala pravna sigurnost, potrebno je odrediti smjernice o pojedinostima različitih kategorija izmjena te ih redovito ažurirati u svjetlu znanstvenog i tehničkog napretka, uzimajući pogotovo u obzir razvoj u vezi s međunarodnom harmonizacijom. Potrebno je također Europsku agenciju za lijekove (dalje u tekstu „Agencija“) i države članice ovlastiti za davanje preporuka o klasifikaciji nepredviđenih izmjena.

(4) Potrebno je razjasniti da pojedine promjene koje mogu imati potencijalno najveći utjecaj na kvalitetu, neškodljivost ili djelotvornost lijekova zahtijevaju cjelovito znanstveno vrednovanje, jednako kao procjena zahtjeva za nova odobrenja za stavljanje u promet.

(5) Kako bi se dodatno smanjio sveukupan broj postupaka o izmjenama i nadležnim tijelima omogućilo da se usredotoče na one izmjene koje zaista utječu na kvalitetu, neškodljivost ili djelotvornost, potrebno je uvesti godišnji sustav za izvješćivanje za određene manje izmjene. Za takve izmjene nije potrebno prethodno odobrenje i o njima je potrebno izvijestiti u roku 12 mjeseci nakon njihove provedbe. Međutim, ostali tipovi manjih izmjena, čije je neodgodivo izvješćivanje potrebno radi stalnog nadzora lijekova, ne mogu biti predmetom godišnjeg sustava za izvješćivanje.

- (6) Svaka izmjena trebala bi zahtijevati zasebno podnošenje. Ipak je u određenim slučajevima potrebno dopustiti grupiranje izmjena, kako bi se olakšalo preispitivanje izmjena i smanjilo administrativno opterećenje. Potrebno je dopustiti grupiranje izmjena uvjeta više odobrenja za stavljanje u promet istog nositelja odobrenja samo ako se na sva odobrenja za stavljanje u promet odnosi točno ista skupina izmjena.
- (7) Kako bi se izbjeglo umnožavanje posla kod procjene izmjena uvjeta za više odobrenja za stavljanje u promet, potrebno je ustanoviti postupak podjele rada prema kojem bi jedno tijelo izabrano među nadležnim tijelima država članica i Agencije trebalo ispitati promjene u ime drugih dotičnih tijela.
- (8) Potrebno je utvrditi odredbe koji će odražavati one utvrđene u Direktivi 2001/82/EZ i Direktivi 2001/83/EZ kad je riječ o ulozi koordinacijskih grupa ustanovljenih prema članku 31. Direktive 2001/82/EZ i članku 27. Direktive 2001/83/EZ, kako bi se povećala suradnja među državama članicama te omogućilo rješavanje nesuglasica kod procjenjivanja određenih izmjena.
- (9) Ovom Uredbom potrebno je pojasniti kada je nositelj odobrenja za stavljanje u promet dopušteno provesti određenu izmjenu, budući da je takvo pojašnjenje neophodno za gospodarske subjekte.
- (10) Potrebno je odrediti prijelazno razdoblje kako bi se zainteresiranim stranama, posebno tijelima država članica i industriji dalo vremena da se prilagode novom pravnom okviru.
- (11) Mjere predviđene ovom Uredbom u skladu su s mišljenjem Stalnoga odbora za lijekove za humanu primjenu kao i Stalnoga odbora za veterinarsko-medicinske proizvode,
- (a) odobrenja izdana u skladu s Direktivom Vijeća 87/22/EEZ⁽¹⁾, člancima 32. i 33. Direktive 2001/82/EZ, člancima 28. i 29. Direktive 2001/83/EZ te Uredbe (EZ) br. 726/2004;
- (b) odobrenja izdana nakon postupka upućivanja, kako je predviđeno u člancima 36., 37. i 38. Direktive 2001/82/EZ ili člancima 32., 33. i 34. Direktive 2001/83/EZ, što je dovelo do potpunog usklađivanja.
2. Ova se Uredba ne primjenjuje na prijenose odobrenja za stavljanje u promet od strane jednog nositelja odobrenja (dalje u tekstu „nositelj”) na drugog.
3. Poglavlje II. primjenjuje se samo na izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet izdanih u skladu s Direktivom 87/22/EEZ, poglavljem 4. Direktive 2001/82/EZ ili poglavljem 4. Direktive 2001/83/EZ.
4. Poglavlje III. primjenjuje se samo na izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet izdanih u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004 (dalje u tekstu „odobrenja izdana po centraliziranom postupku”).

Članak 2.

Definicije

Za potrebe ove Uredbe primjenjuju se sljedeće definicije:

1. „Izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet” ili „izmjena” znači izmjena sadržaja podataka i dokumenata navedenih u:
- (a) članku 12. stavku 3., člancima 13., 13.a, 13.b, 13.c, 13.d i 14. Direktive 2001/82/EZ i njezinom Prilogu I., te članku 31. stavku 2. Uredbe (EZ) br. 726/2004 u slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda;
- (b) članku 8. stavku 3., člancima 9., 10., 10.a, 10.b 10.c i 11. Direktive 2001/83/EZ i njezinom Prilogu I., članku 6. stavku 2. Uredbe (EZ) br. 726/2004, točke (a) članka 7. stavka 1. i članka 34. stavka 1. Uredbe (EZ) br. 1901/2006 Europskog parlamenta i Vijeća⁽²⁾, te članka 7. i članka 14. stavka 1. Uredbe (EZ) br. 1394/2007 Europskog parlamenta i Vijeća⁽³⁾ u slučaju lijekova za humanu primjenu;

DONIJELA JE OVU UREDBU:

POGLAVLJE I.

OPĆE ODREDBE

Članak 1.

Predmet i područje primjene

1. Ovom se Uredbom utvrđuju odredbe koje se odnose na razmatranje izmjena uvjeta sljedećih odobrenja za stavljanje u promet lijekova za humanu primjenu i veterinarsko-medicinskih proizvoda:

⁽¹⁾ SL L 15, 17.1.1987., str. 38.

⁽²⁾ SL L 378, 27.12.2006., str. 1.

⁽³⁾ SL L 324, 10.12.2007., str. 121.

2. „Manja izmjena tipa IA” znači izmjena koja ima tek minimalni utjecaj ili uopće ne utječe na kvalitetu, neškodljivost ili djelotvornost dotičnog lijeka;
3. „Veća izmjena tipa II” znači izmjena koja nije proširenje i koja može imati značajan utjecaj na kvalitetu, neškodljivost ili djelotvornost dotičnog lijeka;
4. „Proširenje odobrenja za stavljanje u promet” ili „proširenje” znači izmjena koja je navedena u Prilogu I. i koja ispunjava u njemu utvrđene uvjete;
5. „Manja izmjena tipa IB” znači izmjena koja nije ni manja izmjena tipa IA niti veća izmjena tipa II, niti proširenje;
6. „Dotična država članica” znači ona država članica čije je nadležno tijelo izdalo odobrenje za stavljanje u promet za dotični lijek;
7. „Relevantno tijelo” znači:

(a) nadležno tijelo svake dotične države članice;

(b) u slučaju odobrenja izdanih po centraliziranom postupku, Agencija;

8. „Hitna sigurnosna ograničenja” znači privremena izmjena podataka o proizvodu zbog novih podataka značajnih za sigurnu primjenu lijeka, a koji se posebno odnose na jednu ili više sljedećih stavki u sažetku opisa svojstava proizvoda: terapijske indikacije, doziranje, kontraindikacije, upozorenja, ciljne vrste i karenciju.

Članak 3.

Klasifikacija izmjena

1. Kad je riječ o svim izmjenama koje ne predstavljaju proširenje primjenjuje se klasifikacija utvrđena u Prilogu II.
2. Izmjena koja ne predstavlja proširenje i čija je klasifikacija neodređena i nakon primjene pravila predviđenih u ovoj Uredbi,

uzimajući u obzir smjernice navedene u točki (a) članka 4. stavka 1. te, kad je to potrebno, preporuke dane u skladu s člankom 5., smatra se na temelju toga manjom izmjenom tipa IB.

3. Odstupajući od stavka 2., izmjena koja ne predstavlja proširenje i čija je klasifikacija neodređena i nakon primjene pravila predviđenih u ovoj Uredbi, smatra se većom izmjenom tipa II u sljedećim slučajevima:

(a) na zahtjev nositelja prilikom podnošenja zahtjeva za izmjenom;

(b) kad nadležno tijelo referentne države članice, kako je navedeno u članku 32. Direktive 2001/82/EZ i članku 28. Direktive 2001/83/EZ (dalje u tekstu „referentna država članica”), uz savjetovanje s drugim dotičnim državama članicama ili, u slučaju odobrenja izdanog po centraliziranom postupku, s Agencijom, zaključi nakon procjene valjanosti obavijesti u skladu s člankom 9. stavkom 1. ili člankom 15. stavkom 1. i uzimajući u obzir preporuke dane u skladu s člankom 5., da bi izmjena mogla značajnije utjecati na kvalitetu, neškodljivost ili djelotvornost dotičnog.

Članak 4.

Smjernice

1. Komisija nakon savjetovanja s državama članicama, Agencijom i zainteresiranim stranama izrađuje:

(a) smjernice o pojedinostima različitih kategorija izmjena;

(b) smjernice o funkcioniranju postupaka utvrđenih u poglavljima II., III. i IV. ove Uredbe kao i o dokumentaciji koja se dostavlja u skladu s tim postupcima.

2. Smjernice navedene u stavku 1., točki (a) izrađuju se do roka navedenog u drugom podstavku članka 28. i redovito se ažuriraju uzimajući u obzir preporuke dane u skladu s člankom 5., kao i znanstveni i tehnički napredak.

Članak 5.

Preporuke o nepredviđenim izmjenama

1. Prije podnošenja ili ispitivanja izmjene čija klasifikacija nije predviđena u ovoj Uredbi, nositelj ili nadležno tijelo države članice može zatražiti od koordinacijske grupe iz članka 31. Direktive 2001/82/EZ ili članka 27. Direktive 2001/83/EZ (dalje u tekstu „koordinacijska grupa”) ili, u slučaju izmjene uvjeta odobrenja izdanog po centraliziranom postupku, od Agencije, da pruži preporuku klasifikacije izmjene.

Preporuka iz prvog podstavka u skladu je sa smjernicama iz članka 4. stavka 1. točke (a). Ona se izdaje u roku 45 dana nakon primitka zahtjeva i dostavlja se nositelju, Agenciji i nadležnim tijelima svih država članica.

2. Agencija i dvije koordinacijske grupe iz stavka 1. međusobno surađuju kako bi osigurale usklađenost preporuka danih u skladu s tim stavkom te objavljuju te preporuke nakon brisanja svih informacija komercijalno povjerljive naravi.

Članak 6.

Izmjene koje dovode do revizije podataka o proizvodu

Kad je zbog izmjene potrebna revizija sažetka opisa svojstava proizvoda, označivanja ili upute o lijeku, ta se revizija smatra dijelom te izmjene.

Članak 7.

Grupiranje izmjena

1. Kad se obavješćuje o ili podnosi prijava za više izmjena, za svaku zatraženu izmjenu dostavlja se zasebna obavijest ili zahtjev, kako je utvrđeno u poglavljima II., III. i IV.

2. Odstupajući od stavka 1. primjenjuje se sljedeće:

(a) kad se istodobno isto relevantno tijelo obavješćuje o istim manjim izmjenama tipa IA uvjeta jednog ili više odobrenja za stavljanje u promet istog nositelja, sve takve izmjene mogu se, kako je navedeno u člancima 8. i 14., obuhvatiti jednom obavijesti;

(b) kad se istodobno podnosi više izmjena uvjeta istog odobrenja za stavljanje u promet, može se dostaviti jedan

zahtjev kojim se obuhvaćaju sve takve izmjene, pod uvjetom da se dotične izmjene odnose na jedan od slučajeva navedenih u Prilogu III. ili, ako se one ne odnose na jedan od slučajeva, pod uvjetom da nadležno tijelo referentne države članice uz savjetovanje s drugim dotičnim državama članicama, ili u slučaju odobrenja izdanog po centraliziranom postupku, s Agencijom, dogovori da se te promjene obuhvate u istom postupku.

Podnošenje zahtjeva navedenog u točki (b) prvoga podstavka obavlja se putem sljedećeg:

— jedne obavijesti, kako je navedeno u člancima 9. i 15., kad je najmanje jedna od izmjena manja izmjena tipa IB i sve su izmjene manje izmjene;

— jednog zahtjeva, kako je navedeno u člancima 10. i 16., kad je najmanje jedna od izmjena veća izmjena tipa II i ni jedna izmjena ne predstavlja proširenje;

— jednog zahtjeva, kako je navedeno u članku 19., kad najmanje jedna izmjena predstavlja proširenje.

POGLAVLJE II.

IZMJENE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET ODOBRENE U SKLADU S DIREKTIVOM 87/22/EEZ, POGLAVLJEM 4. DIREKTIVE 2001/82/EZ ILI POGLAVLJEM 4. DIREKTIVE 2001/83/EZ

Članak 8.

Postupak obavješćivanja o manjim izmjenama tipa IA

1. Kad se provodi manja izmjena tipa IA, nositelj istodobno dostavlja svim relevantnim tijelima obavijest koja sadržava dokumentaciju navedenu u Prilogu IV. Ta se obavijest dostavlja u roku 12 mjeseci nakon provedbe izmjene.

Međutim, obavijest se dostavlja odmah nakon provedbe izmjene u slučaju manjih izmjena za koje je potrebno neodgodivo obavješćivanje radi stalnog nadzora dotičnog lijeka.

2. U roku 30 dana nakon primitka obavijesti, poduzimaju se mjere predviđene u članku 11.

Članak 9.

Postupak obavješćivanja o manjim izmjenama tipa IB

1. Nositelj svim relevantnim tijelima istodobno dostavlja obavijest koja sadrži dokumentaciju navedenu u Prilogu IV.

Ako obavijest ispunjava uvjet utvrđen u prvom podstavku, nadležno tijelo referentne države članice nakon savjetovanja s drugim dotičnim državama članicama potvrđuje primitak valjane obavijesti.

2. Ako u roku 30 dana nakon potvrde primitka valjane obavijesti, nadležno tijelo referentne države članice ne dostavi nositelju nepovoljno mišljenje, smatrat se da su sva relevantna tijela prihvatila obavijest.

Nakon što nadležno tijelo referentne države članice prihvati obavijest, primjenjuju se mjere predviđene u članku 11.

3. Kad nadležno tijelo referentne države članice smatra da se obavijest ne može prihvatiti, ono o tome odmah obavješćuje nositelja i ostala relevantna tijela navodeći razloge na kojima se zasniva to nepovoljno mišljenje.

U roku 30 dana nakon primitka nepovoljnog mišljenja, nositelj može svim relevantnim tijelima dostaviti izmijenjenu obavijest kako bi se uzeli u obzir razlozi utvrđeni u tom mišljenju.

Ako nositelj ne izmijeni obavijest u skladu s drugim podstavkom, smatra se da su sva relevantna tijela odbila obavijest te se poduzimaju mjere predviđene u članku 11.

4. Ako je dostavljena izmijenjena obavijest, nadležno tijelo referentne države članice procjenjuje je u roku 30 dana nakon primitka te se poduzimaju mjere predviđene u članku 11.

Članak 10.

Postupak „prethodnog odobravanja” većih izmjena tipa II

1. Nositelj svim relevantnim tijelima istodobno podnosi zahtjev koji sadrži dokumentaciju navedenu u Prilogu IV.

Ako zahtjev ispunjava zahtjeve utvrđene u prvom podstavku, nadležno tijelo referentne države članice potvrđuje primitak valjanog zahtjeva i obavješćuje nositelja i druga relevantna tijela da od dana takve potvrde započinje postupak.

2. U roku 60 dana nakon potvrde primitka valjanoga zahtjeva, nadležno tijelo referentne države članice priprema izvješće o ocjeni te odluku o zahtjevu, koje dostavlja drugim relevantnim tijelima.

Nadležno tijelo referentne države članice može skratiti rok naveden u prvom podstavku, uzimajući u obzir hitnost predmeta, ili ga produljiti na 90 dana za izmjene navedene u dijelu 1. Priloga V.

Rok iz prvog podstavka iznosi 90 dana za izmjene navedene u dijelu 2. Priloga V.

3. U roku iz stavka 2. nadležno tijelo referentne države članice može zatražiti od nositelja da dostavi dodatne informacije u roku koji odredi to nadležno tijelo. U navedenom slučaju:

- (a) nadležno tijelo referentne države članice obavješćuje ostala predmetna relevantna tijela o svom zahtjevu za dodatnim informacijama;
- (b) postupak se privremeno obustavlja sve dok se ne dostave takve dodatne informacije;
- (c) nadležno tijelo referentne države članice može produljiti rok naveden u stavku 2.

4. Ne dovodeći u pitanje članak 13. i u roku 30 dana nakon primitka odluke i izvješća o ocjeni iz stavka 2., relevantna tijela prihvaćaju odluku i o tome obavješćuju nadležno tijelo referentne države članice.

Ako u roku iz prvog podstavka, relevantno tijelo ne izrazi svoje neslaganje s odlukom u skladu s člankom 13., smatra se da je to relevantno tijelo prihvatilo tu odluku.

5. Ako sva relevantna tijela odluku navedenu u stavku 2. prihvate u skladu sa stavkom 4., poduzimaju se mjere predviđene u članku 11.

Članak 11.

Mjere kojima se završava postupak iz članka od 8. do 10.

1. Prilikom upućivanja na ovaj članak, nadležno tijelo referentne države članice poduzima sljedeće mjere:

(a) obavješćuje nositelja i druga relevantna tijela je li izmjena prihvaćena ili odbijena;

(b) ako je izmjena odbijena, obavješćuje nositelja i druga relevantna tijela o razlozima odbijanja;

(c) obavješćuje nositelja i druga relevantna tijela zahtijeva li izmjena ikakve izmjene odluke o dodjeli odobrenja za stavljanje u promet.

2. Prilikom upućivanja na ovaj članak, svako relevantno tijelo prema potrebi i u roku utvrđenom u stavku 1. članka 23., izmjenjuje odluku o izdavanju odobrenja za stavljanje u promet u skladu s prihvaćenom izmjenom.

Članak 12.

Cjepiva protiv humane influence

1. Odstupajući od članka 10., na razmatranje izmjena u vezi s promjenama djelatne tvari za potrebe godišnjeg ažuriranja cjepiva protiv humane influence primjenjuje se postupak utvrđen u staccima od 2. do 6.

2. Nositelj istodobno dostavlja svim relevantnim tijelima zahtjev koji sadrži dokumentaciju navedenu u Prilogu IV.

Ako zahtjev ispunjava zahtjeve utvrđene u prvom podstavku, nadležno tijelo referentne države članice potvrđuje primitak valjanoga zahtjeva i obavješćuje nositelja i druga relevantna tijela da od dana takve potvrde započinje postupak.

3. U roku 30 dana nakon potvrde primitka valjanoga zahtjeva nadležno tijelo referentne države članice priprema izvješće o ocjeni i odluku o zahtjevu, koje dostavlja drugim relevantnim tijelima.

4. U roku iz stavka 3. nadležno tijelo referentne države članice može zatražiti od nositelja da dostavi dodatne informacije. Ono o tome obavješćuje druga relevantna tijela.

5. U roku 12 dana od dana primitka odluke i izvješća o ocjeni iz stavka 3., relevantna tijela prihvaćaju odluku i o tome obavješćuju nadležno tijelo referentne države članice.

6. Kad to zatraži nadležno tijelo referentne države članice, nositelj dostavlja kliničke podatke kao i podatke u vezi sa stabilnošću lijeka svim relevantnim tijelima u roku 12 dana nakon isteka roka navedenog u stavku 5.

Nadležno tijelo referentne države članice procjenjuje podatke navedene u prvom podstavku i izrađuje nacrt konačne odluke u roku sedam dana nakon primitka podataka. Ostala relevantna tijela prihvaćaju tu konačnu odluku u roku sedam dana nakon njezina primitka i donose odluku u skladu s konačnom odlukom.

Članak 13.

Koordinacijska grupa i arbitraža

1. Kad prihvaćanje odluke u skladu s člankom 10. stavkom 4. ili odobrenje mišljenja u skladu s člankom 20. stavkom 8. točkom (b) nije moguće zbog potencijalno ozbiljne opasnosti po javno zdravlje u slučaju lijekova za humanu primjenu, ili, u slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda, zbog potencijalno ozbiljne opasnosti po zdravlje ljudi ili životinja ili opasnosti za okoliš, relevantno tijelo traži da se sporno pitanje odmah uputi koordinacijskoj grupi.

Strana koja zastupa različito mišljenje daje detaljnu izjavu o razlozima svojeg stajališta svim dotičnim državama članicama i podnositelju zahtjeva.

2. Na sporna pitanja iz stavka 1. primjenjuje se članak 33. stavci 3., 4. i 5. Direktive 2001/82/EZ ili članak 29. stavci 3., 4. i 5. Direktive 2001/83/EZ.

POGLAVLJE III.

IZMJENE ODOBRENJA IZDANIH PO CENTRALIZIRANOM POSTUPKU*Članak 14.***Postupak obavješćivanja za manje izmjene tipa IA**

1. Kad se provodi manja izmjena tipa IA, nositelj dostavlja Agenciji obavijest koja sadrži dokumentaciju navedenu u Prilogu IV. Ta se obavijest dostavlja u roku 12 mjeseci od provedbe izmjene.

Međutim, obavijest se podnosi odmah nakon provedbe izmjene u slučaju manjih izmjena koje zahtijevaju neodgodivo obavješćivanje radi stalnog nadzora dotičnog lijeka.

2. U roku 30 dana nakon primitka obavijesti poduzimaju se mjere predviđene člankom 17.

*Članak 15.***Postupak obavješćivanja za manje izmjene tipa IB**

1. Nositelj dostavlja Agenciji obavijest koja sadrži dokumentaciju navedenu u Prilogu IV.

Ako obavijest ispunjava zahtjev utvrđen u prvom podstavku, Agencija potvrđuje primitak valjane obavijesti.

2. Ako u roku 30 dana nakon potvrde primitka valjane obavijesti Agencija ne dostavi nositelju nepovoljno mišljenje, njezino se mišljenje smatra pozitivnim.

Kad je mišljenje Agencije o obavijesti pozitivno, poduzimaju se mjere predviđene člankom 17.

3. Ako Agencija smatra da ne može prihvatiti obavijest, ona o tome obavješćuje nositelja te navodi razloge na kojima se zasniva njezino nepovoljno mišljenje.

U roku 30 dana od primitka nepovoljnog mišljenja, nositelj može Agenciji dostaviti izmijenjenu obavijest kako bi se uzeli u obzir razlozi utvrđeni u tom mišljenju.

Ako nositelj ne izmijeni obavijest u skladu s drugim podstavkom, smatra se da je obavijest odbijena te se poduzimaju mjere predviđene člankom 17.

4. Kad je dostavljena izmijenjena obavijest, Agencija je procjenjuje u roku 30 dana nakon primitka te se poduzimaju mjere predviđene člankom 17.

*Članak 16.***Postupak „prethodnog odobrenja” većih izmjena tipa II**

1. Nositelj podnosi Agenciji zahtjev koji sadrži dokumentaciju navedenu u Prilogu IV.

Ako zahtjev ispunjava zahtjeve utvrđene u prvom podstavku, Agencija potvrđuje primitak valjanog zahtjeva.

2. Agencija donosi mišljenje o valjanosti zahtjeva navedenog u stavku 1. u roku 60 dana nakon njegova primitka.

Agencija može smanjiti rok naveden u prvom podstavku, uzimajući u obzir hitnost predmeta, ili produljiti ga na 90 dana za izmjene navedene u dijelu 1. Priloga V.

Rok naveden u prvom podstavku iznosi 90 dana za izmjene navedene u dijelu 2. Priloga V.

3. U roku navedenom u stavku 2., Agencija može zatražiti od nositelja da dostavi dodatne informacije u roku koji odredi Agencija. Postupak se obustavlja sve dok se ne dostave dodatne informacije. U tom slučaju Agencija može produljiti rok naveden u stavku 2.

4. Na mišljenje o valjanosti zahtjeva primjenjuju se članak 9. stavci 1. i 2. te članak 34. stavci 1. i 2. Uredbe (EZ) br. 726/2004.

U roku 15 dana nakon donošenja konačnog mišljenja o valjanosti zahtjeva poduzimaju se mjere predviđene u članku 17.

Članak 17.**Mjere kojima se završava postupak iz članka od 14. do 16.**

1. Prilikom upućivanja na ovaj članak, Agencija poduzima sljedeće mjere:

- (a) obavješćuje nositelja i Komisiju o tome je li njezino mišljenje o izmjeni pozitivno ili nepovoljno;
- (b) ako je mišljenje o promjeni nepovoljno, obavješćuje nositelja i Komisiju o razlozima takvog mišljenja;
- (c) obavješćuje nositelja i Komisiju zahtijeva li izmjena ikakvu izmjenu odluke o dodjeli odobrenja za stavljanje u promet.

2. Prilikom upućivanja na ovaj članak, Komisija, prema potrebi, na temelju prijedloga Agencije i u roku utvrđenom u stavku 1. članka 23., izmjenjuje odluku o dodjeli odobrenja za stavljanje u promet te u skladu s tim ažurira Registar lijekova Zajednice, kako je predviđeno u članku 13. stavku 1. i članku 38. stavku 1. Uredbe (EZ) br. 726/2004.

Članak 18.**Cjepiva protiv humane influence**

1. Odstupajući od članka 16., na razmatranje izmjena u vezi s promjenama djelatne tvari za potrebe godišnjeg ažuriranja cjepiva protiv humane influence primjenjuje se postupak utvrđen u stavicama od 2. do 7.

2. Nositelj podnosi Agenciji zahtjev koji sadrži dokumentaciju navedenu u Prilogu IV.

Ako zahtjev ispunjava zahtjeve utvrđene u prvom podstavku, Agencija potvrđuje primitak valjanog zahtjeva i obavješćuje nositelja da od dana takve potvrde započinje postupak.

3. U roku 45 dana nakon potvrde primitka valjanoga zahtjeva, Agencija daje svoje mišljenje o zahtjevu.

4. U roku iz stavka 3., Agencija može zatražiti od nositelja da dostavi dodatne informacije.

5. Agencija odmah dostavlja svoje mišljenje Komisiji.

Komisija, prema potrebi i na temelju toga mišljenja, donosi odluku o izmjeni uvjeta odobrenja za stavljanje u promet i o tome obavješćuje nositelja.

6. Kad je to zatraženo, nositelj u roku 12 dana od isteka roka navedenog u stavku 3. dostavlja Agenciji kliničke podatke i podatke u vezi sa stabilnošću lijeka.

Agencija vrednuje podatke navedene u prvom podstavku i daje svoje konačno mišljenje u roku 10 dana nakon primitka podataka. Agencija svoje konačno mišljenje dostavlja Komisiji i nositelju u roku tri dana od dana nakon što je donijela svoje konačno mišljenje.

7. Prema potrebi i na temelju konačnoga mišljenja Agencije, Komisija izmjenjuje odluku o dodjeli odobrenja za stavljanje u promet te u skladu s time ažurira Registar lijekova Zajednice predviđen u članku 13. stavku 1. Uredbe (EZ) br. 726/2004.

POGLAVLJE IV.

ODJELJAK 1.

Posebni postupci**Članak 19.****Proširenje odobrenja za stavljanje u promet**

1. Zahtjev za proširenje odobrenja za stavljanje u promet procjenjuje se u skladu s istim postupkom kao i za početno odobrenje za stavljanje u promet na koje se odnosi.

2. Proširenje odobrenja za stavljanje u promet dodjeljuje se ili u skladu s istim postupkom kao i dodjela izvornog odobrenja za stavljanje u promet na koje se odnosi ili se uključuje u navedeno odobrenje za stavljanje u promet.

Članak 20.**Postupak podjele rada**

1. Odstupajući od članka 7. stavka 1. te članka 9., 10., 15. i 16., u slučaju kada se manja izmjena tipa IB, veća izmjena tipa II ili skupina izmjena u slučajevima iz točke (b) članka 7. stavka 2. koja ne sadrži bilo kakvo proširenje odnosi na više odobrenja za stavljanje u promet istog nositelja, nositelj takvih odobrenja može postupiti prema postupku utvrđenom u stavicama od 3. do 9. ovog članka.

2. Za potrebe stavaka od 3. do 9. „referentno tijelo” znači jedno od sljedećih:

- (a) Agencija, kad je najmanje jedno od odobrenja za stavljanje u promet iz stavka 1. odobrenje izdano po centraliziranom postupku;
- (b) u ostalim slučajevima, nadležno tijelo dotične države članice, koje je koordinacijska skupina odabrala uzimajući u obzir preporuku nositelja.

3. Nositelj podnosi svim relevantnim tijelima zahtjev koji sadrži dokumentaciju navedenu u Prilogu IV. navodeći preporučeno referentno tijelo.

Ako zahtjev ispunjava zahtjeve utvrđene u prvom podstavku, koordinacijska grupa odabire referentno tijelo i to referentno tijelo potvrđuje primitak valjanoga zahtjeva.

U slučaju kada je referentno tijelo nadležno tijelo države članice koje nije dodijelilo odobrenje za stavljanje u promet za sve lijekove na koje utječe zahtjev, koordinacijska grupa može zatražiti da drugo relevantno tijelo pomogne referentnom tijelu u procjeni tog zahtjeva.

4. Referentno tijelo daje mišljenje o valjanosti zahtjeva navedenog u stavku 3. u jednom od sljedećih rokova:

- (a) u roku 60 dana nakon potvrde primitka valjanoga zahtjeva, u slučaju manjih izmjena tipa IB ili većih izmjena tipa II;
- (b) u roku 90 dana nakon potvrde primitka valjanoga zahtjeva, u slučaju izmjena navedenih u dijelu 2. Priloga V.

5. Referentno tijelo može skratiti rok naveden u stavku 4. točki (a) uzimajući u obzir hitnost predmeta ili ga produžiti na 90 dana za izmjene navedene u dijelu 1. Priloga V.

6. U roku iz stavka 4., referentno tijelo može zatražiti od nositelja da dostavi dodatne informacije u roku koji odredi referentno tijelo. U tom slučaju:

- (a) referentno tijelo obavješćuje druga relevantna tijela o svom zahtjevu za dodatnim informacijama;
- (b) postupak se obustavlja sve do dostave tih dodatnih informacija;
- (c) referentno tijelo može produžiti rok iz stavka 4. točke (a).

7. Ako je referentno tijelo Agencija, na mišljenje o valjanosti zahtjeva iz stavka 4. primjenjuje se članak 9. stavci 1., 2. i 3. te članak 34. stavci 1., 2. i 3. Uredbe (EZ) br. 726/2004.

Ako je mišljenje o valjanosti pozitivno:

- (a) Komisija u roku 30 dana nakon primitka konačnog mišljenja i na temelju prijedloga Agencije, prema potrebi izmjenjuje odobrenje izdano po centraliziranom postupku i u skladu s tim ažurira Registar lijekova Zajednice predviđen u članku 13. stavku 1. i članku 38. stavku 1. Uredbe (EZ) br. 726/2004;
- (b) dotične države članice, u roku 30 dana nakon primitka konačnoga mišljenja Agencije, odobravaju to konačno mišljenje, o tome obavješćuju Agenciju te u skladu s tim, prema potrebi, izmjenjuju dotična odobrenja za stavljanje u promet, osim ako u roku 30 dana nakon primitka konačnoga mišljenja nije pokrenut postupak upućivanja u skladu s člankom 35. Direktive 2001/82/EZ ili člankom 31. Direktive 2001/83/EZ.

8. U slučaju kada je referentno tijelo nadležno tijelo države članice:

- (a) ono dostavlja svoje mišljenje o valjanosti zahtjeva nositelju i svim relevantnim tijelima;

(b) ne dovodeći u pitanje članak 13. i u roku 30 dana nakon primitka mišljenja, relevantna tijela odobravaju to mišljenje, obavješćuju referentno tijelo i u skladu s tim izmjenjuju dotična odobrenja za stavljanje u promet.

9. Na zahtjev referentnog tijela, dotične države članice dostavljaju informacije u vezi s odobrenjima za stavljanje u promet na koja utječu izmjene za potrebe provjere valjanosti zahtjeva te davanja mišljenje o valjanosti zahtjeva.

Članak 21.

Stanje pandemije u slučaju humane influence

1. Odstupajući od članaka 12., 18. i 19., kad Svjetska zdravstvena organizacija ili Zajednica u okviru Odluke 2119/98/EZ Europskog parlamenta i Vijeća⁽¹⁾, na odgovarajući način proglašava stanje pandemije u slučaju humane influence, relevantna tijela ili, u slučaju odobrenja izdanih po centraliziranom postupku, Komisija, mogu iznimno i privremeno prihvatiti izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet za cjepivo protiv humane influence, u slučaju kada nedostaju određeni neklinički ili klinički podaci.

2. U slučaju kada je izmjena prihvaćena u skladu sa stavkom 1., nositelj dostavlja nekliničke i kliničke podatke koji nedostaju u roku koji odredi relevantno tijelo.

Članak 22.

Hitne sigurnosne mjere ograničenja

1. Kad u slučaju opasnosti po javno zdravlje u slučaju lijekova za humanu primjenu ili, u slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda, u slučaju opasnosti po zdravlje ljudi ili životinja ili opasnosti za okoliš, nositelj poduzima hitne sigurnosne mjere ograničenja na vlastitu inicijativu, on o tome odmah obavješćuje sva relevantna tijela te, u slučaju odobrenja izdanog po centraliziranom postupku, Komisiju.

Ako ni jedno relevantno tijelo ili, u slučaju odobrenja izdanog po centraliziranom postupku, Komisija ne uloži prigovor u roku 24 sata nakon primitka te obavijesti, hitne sigurnosne mjere ograničenja smatraju se prihvaćenima.

2. U slučaju opasnosti po javno zdravlje u slučaju lijekova za humanu primjenu ili, u slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda, u slučaju opasnosti po zdravlje ljudi ili životinja ili

opasnosti za okoliš, relevantna tijela ili, u slučaju odobrenja izdanog po centraliziranom postupku, Komisija mogu nositelju naložiti uvođenje sigurnosnih mjera ograničenja.

3. Kad nositelj poduzima hitne sigurnosne mjere ograničenja ili to njemu nalaže relevantno tijelo ili Komisija, nositelj dostavlja odgovarajući zahtjev za izmjenu u roku 15 dana nakon pokretanje takve mjere.

ODJELJAK 2.

Izmjene odluke o dodjeli odobrenja za stavljanje u promet i provedba

Članak 23.

Izmjene odluke o dodjeli odobrenja za stavljanje u promet

1. Izmjene odluke o dodjeli odobrenja za stavljanje u promet, koje proizlaze iz postupaka utvrđenih u poglavljima II. i III., poduzimaju se:

(a) u roku 30 dana nakon primitka obavijesti navedene u članku 11. stavku 1. točki (c) i članku 17. stavku 1. točki (c), kad dotična izmjena u skladu s člankom 36. Uredbe (EZ) br. 1901/2006 dovodi do šestomjesečnog produljenja roka navedenog u članku 13. stavcima 1. i 2. Uredbe Vijeća (EEZ) br. 1768/92⁽²⁾;

(b) u roku dva mjeseca nakon primitka obavijesti navedene u članku 11. stavku 1. točki (c) i članku 17. stavku 1. točki (c), u slučaju većih izmjena tipa II i manjih izmjena tipa IA koje ne zahtijevaju neodgodivo obavješćivanje radi stalnog nadzora dotičnih lijekova;

(c) u roku šest mjeseci nakon primitka obavijesti navedene u članku 11. stavku 1. točki (c) i članku 17. stavku 1. točki (c) u ostalim slučajevima.

2. Kad se odluka kojom se dodjeljuje odobrenje za stavljanje u promet izmjenjuje na temelju jednog od postupaka utvrđenih u poglavljima II., III. i IV., relevantno tijelo ili, u slučaju odobrenja izdanog po centraliziranom postupku, Komisija bez odgode obavješćuju nositelja o izmijenjenoj odluci.

⁽¹⁾ SL L 268, 3.10.1998., str. 1.

⁽²⁾ SL L 182, 2.7.1992., str. 1.

Članak 24.

Provedba izmjena

1. Manja izmjena tipa IA može se provesti u bilo koje vrijeme prije završetka postupaka utvrđenih u člancima 8. i 14.

Kad je obavijest u vezi s jednom ili više manjih izmjena tipa IA odbijena, nositelj prestaje primjenjivati dotičnu izmjenu ili izmjene odmah nakon primitka obavijesti navedene u članku 11. stavku 1. točki (a) i članku 17. stavku 1. točki (a).

2. Manje izmjene tipa IB mogu se provesti samo u sljedećim slučajevima:

(a) nakon što nadležno tijelo referentne države članice obavijesti nositelja da je prihvatilo obavijest u skladu s člankom 9. ili nakon što se obavijest smatra prihvaćenom u skladu s člankom 9. stavkom 2.;

(b) nakon što Agencija obavijesti nositelja da je njezino mišljenje iz članka 15. pozitivno, ili nakon što se u skladu s člankom 15. stavkom 1. to mišljenje smatra pozitivnim;

(c) nakon što referentno tijelo navedeno u članku 20. obavijesti nositelja da je njegovo mišljenje pozitivno.

3. Veće izmjene tipa II smiju se provesti samo u sljedećim slučajevima:

(a) 30 dana nakon što nadležno tijelo referentne države članice obavijesti nositelja da je prihvatilo izmjenu u skladu s člankom 10., pod uvjetom da je dokumentacija potrebna za izmjenu odobrenja za stavljanje u promet dostavljena dotičnoj državi članici;

(b) nakon što Komisija izmijeni odluku o dodjeli odobrenja za stavljanje u promet u skladu s prihvaćenom izmjenom te o tome obavijesti nositelja;

(c) 30 dana nakon što referentno tijelo iz članka 20. obavijesti nositelja da je njegovo konačno mišljenje pozitivno, osim ako nije pokrenut postupak arbitraže u skladu s člankom 13. ili postupak upućivanja u skladu s člankom 35. Direktive 2001/82/EZ ili člankom 31. Direktive 2001/83/EZ.

4. Proširenje se smije provesti samo nakon što relevantno tijelo ili, u slučaju proširenja odobrenja izdanog po centraliziranom postupku, Komisija izmijeni odluku o dodjeli odobrenja za stavljanje u promet u skladu s odobrenim proširenjem te o tome obavijeste nositelja.

5. Hitne sigurnosne mjere ograničenja i izmjene koje se odnose na pitanja sigurnosti provode se u roku dogovorenog između nositelja i relevantnog tijela i, u slučaju odobrenja izdanog po centraliziranom postupku, Komisije.

Odstupajući od prvoga podstavka, hitne sigurnosne mjere ograničenja i izmjene koje se odnose na pitanja sigurnosti u odnosu na odobrenja za stavljanje u promet dodijeljena u skladu s poglavljem 4. Direktive 2001/82/EZ ili poglavljem 4. Direktive 2001/83/EZ, mogu se provoditi u roku dogovorenog između nositelja i nadležnog tijela referentne države članice uz savjetovanje s ostalim relevantnim tijelima.

POGLAVLJE V.

ZAVRŠNE ODREDBE

Članak 25.

Stalno praćenje

Kad to zatraži relevantno tijelo, nositelj dostavlja bez odgode sve informacije u vezi s provedbom određene izmjene.

Članak 26.

Preispitivanje

Najkasnije dvije godine od dana navedenoga u drugom podstavku članka 28., službe Komisije procjenjuju primjenu ove Uredbe kad je riječ o klasifikaciji izmjena odobrenja, s ciljem predlaganja bilo kakve izmjene potrebne za prilagodbu priloga I., II. i V. kako bi se uzeli u obzir znanstveni i tehnički napredak.

Članak 27.

Stavljanje izvan snage i prijelazne odredbe

1. Uredbe (EZ) br. 1084/2003 i (EZ) br. 1085/2003 ovime se stavljaju izvan snage.

Upućivanja na Uredbe stavljene izvan snage tumače se kao upućivanja na ovu Uredbu.

2. Odstupajući od stavka 1., Uredbe (EZ) br. 1084/2003 i 1085/2003 i dalje se primjenjuju na valjane obavijesti ili zahtjeve za izmjenama, koji su u postupku na dan naveden u drugom podstavku članka 28.

Članak 28.

Stupanje na snagu

Ova Uredba stupa na snagu dvadesetoga dana od dana objave u *Službenom listu Europske unije*.

Ona se primjenjuje od 1. siječnja 2010.

Odstupajući od drugog podstavka, preporuke o nepredviđenim izmjenama iz članka 5. smiju se zatražiti, dostaviti ili objavljivati od dana stupanja na snagu navedenog u prvom podstavku.

Ova je Uredba u cijelosti obvezujuća i izravno se primjenjuje u svim državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 24. studenoga 2008.

Za Komisiju
Günter VERHEUGEN
Potpredsjednik

PRILOG I.

Proširenja odobrenja za stavljanje u promet

1. Promjene djelatne tvari (djelatnih tvari):
 - (a) zamjena kemijske djelatne tvari drugom soli/kompleksom estera/derivatom, s istim terapijskim djelatnim komponentama, u slučaju kada svojstva učinkovitosti/neškodljivosti nisu znatno različita;
 - (b) zamjena različitim izomerom, različitom mješavinom izomera, odnosno mješavinom nekog izoliranog izomera (npr. zamjena jednog racemata jednim enantiomerom), u slučaju kada svojstva učinkovitosti/neškodljivosti nisu znatno različita;
 - (c) zamjena biološke djelatne tvari drugom, neznatno različite molekularne strukture, u slučaju kada svojstva učinkovitosti/neškodljivosti nisu znatno različita, uz iznimku:
 - promjene djelatne tvari sezonskog, predpandemijskog ili pandemijskog cjepiva protiv humane influence,
 - zamjene ili dodatak serotipa, soja, antigena ili kombinacije serotipova, sojeva ili antigena za veterinarsko cjepivo protiv influence ptica, slinavke i šapa ili bolesti plavog jezika,
 - zamjene soja za veterinarsko cjepivo protiv influence konja;
 - (d) modifikacije vektora koji se koristi za proizvodnju antigena ili početnog materijala, uključujući novu banku matičnih stanica iz drugog izvora, u slučaju kada svojstva učinkovitosti/neškodljivosti nisu znatno različita;
 - (e) novi ligand ili povezni mehanizam za radioaktivni medicinski proizvod, u slučaju kada svojstva učinkovitosti/neškodljivosti nisu znatno različita;
 - (f) promjena otapala ili odnosa biljne tvari u biljnom proizvodu, u slučaju kada svojstva učinkovitosti/neškodljivosti nisu znatno različita;
2. Promjene u jačini, farmaceutskom obliku ili načinu primjene:
 - (a) promjena bioraspoloživosti;
 - (b) promjena farmakokinetike, npr. promjena načina izlučivanja;
 - (c) promjena ili dodatak nove jačine/potencije;
 - (d) promjena ili dodatak novog farmaceutskog oblika;
 - (e) promjena ili dodatak novog načina primjene ⁽¹⁾.
3. Ostale promjene specifične za veterinarsko-medicinske proizvode koji se primjenjuju kod životinja za proizvodnju hrane: promjena ili dodatak ciljnih vrsta.

⁽¹⁾ Kod parenteralne primjene, mora se razlikovati intraarterijalni, intravenozni, intramuskularni, subkutani i ostali načini primjene. Primjena cjepiva u peradi, respiratornim, oralnim i okularnim (nebulizacija) načinom smatra se jednakovrijednim načinom.

PRILOG II.

Klasifikacija izmjena

1. U manje izmjene tipa IA svrstavaju se sljedeće izmjene:
 - (a) izmjene isključivo administrativne prirode koje se odnose na podatke o identitetu i kontaktu:
 - nositelja,
 - proizvođača ili dobavljača početnog materijala, reagensa, međuproizvoda, djelatne tvari koja se koristi u postupku proizvodnje ili gotovom proizvodu;
 - (b) izmjene koje se odnose na ukidanje neke proizvodne lokacije, uključujući onu za djelatnu tvar, međuproizvod ili gotov proizvod, lokacije za pakiranje, proizvođača odgovornog za izdavanje serija, lokacije na kojoj se obavlja kontrola serija;
 - (c) izmjene vezane uz manje izmjene odobrenog postupka fizičko-kemijskog ispitivanja, kad se dokaže da je ažurirani postupak najmanje jednakovrijedan prijašnjem postupku ispitivanja, a provedene su primjerene studije vrednovanja i rezultati su pokazali da je ažurirani postupak najmanje jednakovrijedan prijašnjem;
 - (d) izmjene vezane uz promjene u specifikaciji djelatne tvari ili pomoćne tvari radi usklađivanja s ažuriranjem odgovarajuće monografije Europske farmakopeje ili nacionalne farmakopeje države članice, kad se promjena provodi isključivo radi usklađivanja s farmakopejom, a specifikacije za svojstva specifična za proizvod su nepromijenjena;
 - (e) izmjene vezane uz promjene materijala za pakiranje koji ne dolaze u dodir s gotovim proizvodom i koji ne utječu na isporuku, korištenje, neškodljivost ili stabilnost lijeka;
 - (f) izmjene vezane uz sužavanje graničnih vrijednosti specifikacija, kad promjena nije posljedica obveze iz prethodnih procjena kod preispitivanja graničnih vrijednosti specifikacija i ne proizlazi iz neočekivanih događaja koji se javljaju tijekom proizvodnje.
2. Kao veće izmjene tipa II svrstavaju se sljedeće izmjene:
 - (a) izmjene vezane uz dodavanje nove terapijske indikacije ili modifikacija postojeće;
 - (b) izmjene vezane uz značajnije modifikacije sažetka opisa svojstava proizvoda pogotovo zbog nove kvalitete, predkliničkih ili kliničkih studija ili studije farmakovigilancije;
 - (c) izmjene vezane uz promjene izvan područja odobrenih specifikacija, graničnih vrijednosti ili kriterija prihvaćanja;
 - (d) izmjene vezane uz značajnije promjene u postupku proizvodnje, formulaciji, specifikacijama ili profilu nečistoća djelatne tvari ili gotovog lijeka što može imati znatan utjecaj na kvalitetu, neškodljivost ili učinkovitost lijeka;
 - (e) izmjene vezane uz modifikacije postupka proizvodnje ili lokacija djelatne tvari biološkog lijeka;
 - (f) izmjene koje se odnose na uvođenje novog „design space” ili proširenja nekog već odobrenog, kad je „design space” razvijen u skladu s mjerodavnim europskim i međunarodnim znanstvenim smjernicama;
 - (g) izmjene koje se odnose na promjenu ili dodavanje ciljnih vrsta životinja koje nisu namijenjene za proizvodnju hrane;

-
- (h) izmjene koje se odnose na zamjenu ili dodavanje serotipa, soja, antigena ili kombinacije serotipova, sojeva ili antigena za veterinarska cjepiva protiv influence ptica, slinavke i šapa ili bolesti plavog jezika;
 - (i) izmjene koje se odnose na zamjenu soja za veterinarsko cjepivo protiv influence konja;
 - (j) izmjene vezane uz promjene djelatne tvari sezonskog, predpandemijskog ili pandemijskog cjepiva protiv humane influence;
 - (k) izmjene vezane uz promjene karencije za veterinarsko-medicinski proizvod.
-

PRILOG III.

Slučajevi za grupiranje izmjena iz članka 7. stavka 2. točke (b)

1. Jedna od izmjena u skupini je proširenje odobrenja za stavljanje u promet.
 2. Jedna od izmjena u skupini je veća izmjena tipa II; sve druge izmjene u skupini su izmjene koje proizlaze iz te veće izmjene tipa II.
 3. Jedna od izmjena u skupini je manja izmjena tipa IB; sve druge izmjene u skupini su manje izmjene koje proizlaze iz te manje izmjene tipa IB.
 4. Sve izmjene u skupini odnose se isključivo na promjene administrativne prirode vezano uz sažetak opisa svojstava proizvoda, označavanje i listić ili umetak s uputom o lijeku.
 5. Sve izmjene u skupini su promjene osnovne dokumentacije djelatne tvari, osnovne dokumentacije antigena cjepiva ili osnovne dokumentacije plazme.
 6. Sve izmjene u skupini odnose se na projekt namijenjen za poboljšanje postupka proizvodnje i kvalitete dotičnog lijeka ili njegove djelatne tvari (djelatnih tvari).
 7. Sve izmjene u skupini su promjene koje utječu na kvalitetu pandemskog cjepiva protiv humane influence.
 8. Sve izmjene u skupini su promjene sustava farmakovigilancije navedenog u točkama (ja) i (n) članka 8. stavka 3. Direktive 2001/83/EZ ili točaka (k) i (o) članka 12. stavka 3. Direktive 2001/82/EZ.
 9. Sve izmjene u skupini proizlaze iz određenih hitnih sigurnosnih ograničenja i podnose se u skladu s člankom 22.
 10. Sve izmjene u skupini odnose se na primjenu označavanja određenih vrsta lijekova.
 11. Sve izmjene u skupini proizlaze iz procjene određenog periodičkog ažuriranog izvješća o neškodljivosti.
 12. Sve izmjene u skupini proizlaze iz redovite studije provedene nakon dodjele odobrenja pod nadzorom nositelja.
 13. Sve izmjene u skupini proizlaze iz specifične obveze koja se provodi u skladu s člankom 14. stavkom 7. Uredbe (EZ) br. 726/2004.
 14. Sve izmjene u skupini proizlaze iz specifičnoga postupka ili uvjeta koji se provode u skladu s člankom 14. stavkom 8. ili člankom 39. stavkom 7. Uredbe (EZ) br. 726/2004, člankom 22. Direktive 2001/83/EZ ili člankom 26. stavka 3. Direktive 2001/82/EZ.
-

PRILOG IV.

Dokumentacija koju treba dostaviti

1. Popis svih odobrenja za stavljanje u promet na koje utječe obavijest ili zahtjev.
2. Opis svih izmjena koje se podnose, uključujući:
 - (a) u slučaju manjih izmjena tipa IA, dan početka provedbe za svaku opisanu izmjenu;
 - (b) u slučaju manjih izmjena tipa IA za koje ne zahtijevaju neodgodivu obavijest, opis svih manjih izmjena tipa IA koje su poduzete u posljednjih 12 mjeseci u vezi s uvjetima dotičnog ili dotičnih odobrenja za stavljanje u promet, a o kojima još nije obaviješteno.
3. Sva potrebna dokumentacija navedena u smjernicama iz točke (b) članka 4. stavka 1.
4. Kad izmjena dovodi do ili je posljedica drugih izmjena uvjeta istog odobrenja za stavljanje u promet, opis odnosa između tih izmjena.
5. U slučaju izmjena odobrenja izdanog po centraliziranom postupku, odgovarajuća pristojba predviđena u Uredbi Vijeća (EZ) br. 297/95 ⁽¹⁾.
6. U slučaju izmjena odobrenja za stavljanje u promet koja su dodijelila nadležna tijela država članica:
 - (a) popis tih država članica uz navođenje referentne države članice, ako je to primjenljivo;
 - (b) odgovarajuće pristojbe predviđene u nacionalnim propisima koji se primjenjuju u dotičnim državama članicama.

⁽¹⁾ SL L 35, 15.2.1995., str. 1.

PRILOG V.

DIO 1.

Izmjene koje se odnose na promjenu ili dodavanje terapijskih indikacija.

DIO 2.

1. Izmjene koje se odnose na dodavanje ciljnih vrsta koje nisu namijenjene za proizvodnju hrane.
 2. Izmjene koje se odnose na zamjenu ili dodavanje serotipa, soja, antigena ili kombinacije serotipova, sojeva ili antigena za veterinarska cjepiva protiv influence ptica, slinavke i šapa ili bolesti plavoga jezika.
 3. Izmjene koje se odnose na zamjenu soja za veterinarsko cjepivo protiv influence konja.
-