

Comunicazione della Commissione — Orientamenti riguardo all'applicazione delle procedure di cui ai capi II, III e IV del regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione, concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari

(2009/C 323/04)

1. INTRODUZIONE

Il regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione, del 24 novembre 2008, concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari ⁽¹⁾, d'ora in poi «il regolamento variazioni», è stato pubblicato sulla Gazzetta ufficiale del 12 dicembre 2008. Il regolamento variazioni si propone di stabilire un quadro giuridico più semplice e dotato di maggiore chiarezza e flessibilità per la gestione delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali, garantendo nel contempo il medesimo livello di tutela della salute pubblica e della salute degli animali.

L'articolo 4, paragrafo 1, lettera b) del regolamento variazioni incarica la Commissione di elaborare orientamenti riguardo all'applicazione delle procedure di cui capi II, III e IV di tale regolamento, nonché alla documentazione da presentare conformemente a tali procedure.

I presenti orientamenti forniscono pertanto particolari sull'applicazione di tali procedure e comprendono i vari passi da compiere, dalla presentazione di una domanda concernente l'esame di variazioni dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio sino al risultato finale della procedura relativa ad una domanda, nonché i tempi e la procedura che le autorità competenti devono applicare per modificare, ove necessario in seguito ad una variazione approvata, i termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

I presenti orientamenti dovrebbero facilitare l'interpretazione e l'applicazione del regolamento variazioni. In caso di dubbio sulle norme applicabili, è opportuno fare riferimento alle appropriate disposizioni del regolamento variazioni.

Una serie di definizioni rilevanti ai fini dei presenti orientamenti sono fornite nella direttiva 2001/82/CE, nella direttiva 2001/83/CE, nel regolamento (CE) n. 726/2004, nonché nel regolamento variazioni. Inoltre, ai fini del presente documento i richiedenti che appartengono alla medesima società madre o gruppo di società o i richiedenti che hanno concluso accordi o che attuano pratiche concordate in materia d'immissione sul mercato del medicinale in questione dovranno essere considerati come un unico titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ⁽²⁾.

Il presente documento si applica alle variazioni elencate all'articolo 1, paragrafo 1, del regolamento variazioni. Quando viene fatto riferimento nel presente documento alla procedura

centralizzata, esso si applica alla gestione delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate conformemente al regolamento (CE) n. 726/2004; quando viene fatto riferimento alla procedura nazionale, esso si applica alla gestione delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate conformemente alla direttiva 87/22/CEE, agli articoli 32 e 33 della direttiva 2001/82/CE, agli articoli 28 e 29 della direttiva 2001/83/CE, nonché alle autorizzazioni rilasciate in seguito a un rinvio a norma degli articoli 36, 37 e 38 della direttiva 2001/82/CE o degli articoli 32, 33 e 34 della direttiva 2001/83/CE, che ha condotto a una completa armonizzazione. Le variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate in seguito a procedure puramente nazionali sono escluse dal campo di applicazione del presente documento di orientamento.

Il riferimento fatto nel presente documento di orientamento allo «Stato membro interessato» si deve intendere, conformemente all'articolo 2, paragrafo 6, del regolamento variazioni, come riferimento allo Stato membro la cui autorità competente ha rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio relativamente al medicinale in questione; il riferimento agli «Stati membri interessati» si deve intendere come riferimento a tutti gli Stati membri interessati eccettuato lo Stato membro di riferimento.

2. PROCEDURE DA SEGUIRE NELLA GESTIONE DELLE VARIAZIONI

La gestione delle variazioni comprende le seguenti categorie, definite all'articolo 2 del regolamento variazioni:

- variazioni minori di tipo IA,
- variazioni minori di tipo IB,
- variazioni maggiori di tipo II,
- estensioni,
- provvedimento restrittivo urgente per motivi di sicurezza.

Per ciascuna delle categorie sopra indicate, vengono forniti orientamenti relativi alla presentazione, al raggruppamento e alla gestione delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari elencate nell'articolo 1, paragrafo 1 del regolamento variazioni.

⁽¹⁾ GU L 334 del 12.12.2008, pag. 7.

⁽²⁾ GU C 229 del 22.7.1998, pag. 4.

Al fine di consentire una pianificazione ottimale, la disponibilità di risorse e l'identificazione di potenziali questioni procedurali (ad esempio la gestione di richieste che hanno elementi di sovrapposizione), i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono invitati a informare lo Stato membro di riferimento o l'Agenzia europea per i medicinali (di seguito «l'Agenzia») ⁽¹⁾ in merito alle future richieste di variazione da presentare entro i successivi 6-12 mesi. Si raccomanda in particolare che, con almeno due mesi di anticipo, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio informino lo Stato membro di riferimento o l'Agenzia in merito alla presentazione di variazioni raggruppate che non sono elencate nell'allegato III del regolamento variazioni, ed inoltre agli elementi che giustificano il raggruppamento.

Lo Stato membro di riferimento o l'Agenzia sono disponibili ad esaminare le domande che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio possono formulare a proposito di una particolare prossima richiesta di variazione. Ove opportuno, è possibile organizzare con lo Stato membro di riferimento o con l'Agenzia un colloquio che precede la presentazione, al fine di ottenere ulteriori pareri in materia regolamentare e procedurale riguardanti specificamente la prossima o le prossime richieste.

È opportuno rilevare che, nel caso in cui un gruppo di variazioni consista in vari tipi di variazioni, il gruppo deve essere presentato e sarà gestito conformemente al tipo di variazioni «più elevato» compreso nel gruppo. Ad esempio, un gruppo comprendente un'estensione e una variazione maggiore di tipo II sarà gestito come una richiesta di estensione; un gruppo comprendente variazioni minori di tipo IB e di tipo IA sarà gestito come una notifica di tipo IB.

Laddove viene fatto riferimento nel presente documento di orientamento alla presentazione di notifiche o richieste di variazioni, il numero di copie da presentare sarà reso pubblico per ciascun tipo di procedura dall'Agenzia per quanto riguarda la procedura centralizzata e dai gruppi di coordinamento stabiliti dall'articolo 31 della direttiva 2001/82/CE per i medicinali veterinari e dall'articolo 27 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali per uso umano (di seguito «il gruppo di coordinamento»), per quanto riguarda la procedura nazionale.

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono avvertiti che qualunque informazione relativa all'attuazione di una determinata variazione deve essere immediatamente fornita quando ciò sia richiesto dall'autorità competente.

2.1. Variazioni minori di tipo IA

Vengono qui forniti orientamenti sull'applicazione degli articoli 7, 8, 11, 14, 17, 23 e 24 del regolamento variazioni alle variazioni minori di tipo IA.

Il regolamento variazioni e gli «orientamenti della Commissione sui particolari relativi alle diverse categorie di variazioni» (d'ora in poi gli «orientamenti della Commissione sulla classificazione»)

⁽¹⁾ Il riferimento fatto in tale contesto allo «Stato membro di riferimento» riguarda i prodotti approvati mediante una procedura nazionale. Il riferimento fatto all'Agenzia si applica ai prodotti approvati mediante la procedura centralizzata.

comprendono un elenco di modifiche da considerare variazioni minori di tipo IA. Tali variazioni minori non richiedono alcuna approvazione preventiva, ma devono essere notificate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio entro 12 mesi dall'attuazione (procedura «Do and Tell»). Tuttavia, alcune variazioni minori di tipo IA richiedono l'immediata notifica dopo l'attuazione, al fine di garantire la supervisione continua del medicinale.

Gli orientamenti della Commissione sulla classificazione chiariscono le condizioni che devono essere riunite affinché una modifica segua la procedura di notifica di tipo IA, e specificano quali variazioni minori di tipo IA devono essere notificate immediatamente dopo l'attuazione.

2.1.1. Presentazione di notifiche di tipo IA

Entro 12 mesi o immediatamente dopo l'attuazione di una variazione minore di tipo IA, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare contemporaneamente a tutti gli Stati membri interessati o all'Agenzia una notifica. È possibile che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio inserisca una variazione minore di tipo IA che non è soggetta all'obbligo di notifica immediata nella presentazione di una variazione minore di tipo IA soggetta all'obbligo di notifica immediata, o nella presentazione di qualunque altra variazione. Devono essere rispettate le condizioni stabilite agli articoli 7, paragrafo 2, lettera a) e 7, paragrafo 2, lettera b) del regolamento variazioni.

Il termine di 12 mesi per la notifica di variazioni minori di tipo IA consente di presentare relazioni riguardanti tali variazioni, nelle quali il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta diverse variazioni minori di tipo IA che sono state attuate nei precedenti dodici mesi.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può raggruppare più variazioni minori di tipo IA in un'unica notifica, come stabilito all'articolo 7, paragrafo 2 del regolamento variazioni. A tal fine, il regolamento variazioni consente varie possibili soluzioni; il titolare può presentare un gruppo di variazioni minori di tipo IA riguardanti i termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio in un'unica notifica nel caso in cui esse siano notificate contemporaneamente alla stessa autorità competente. Il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio può inoltre raggruppare più variazioni minori di tipo IA riguardanti i termini di più autorizzazioni all'immissione in commercio in un'unica notifica purché tali variazioni siano le stesse per tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio e siano notificate contemporaneamente alla stessa autorità competente.

Laddove il sistema di relazioni annuali e il raggruppamento di variazioni minori di tipo IA sono combinati, può darsi il caso che la cosiddetta «relazione annuale» comprenda più notifiche: alcune riguardanti singole variazioni minori di tipo IA, altre riguardanti un gruppo di variazioni minori di tipo IA dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio e altre riguardanti un gruppo di variazioni minori di tipo IA dei termini di più autorizzazioni all'immissione in commercio, come previsto dall'articolo 7, paragrafo 2, lettera a) del regolamento variazioni.

Nel caso in cui non sussistano le condizioni per un raggruppamento, la relazione annuale comprenderà una notifica per ciascuna variazione presentata.

La notifica deve contenere gli elementi elencati nell'allegato IV del regolamento variazioni, presentati nel modo seguente conformemente alle pertinenti rubriche e numerazione della «Disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea», volume 2B, formato «avviso ai richiedenti» (d'ora in poi UE-DTC) o formato «avviso ai richiedenti», volume 6B (medicinali veterinari nei casi in cui non sia disponibile il formato UE-DTC):

- lettera d'accompagnamento,
- il formulario UE di richiesta di variazione riempito (pubblicato nell' «avviso ai richiedenti»), comprendente i particolari dell'autorizzazione o delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione, nonché una descrizione di tutte le variazioni presentate e della relativa data di attuazione. Se una variazione è conseguenza di un'altra variazione o è ad essa collegata, una descrizione del rapporto tra tali variazioni deve essere fornita nella pertinente sezione del formulario di richiesta,
- riferimento alla parte degli orientamenti di classificazione della Commissione, da cui risulti che tutte le condizioni e tutti i requisiti di documentazione sono rispettati, ovvero riferimento alla raccomandazione ex articolo 5 pubblicata, ove applicabile, utilizzata per la relativa richiesta,
- tutta la documentazione specificata negli orientamenti di classificazione della Commissione,
- nel caso in cui le variazioni riguardino il sommario delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura o il foglio illustrativo allegato alla confezione: il sommario delle caratteristiche del prodotto, l'etichetta o il foglio illustrativo modificato (d'ora in poi le «informazioni sul prodotto»), presentati in formato adeguato. Nei casi in cui la variazione di tipo IA riguardi la configurazione generale e la leggibilità dell'imballaggio esterno, del confezionamento primario o del foglio illustrativo, devono essere forniti facsimili o campioni conformemente al capitolo 7 del volume 2° o 6° dell' «avviso ai richiedenti», o secondo quanto discusso con lo Stato membro di riferimento o con l'Agenzia sulla base di una valutazione caso per caso.

Per le variazioni nella procedura nazionale, lo Stato membro di riferimento dovrebbe inoltre ricevere l'elenco delle date d'invio con indicazione del numero di procedura della variazione di tipo IA, le date nelle quali le richieste sono state inviate a ciascuno Stato membro interessato e la conferma del pagamento delle tasse relative, come richiesto dalle autorità nazionali competenti.

Per le variazioni nella procedura centralizzata, la tassa relativa alla variazione o alle variazioni minori di tipo IA, secondo quanto stabilito nel regolamento (CE) n. 297/95 del Consiglio, deve essere pagata conformemente alle procedure finanziarie dell'Agenzia.

Per le variazioni minori raggruppate di tipo IA concernenti più autorizzazioni all'immissione in commercio provenienti dallo

stesso titolare conformemente all'articolo 7 del regolamento variazioni, devono essere presentate una lettera comune di accompagnamento e un formulario unico di domanda, insieme a documenti giustificativi separati ed eventualmente informazioni modificate sul prodotto per ciascun medicinale interessato. Ciò consentirà alle autorità competenti di aggiornare il fascicolo di ciascuna autorizzazione all'immissione in commercio compresa nel gruppo con le relative informazioni modificate o nuove.

2.1.2. Riesame delle variazioni di tipo IA per la procedura nazionale

Lo Stato membro di riferimento effettua il riesame della notifica di tipo IA entro 30 giorni dal ricevimento.

Entro il trentesimo giorno, lo Stato membro di riferimento informa il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e gli Stati membri interessati sui risultati del riesame. Nel caso in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio richieda modifiche alla decisione che stabilisce tale autorizzazione, tutti gli Stati membri interessati aggiornano l'autorizzazione all'immissione in commercio entro due mesi a decorrere dal ricevimento dei risultati del riesame inviati dallo Stato membro di riferimento o entro sei mesi a decorrere dal ricevimento dei risultati del riesame inviati dallo Stato membro di riferimento per le variazioni minori di tipo IA che richiedono una notifica immediata.

Nel caso in cui una o più variazioni minori di tipo IA siano presentate come parte di una notifica, lo Stato membro di riferimento informa il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in merito a quale variazione o quali variazioni sono state accettate o respinte in seguito al riesame. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio cessa immediatamente di applicare la variazione o le variazioni respinte. Anche se, nel caso di variazioni minori di tipo IA, la mancata comunicazione di tutta la documentazione richiesta per la domanda non comporta necessariamente il rigetto immediato della modifica se il richiedente trasmette i documenti mancanti su richiesta dell'autorità competente, è opportuno sottolineare che una variazione minore di tipo IA può essere respinta in talune circostanze, con la conseguenza che il richiedente deve cessare di applicare qualunque variazione già attuata.

2.1.3. Riesame delle variazioni di tipo IA per la procedura centralizzata

L'Agenzia procede al riesame della notifica di tipo IA entro 30 giorni dal ricevimento, senza coinvolgimento del relatore per il prodotto interessato designato dal Comitato per i medicinali per uso umano o dal Comitato per i medicinali veterinari. Una copia della notifica di tipo IA è tuttavia inviata per informazione dall'Agenzia al relatore.

Entro il trentesimo giorno, l'Agenzia informa il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e la Commissione in merito al risultato del riesame, indicando se la decisione della Commissione che concede l'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere modificata. In questo caso, la Commissione aggiorna l'autorizzazione all'immissione in commercio entro due mesi o entro sei mesi per le variazioni minori di tipo IA che richiedono una notifica immediata.

Nel caso in cui più variazioni minori di tipo IA siano presentate come parte di una notifica, l'Agenzia informa in modo chiaro il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e la Commissione in merito a quale variazione o quali variazioni sono state accettate o respinte in seguito al riesame. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio cessa immediatamente di applicare la variazione o le variazioni respinte. Anche se, nel caso di variazioni minori di tipo IA, la mancata comunicazione di tutta la documentazione richiesta per la domanda non comporta necessariamente il rigetto immediato della modifica se il richiedente trasmette i documenti mancanti su richiesta dell'autorità competente, è opportuno sottolineare che una variazione minore di tipo IA può essere respinta in talune circostanze, con la conseguenza che il richiedente deve cessare di applicare qualunque variazione già attuata.

Nel caso in cui sia stato approvato un gruppo di variazioni minori di tipo IA dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio, la Commissione aggiorna tale autorizzazione con un'unica decisione comprendente tutte le variazioni minori di tipo IA approvate.

Nel caso in cui sia stato approvato un gruppo di variazioni minori di tipo IA dei termini di più autorizzazione all'immissione in commercio, la Commissione aggiorna tale autorizzazione con una decisione per ciascuna autorizzazione all'immissione in commercio interessata.

2.2. Variazioni minori di tipo IB

Vengono qui forniti orientamenti sull'applicazione degli articoli 7, 9, 11, 15, 17, 23 e 24 del regolamento variazioni alle variazioni minori di tipo IB.

Il regolamento variazioni e gli orientamenti di classificazione della Commissione stabiliscono quali modifiche devono essere considerate come variazioni minori di tipo IB. Tali variazioni minori devono essere notificate prima dell'attuazione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve aspettare trenta giorni prima di attuare la modifica al fine di assicurarsi che la notifica sia ritenuta accettabile dalle autorità competenti (procedura «Tell, Wait and Do»).

2.2.1. Presentazione di notifiche di tipo IB

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare contemporaneamente a tutti gli Stati membri interessati, o all'Agenzia, una notifica relativa alle variazioni minori di tipo IB.

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio possono raggruppare per la stessa autorizzazione all'immissione in commercio in un'unica notifica la domanda di più variazioni minori di tipo IB o la domanda di una variazione minore di tipo IB con altre variazioni minori, purché ciò corrisponda a uno dei casi elencati nell'allegato III del regolamento variazioni o nel caso in cui ciò sia stato previamente concordato con lo Stato membro di riferimento o con l'Agenzia.

Nel caso in cui la stessa variazione minore di tipo IB o lo stesso gruppo di variazioni minori, secondo quanto sopra indicato, riguardino più autorizzazioni all'immissione in commercio appartenenti allo stesso titolare, quest'ultimo può scegliere di pre-

sentare tali variazioni come una domanda di «condivisione del lavoro» (si veda la sezione 3 sulla «condivisione del lavoro»).

La notifica deve contenere gli elementi elencati nell'allegato IV del regolamento variazioni, presentati come segue conformemente alle rubriche pertinenti e alla numerazione del formato UE-DTC o al formato «avviso ai richiedenti», volume 6B (medicinali veterinari quando il formato UE-DTC non è disponibile):

- lettera d'accompagnamento,
- il formulario UE di richiesta di variazioni riempito (pubblicato nell'«avviso ai richiedenti»), comprendente particolari sull'autorizzazione o sulle autorizzazioni alla commercializzazione in questione. Nel caso in cui una variazione sia conseguenza di un'altra variazione o sia ad essa collegata, deve essere fornita una descrizione del rapporto tra tali variazioni nella sezione relativa del modulo di richiesta. Nel caso in cui una variazione sia considerata non classificata, deve essere inserita una giustificazione particolareggiata della sua presentazione come notifica di tipo IB,
- riferimento alla parte degli orientamenti di classificazione delle Commissioni o riferimento eventuale alla raccomandazione pubblicata ex articolo 5, utilizzata per la relativa richiesta,
- la documentazione pertinente a sostegno della variazione proposta, comprendente la documentazione eventualmente specificata negli orientamenti di classificazione della Commissione,
- per le variazioni richieste dalle autorità competenti derivanti da nuovi dati presentati — ad esempio in seguito a condizioni successive all'autorizzazione o nel quadro degli obblighi di farmacovigilanza — una copia della richiesta deve essere allegata alla lettera di accompagnamento,
- nel caso in cui le variazioni riguardino il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura o il foglio illustrativo: il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura o il foglio illustrativo rivisti (d'ora in poi «le informazioni sul prodotto»), presentati in formato adeguato. Nei casi in cui la variazione di tipo IB riguardi la configurazione generale e la leggibilità dell'imballaggio esterno, del confezionamento primario o del foglio illustrativo, devono essere forniti facsimili o campioni conformemente al capitolo 7 del volume 2° o 6° dell'«avviso ai richiedenti», o secondo quanto discusso con lo Stato membro di riferimento o con l'Agenzia sulla base di una valutazione caso per caso.

Per le variazioni nella procedura nazionale, lo Stato membro di riferimento dovrebbe inoltre ricevere l'elenco delle date d'invio con indicazione del numero di procedura della variazione di tipo IB, le date nelle quali le richieste sono state inviate a ciascuno Stato membro interessato e la conferma del pagamento delle tasse relative, come richiesto dalle autorità nazionali competenti.

Per le variazioni nella procedura centralizzata, la tassa relativa alla variazione o alle variazioni minori di tipo IB, secondo quanto stabilito nel regolamento (CE) n. 297/95 del Consiglio, deve essere pagata conformemente alle procedure finanziarie dell'Agenzia.

2.2.2. Riesame delle variazioni di tipo IB per la procedura nazionale

Dopo essere stata ricevuta, la notifica di tipo IB è gestita come segue:

Lo Stato membro di riferimento controlla entro sette giorni di calendario se la modifica proposta può essere considerata una variazione minore di tipo IB e se la notifica è corretta e completa («convalida») prima dell'inizio della procedura di valutazione.

Quando la proposta di variazione non è considerata una variazione minore di tipo IB secondo gli orientamenti di classificazione della Commissione o non è stata classificata come variazione minore di tipo IB in una raccomandazione ai sensi dell'articolo 5 del regolamento variazioni, e lo Stato membro di riferimento ritiene che essa possa avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del medicinale, lo Stato membro di riferimento informa immediatamente gli Stati membri interessati e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Se gli Stati membri interessati non esprimono il proprio disaccordo entro sette giorni di calendario, viene richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di rivedere ed integrare la sua domanda di variazione in modo tale che siano rispettati i requisiti di una variazione maggiore di tipo II. Dopo che sia stata ricevuta una domanda di variazione valida modificata, viene avviata una procedura di valutazione di tipo II (si veda la sezione 2.3.2).

Se gli Stati membri interessati non concordano con lo Stato membro di riferimento, quest'ultimo adotta la decisione finale in merito alla classificazione della variazione proposta tenendo conto dei commenti ricevuti.

Se lo Stato membro di riferimento ritiene che la variazione proposta possa essere considerata una variazione minore di tipo IB, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è informato del risultato della valutazione e della data di avvio della procedura.

Entro 30 giorni dall'avviso di ricevimento di una notifica valida, lo Stato membro di riferimento notifica al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio il risultato della procedura. Se lo Stato membro di riferimento non ha inviato al titolare il suo parere sulla notifica entro 30 giorni dall'avviso di ricevuta di una notifica valida, tale notifica è considerata accettabile.

In caso di risultato sfavorevole, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può modificare la notifica entro 30 giorni al fine di tenere debito conto dei motivi di non accettazione della variazione. Se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non modifica la notifica entro 30 giorni come richiesto, la variazione è considerata respinta da tutti gli Stati membri interessati.

Entro 30 giorni dal ricevimento della notifica modificata, lo Stato membro di riferimento informa il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio della sua accettazione o rifiuto definitivi (indicando i motivi dell'eventuale risultato sfa-

vorevole) della variazione o delle variazioni. Gli Stati membri interessati sono informati di conseguenza.

Se un gruppo di variazioni minori è stato presentato come parte di una notifica, lo Stato membro di riferimento informa il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e gli Stati membri interessati su quale variazione o a quali variazioni sono state accettate o respinte in seguito al riesame.

Ove necessario, le autorità competenti aggiornano l'autorizzazione all'immissione in commercio entro sei mesi dalla chiusura della procedura da parte dello Stato membro di riferimento. Le variazioni minori accettate di tipo IB possono tuttavia essere attuate senza aspettare l'aggiornamento dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

2.2.3. Riesame delle variazioni di tipo IB per la procedura centralizzata

Dopo aver ricevuto una notifica di tipo IB, l'Agenzia gestisce la notifica come segue:

L'Agenzia controlla entro sette giorni di calendario se la modifica proposta può essere considerata una variazione minore di tipo IB e se la notifica è corretta e completa («convalida») prima dell'avvio della procedura di valutazione.

Nel caso in cui la variazione proposta non sia considerata una variazione minore di tipo IB secondo gli orientamenti di classificazione della Commissione o non sia stata classificata come variazione minore di tipo IB in una raccomandazione ai sensi dell'articolo 5 del regolamento variazioni, e l'Agenzia ritenga che possa avere un impatto significativo sulla qualità, la sicurezza o l'efficacia del medicinale, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ne viene informato e gli viene richiesto di rivedere e integrare la sua domanda di variazione in modo tale che siano rispettati i requisiti di una variazione maggiore di tipo II. Dopo aver ricevuto la domanda di variazione valida modificata, viene iniziata una procedura di valutazione di tipo II (si veda la sezione 2.3.4).

Nel caso in cui l'Agenzia ritenga che la variazione proposta può essere considerata una variazione minore di tipo IB, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio viene informato del risultato della valutazione e della data di avvio della procedura.

Il relatore viene coinvolto nel riesame della notifica di tipo IB.

Entro 30 giorni dall'avviso di ricevimento di una notifica valida, l'Agenzia notifica a sua volta al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e alla Commissione l'esito della procedura. Se l'Agenzia non ha inviato al titolare il parere sulla notifica entro 30 giorni dall'avviso di ricevimento di una notifica valida, la notifica è considerata accettabile.

In caso di esito sfavorevole, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può modificare la notifica entro 30 giorni al fine di tenere debito conto dei motivi di non accettazione della variazione. Se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non modifica la notifica entro 30 giorni come richiesto, la notifica viene respinta.

Entro 30 giorni dal ricevimento della notifica modificata, l'Agenzia informa il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e la Commissione sull'accettazione o sul rifiuto della variazione o delle variazioni (indicando le motivazioni dell'eventuale esito sfavorevole) e se la decisione della Commissione che concede l'autorizzazione d'immissione al commercio richiede eventuali modifiche.

Nel caso in cui un gruppo di variazioni minori venga presentato come parte di una notifica, l'Agenzia informa in modo chiaro il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio su quale variazione o quali variazioni sono state accettate o rifiutate in conseguenza del riesame.

Ove necessario, la Commissione aggiorna l'autorizzazione all'immissione in commercio entro sei mesi dal ricevimento della notifica dell'Agenzia. La variazione o le variazioni minori di tipo IB accettate possono tuttavia essere attuate senza che sia necessario attendere l'aggiornamento semestrale dell'autorizzazione all'immissione in commercio e la modifica o le modifiche concordate devono essere inserite negli allegati di eventuali successive procedure regolamentari.

Se un gruppo di variazioni minori dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio presentato come parte di una modifica è stato approvato, la Commissione aggiorna l'autorizzazione all'immissione in commercio mediante una decisione unica comprendente tutte le variazioni minori approvate.

2.3. Variazioni maggiori di tipo II

Vengono qui forniti orientamenti sull'applicazione degli articoli 7, 10, 11, 13, 16, 17, 23 e 24 del regolamento variazioni alle variazioni maggiori di tipo II.

Il regolamento variazioni e gli orientamenti di classificazione della Commissione stabiliscono quali modifiche devono essere considerate variazioni maggiori di tipo II. Tali variazioni maggiori richiedono un'approvazione preventiva prima dell'attuazione (procedura di «autorizzazione preventiva»).

2.3.1. Presentazione delle domande di tipo II

Nei casi in cui viene effettuata una variazione maggiore di tipo II, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare una domanda contemporaneamente a tutti gli Stati membri interessati o all'Agenzia.

I titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio possono raggruppare per la stessa autorizzazione all'immissione in commercio in un'unica domanda la presentazione di diverse variazioni maggiori di tipo II o la presentazione di una o più variazioni maggiori di tipo II con altre variazioni minori, a condizione che ciò corrisponda a uno dei casi elencati nell'allegato III del regolamento variazioni o quando ciò sia stato concordato con lo Stato membro di riferimento o con l'Agenzia.

Nei casi in cui la stessa variazione maggiore di tipo II o lo stesso gruppo di variazioni, secondo quanto sopra indicato, riguardano diverse autorizzazioni all'immissione in commercio appartenenti allo stesso titolare, quest'ultimo può scegliere di presentare tali variazioni come una richiesta di «condivisione del lavoro» (si veda la sezione 3 sulla «condivisione del lavoro»).

La domanda deve comprendere gli elementi elencati nell'allegato IV del regolamento, presentati come segue conformemente alle categorie appropriate e alla numerazione del formato UE-DTC o del formato «avviso ai richiedenti», volume 6B (medicinali veterinari se il formato UE-DTC non è disponibile):

- lettera di accompagnamento,
- formulario di domanda di variazioni UE riempito (pubblicato nell'«avviso ai richiedenti»), comprendente i particolari dell'autorizzazione o delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione. Nei casi in cui una variazione è conseguenza di un'altra variazione o è ad essa correlata, deve essere fornita una descrizione del rapporto tra tali variazioni nella relativa sezione del formulario di domanda,
- eventuale riferimento alla parte degli orientamenti di classificazione della Commissione o alla raccomandazione pubblicata ex articolo 5 utilizzata per la relativa domanda,
- dati su cui si basano le variazioni proposte,
- aggiornamento o aggiunte ai sommari sulle qualità, alle rassegne non cliniche/cliniche (o alle relazioni di esperti per i medicinali veterinari), ove opportuno. Nei casi in cui sono presentate relazioni anche su un solo studio non clinico o clinico, i relativi riassunti devono essere inseriti nel modulo 2,
- per le variazioni richieste dall'autorità competente in seguito alla presentazione di nuovi dati, ad esempio in seguito a nuove condizioni post autorizzazione o nel quadro di obblighi di farmacovigilanza, una copia della richiesta deve essere allegata alla lettera di accompagnamento,
- nel caso in cui la variazione riguardi il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura o il foglio illustrativo: l'informazione sul prodotto modificata, presentata nel formato appropriato. Nel caso in cui la variazione di tipo II riguardi la configurazione generale e la leggibilità dell'imballaggio esterno e del confezionamento primario o il foglio illustrativo, devono essere forniti facsimili o campioni conformemente al capitolo 7 del volume 2A o 6A dell'«avviso ai richiedenti» o conformemente a quanto discusso con lo Stato membro di riferimento o con l'Agenzia sulla base di decisioni adottate caso per caso.

Per le variazioni nella procedura nazionale, lo Stato membro di riferimento deve ricevere inoltre l'elenco delle date d'invio da cui risulti il numero della procedura di variazione di tipo II, le date alle quali le domande sono state inviate a ciascuno Stato membro interessato e la conferma che le tasse relative sono state pagate secondo quanto richiesto dalle autorità nazionali competenti.

Per le variazioni nella procedura centralizzata, le relative tasse per la variazione o le variazioni di tipo II, secondo quanto stabilito dal regolamento (CE) n. 297/95 del Consiglio, devono essere pagate conformemente alle procedure finanziarie dell'Agenzia.

2.3.2. Valutazione delle variazioni di tipo II per la procedura nazionale

Dopo aver ricevuto una domanda di tipo II, lo Stato membro di riferimento la gestisce come segue:

Se la domanda è stata presentata contemporaneamente da tutti gli Stati membri interessati e contiene gli elementi elencati al punto 2.3.1, lo Stato membro di riferimento accusa ricevuta di una domanda valida di variazione maggiore di tipo II. La procedura inizia a decorrere dalla data dell'avviso di ricevuta di una domanda valida da parte dello Stato membro di riferimento. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e gli Stati membri interessati sono informati del calendario delle varie fasi all'inizio della procedura.

Come regola generale, per le variazioni maggiori di tipo II, il periodo di valutazione è di 60 giorni. Tale periodo può essere ridotto dallo Stato membro di riferimento considerando l'urgenza della materia, in particolare per quanto riguarda le misure di sicurezza, o può essere prorogato dallo Stato membro di riferimento a 90 giorni per le variazioni riguardanti le modifiche o le aggiunte alle indicazioni terapeutiche. Per le variazioni dei medicinali veterinari di cui alla parte 2 dell'allegato V del regolamento variazioni il periodo di valutazione è di 90 giorni.

Lo Stato membro di riferimento prepara un progetto di relazione di valutazione conformemente al calendario di valutazione comunicato e lo invia agli Stati membri interessati per commento, nonché al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per informazione. Gli Stati membri interessati inviano allo Stato membro di riferimento i loro commenti sul progetto di valutazione entro un termine stabilito nel calendario di valutazione.

Durante tale periodo, lo Stato membro di riferimento può richiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di fornire ulteriori informazioni.

La procedura viene sospesa sino al ricevimento delle informazioni supplementari. Come regola generale, la sospensione ha una durata di un mese. Per le sospensioni di durata maggiore, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inviare una richiesta motivata allo Stato membro di riferimento per accordo.

La valutazione delle risposte può avvenire entro un termine di 30 o 60 giorni a seconda della complessità e della quantità di dati richiesti al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

La richiesta di informazioni supplementari deve essere inviata al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio insieme ad un calendario da cui risulti la data entro la quale il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati richiesti e, ove opportuno, la proroga del periodo di valutazione.

Dopo aver ricevuto la risposta del richiedente, lo Stato membro di riferimento prepara un progetto di relazione valutativa conformemente al calendario comunicato e la invia agli Stati membri interessati per commento, nonché al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per informazione. Gli Stati

membri interessati inviano i loro commenti sul progetto di relazione valutativa entro i termini stabiliti nel calendario.

2.3.3. Risultati della valutazione sulle variazioni di tipo II per la procedura nazionale

Entro la fine del periodo di valutazione comunicato, lo Stato membro di riferimento redige la relazione valutativa insieme alla sua decisione sull'applicazione e le invia allo Stato membro interessato.

Entro 30 giorni dal ricevimento della relazione valutativa e della decisione, gli Stati membri interessati riconoscono la decisione e ne informano lo Stato membro di riferimento.

Nel caso in cui uno degli Stati membri interessati identifichi, entro 30 giorni dal ricevimento della relazione valutativa e della decisione, un rischio potenziale grave per la salute pubblica, ovvero, nel caso dei medicinali veterinari, un rischio potenziale grave per la salute umana o animale o per l'ambiente, che impedisce il riconoscimento della decisione, tale Stato membro informa lo Stato membro di riferimento e fornisce una motivazione particolareggiata della sua posizione.

Lo Stato membro di riferimento trasmette la domanda ai gruppi di coordinamento per l'applicazione dell'articolo 33, paragrafi 3, 4 e 5, della direttiva 2001/82/CE o dell'articolo 29, paragrafi 3, 4 e 5 della direttiva 2001/83/CE alle questioni oggetto di disaccordo e ne informa il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e gli Stati membri interessati.

Nel caso in cui una domanda raggruppata di variazioni sia trasmessa al gruppo di coordinamento, l'intera domanda raggruppata viene sospesa sino all'adozione della decisione, a meno che non sia deciso diversamente dallo Stato membro di riferimento. Tuttavia, solo la variazione o le variazioni in questione sono discusse dal gruppo di coordinamento ed eventualmente dal Comitato per i medicinali per uso umano o dal Comitato per i medicinali veterinari, non il gruppo nel suo insieme.

È opportuno rilevare, per quanto riguarda la procedura iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio, che un rinvio al gruppo di coordinamento da parte del richiedente non è previsto nel regolamento variazioni.

Lo Stato membro di riferimento informa gli Stati membri interessati e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in merito all'approvazione o al rifiuto (comprese le motivazioni di un esito sfavorevole) della variazione o delle variazioni. Nel caso in cui diverse variazioni di tipo II, o un gruppo comprendente una o più variazioni di tipo II e altre variazioni minori, sia stato presentato con un'unica domanda, lo Stato membro di riferimento informa il richiedente e gli Stati membri interessati su quale variazione o variazioni sono state accettate o rifiutate. Il richiedente può ritirare singole variazioni dalla domanda raggruppata durante la procedura.

Dopo che è stata comunicata una decisione positiva riguardante variazioni con modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto, all'etichettatura o al foglio illustrativo, il richiedente deve presentare entro sette giorni le traduzioni dei testi delle informazioni sul prodotto a tutti gli Stati membri interessati.

Dopo l'approvazione della variazione o delle variazioni, le autorità competenti degli Stati membri interessati modificano, ove necessario, l'autorizzazione all'immissione in commercio per tenere conto della variazione o delle variazioni entro due mesi o entro 30 giorni quando la variazione porta ad una proroga di sei mesi del certificato complementare di protezione di cui all'articolo 13, paragrafi 1 e 2 del regolamento (CEE) n. 1768/92 del Consiglio, conformemente all'articolo 36 del regolamento (CE) n. 1901/2006.

La variazione o le variazioni maggiori accettate di tipo II possono essere attuate 30 giorni dopo che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato informato in merito all'accettazione della variazione o delle variazioni da parte dello Stato membro di riferimento, a condizione che i documenti necessari per modificare l'autorizzazione dell'immissione in commercio siano stati presentati allo Stato membro interessato.

Le variazioni riguardanti questioni di sicurezza devono essere attuate entro un termine concordato tra lo Stato membro di riferimento e il titolare.

2.3.4. Valutazione delle variazioni di tipo II per la procedura centralizzata

Dopo aver ricevuto una domanda di tipo II, l'Agenzia la gestisce come segue:

Se la domanda presentata all'Agenzia contiene gli elementi elencati al punto 2.3.1, l'Agenzia accusa ricevuta di una domanda valida di variazioni maggiori di tipo II. L'Agenzia avvia la procedura a decorrere dalla data in cui accusa ricevimento di una domanda valida. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio viene informato del calendario adottato all'inizio della procedura.

Come regola generale, per le variazioni maggiori di tipo II, il calendario di valutazione ha una durata di 60 giorni. Tale periodo può essere ridotto dall'Agenzia considerando l'urgenza della materia, in particolare per questioni di sicurezza, o può essere prorogato dall'Agenzia a 90 giorni per le variazioni concernenti modifiche o aggiunte alle indicazioni terapeutiche. Per le variazioni riguardanti i medicinali veterinari di cui alla parte 2 dell'allegato V del regolamento variazioni, il calendario ha una durata di 90 giorni.

Nell'ambito del periodo di valutazione, il Comitato per i medicinali per uso umano o il Comitato per i medicinali veterinari possono richiedere informazioni supplementari e adottare un calendario da cui risulti la data entro la quale il titolare dell'autorizzazione all'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati richiesti e, ove opportuno, prorogare il periodo di valutazione.

Tale procedura viene sospesa sino al ricevimento delle informazioni supplementari. Come regola generale, la sospensione può durare sino a un mese. Per le sospensioni di durata superiore a un mese il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inviare una richiesta giustificata all'Agenzia per accordo da parte del comitato corrispondente.

Per eventuali ulteriori richieste di informazioni supplementari, si applica in generale una sospensione procedurale aggiuntiva sino a un massimo di un mese. Tale sospensione può arrivare a un massimo di due mesi previa adeguata giustificazione.

Per la valutazione delle risposte il comitato dispone di un termine massimo di 30 o 60 giorni a seconda della complessità e della quantità di dati da richiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

La richiesta di informazioni supplementari o la richiesta successiva devono essere inviate al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio insieme al calendario da cui risulta la data entro la quale quest'ultimo deve presentare i dati richiesti e, ove opportuno, la proroga del periodo di valutazione.

Ove opportuno e su richiesta del Comitato o del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, può essere organizzata una audizione dinanzi al Comitato per i medicinali per uso umano o al Comitato per i medicinali veterinari.

2.3.5. Risultati della valutazione delle variazioni di tipo II nella procedura centralizzata

Dopo l'adozione di un parere del Comitato per i medicinali per uso umano e del Comitato per i medicinali veterinari, l'Agenzia informa il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e la Commissione entro 15 giorni se il parere è stato favorevole o sfavorevole (con le eventuali motivazioni di un esito sfavorevole), ed inoltre se la decisione della Commissione che concede l'autorizzazione all'immissione in commercio richiede modifiche. Nei casi in cui diverse variazioni di tipo II, o un gruppo comprendente una o più variazioni di tipo II e altre variazioni minori è stato presentato nell'ambito di un'unica domanda, l'Agenzia esprime un parere che riflette l'esito della procedura. Tale parere elenca inoltre le eventuali variazioni che non sono considerate accettabili. Nel corso della procedura, il richiedente può ritirare singole variazioni dalla domanda raggruppata.

La procedura di riesame prevista agli articoli 9, paragrafo 2 e 34, paragrafo 2 del regolamento (CE) n. 726/2004 si applica anche ai pareri adottati per le domande di variazioni maggiori di tipo II.

Dopo aver ricevuto il parere definitivo, la Commissione, ove necessario, modifica l'autorizzazione d'immissione in commercio tenendo conto della variazione o delle variazioni entro due mesi o entro 30 giorni quando la variazione genera una proroga di sei mesi del certificato complementare di protezione.

Nei casi in cui è stato approvato un gruppo di variazioni dei termini di un'autorizzazione d'immissione in commercio presentato come parte di un'unica notifica, la Commissione aggiorna l'autorizzazione all'immissione in commercio con un'unica decisione comprendente tutte le variazioni approvate.

Le variazioni maggiori di tipo II approvate possono essere attuate solo dopo che la Commissione ha modificato la decisione che concede l'autorizzazione d'immissione in commercio e ne ha inviato notifica al titolare. Se non sono necessarie modifiche della decisione che concede l'autorizzazione all'immissione in commercio in seguito all'approvazione di una variazione maggiore di tipo II, la variazione approvata può essere attuata solo dopo che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ne è stato informato dalla Commissione.

Le variazioni riguardanti questioni di sicurezza devono essere attuate entro il calendario concordato tra la Commissione e il titolare.

2.4. Estensioni

L'allegato I del regolamento variazioni comprende un elenco di modifiche da considerare come estensioni. Come stabilito all'articolo 19 del regolamento variazioni, tali domande sono valutate conformemente alla stessa procedura applicata alla relativa autorizzazione all'immissione in commercio iniziale. Tale estensione è concessa tramite una nuova autorizzazione all'immissione in commercio o è inclusa nell'autorizzazione all'immissione in commercio esistente.

2.4.1. Presentazione delle domande di estensione

Le domande di estensione devono essere presentate a tutti gli Stati membri interessati o all'Agenzia.

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio possono scegliere di raggruppare la domanda di una o più estensioni insieme a una o più altre variazioni per lo stesso prodotto in un'unica domanda, a condizione che ciò corrisponda ad uno dei casi elencati nell'allegato III del regolamento variazioni o quando ciò sia stato concordato con lo Stato membro di riferimento o con l'Agenzia. Il regolamento variazioni non prevede tuttavia procedure di condivisione del lavoro per le domande di estensione.

La domanda deve essere presentata nel modo seguente, in conformità con le rubriche adeguate e la numerazione del formato UE-DTC o al formato stabilito nell'«avviso ai richiedenti», volume 6B (medicinali veterinari, ove non sia disponibile il formato UE-DTC):

- lettera di accompagnamento,
- formulario di domanda di variazioni UE riempito (pubblicato nell'«avviso ai richiedenti»),
- dati su cui si basa la proposta di estensione. Alcuni orientamenti sugli studi aggiuntivi pertinenti richiesti per le domande di estensione sono disponibili nell'appendice IV al capitolo 1 del volume 2A o 6A dell'«avviso ai richiedenti»,
- deve essere fornito un modulo 1 completo (parte 1 per i medicinali veterinari), in cui si giustifica la mancanza di dati o documenti compresi nella sezione o nelle sezioni pertinenti del modulo 1 o della parte 1,
- aggiornamento o aggiunte ai sommari sulla qualità, alle rassegne non cliniche/cliniche (o alle relazioni di esperti per i medicinali veterinari), ove opportuno. Nel caso in cui siano presentate relazioni anche su un solo studio non clinico o clinico, i relativi riassunti devono essere inseriti nel modulo 2,
- nel caso in cui l'estensione riguardi il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura o il foglio illustrativo: l'informazione sul prodotto modificata, presentata nel formato appropriato.

Per le domande di estensione nella procedura nazionale, lo Stato membro di riferimento deve ricevere inoltre l'elenco delle date d'invio da cui risulti il numero della procedura, le date alle quali le domande sono state inviate a ciascuno Stato membro interessato e la conferma che le tasse relative sono state pagate secondo quanto richiesto dalle autorità nazionali competenti.

Per le estensioni nella procedura centralizzata, le relative tasse per l'estensione o le estensioni, secondo quanto stabilito dal regolamento (CE) n. 297/95 del Consiglio, devono essere pagate conformemente alle procedure finanziarie dell'Agenzia.

2.4.2. Valutazione delle estensioni per la procedura nazionale

Dopo essere stata ricevuta, la domanda di estensione viene gestita come una domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio conformemente alla direttiva 2001/82/CE o la direttiva 2001/83/CE e al capitolo 2 dell'«avviso ai richiedenti» — volume 2A o 6A.

2.4.3. Valutazione dell'estensione per la procedura centralizzata

Dopo aver ricevuto una domanda di estensione, l'Agenzia la gestisce come una domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio in conformità con il regolamento (CE) n. 726/2004.

2.5. Vaccini antinfluenzali per uso umano

Vengono qui forniti orientamenti sull'applicazione degli articoli da 12 a 18 del regolamento variazioni relative all'aggiornamento annuale delle domande relative ai vaccini antinfluenzali per uso umano.

Considerando le specificità inerenti alla produzione di vaccini antinfluenzali per uso umano, una speciale procedura di variazione «accelerata» è applicabile per le modifiche annuali della sostanza attiva volta all'aggiornamento annuale del vaccino antinfluenzale per uso umano, al fine di conformarsi alla raccomandazione UE per la composizione del vaccino contro i ceppi virali di influenza umana per la prossima stagione.

Le eventuali variazioni ai vaccini antinfluenzali per uso umano diverse dall'introduzione dell'aggiornamento annuale seguono le procedure di variazione previste nelle altre sezioni del presente documento di orientamento. È tuttavia possibile gestire tali variazioni nell'ambito di una speciale procedura d'urgenza, ove necessario, in una situazione pandemica secondo quanto stabilito all'articolo 21 del regolamento variazioni.

La procedura «accelerata» consiste in due fasi. La prima parte riguarda la valutazione degli elementi amministrativi e relativi ai dati sulla qualità elencati nell'allegato IV (riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo, oltre alla documentazione chimica, farmaceutica e biologica). La seconda parte riguarda la valutazione dei dati clinici e dei dati riguardanti la stabilità del medicinale.

Si raccomanda ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di discutere preventivamente con lo Stato membro di riferimento e con l'Agenzia le presentazioni annuali di aggiornamento.

2.5.1. Presentazione di variazioni per l'aggiornamento annuale delle domande relative ai vaccini antinfluenzali per uso umano

Le variazioni riguardanti modifiche della sostanza attiva per l'aggiornamento annuale delle domande relative ai vaccini antinfluenzali per uso umano devono essere presentate allo Stato membro di riferimento e a tutti gli Stati membri interessati, o all'Agenzia.

La domanda deve essere presentata come segue, in conformità con le rubriche pertinenti e la numerazione del formato UE-DTC:

- lettera di accompagnamento,
- il modulo di domanda UE riempito (pubblicato nell' «avviso ai richiedenti»),
- aggiornamento o aggiunte ai riassunti sulla qualità, alle rassegne non cliniche/cliniche, ove opportuno. Nei casi in cui sono presentate relazioni anche su un solo studio non clinico o clinico, i relativi riassunti devono essere inseriti nel modulo 2. Dati chimici-farmaceutici-biologici su cui si basa la variazione proposta:

Una relazione chimica-farmaceutica-biologica di esperti rivista o un'aggiunta alla relazione di esperti esistente. Sono inoltre richiesti i seguenti dati:

Composizione del medicinale.

Formula o formule delle prove cliniche: formula attuale (ceppi della nuova stagione).

Formula di fabbricazione: formula attuale.

Copia delle specifiche approvate in formato tabulare.

Processo di fabbricazione:

- lotti di semenza: storia:
 - livello di passaggio,
 - caratterizzazione di emoagglutinina e neuraminidasi,
 - protocolli analitici (compresi i risultati delle prove sui lotti di semenza),
- insiemi alla rinfusa monovalenti:
 - processo di fabbricazione,
 - modifiche specifiche del ceppo,
 - validazione di fasi critiche di fabbricazione (nuovo ceppo):
 - 1) inattivazione,
 - 2) efficienza del frazionamento

Prova specifica di controllo della qualità: validazione del test SRD per i nuovi ceppi

Analisi dei lotti di produzione (insiemi alla rinfusa monovalenti): risultati dei primi tre insiemi monovalenti per ciascun lotto di semenza di lavoro per nuovi ceppi (compreso il test per la neuraminidasi).

Copia delle specifiche approvate e metodi analitici per le prove di routine in formato tabulare.

Test di stabilità sulle sostanze attive: risultati derivati dagli insiemi alla rinfusa monovalenti ove essi siano utilizzati per più di un anno.

Prove di stabilità sul prodotto finito: risultati derivati dal precedente vaccino.

Impegno a riferire i dati di stabilità del nuovo vaccino se al di fuori delle specifiche.

Protocollo annuale delle prove di stabilità: dati clinici a sostegno dei dati relativi alla variazione proposta:

Una relazione clinica-farmacologica di esperti rivista o un'aggiunta alla relazione di esperti attuale.

I risultati degli studi clinici relativi al nuovo vaccino devono essere presentati in una breve relazione finale, comprendente:

- dati grezzi,
- caratteristiche della popolazione soggetta alla sperimentazione (demografia, co-morbilità, co-medicazione),
- tabelle standardizzate per l'immunogenicità e la reatogenicità,

Deve essere indicato chiaramente il tipo di prova sierologica.

I richiedenti sono invitati a inserire i seguenti rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) nel pacchetto dei dati clinici:

- PSUR comprendenti il periodo 1° settembre-30 aprile della stagione precedente,
- PSUR comprendenti il periodo 1° maggio-31 agosto della penultima stagione,
- Le informazioni sul prodotto riviste, presentate in formato adeguato.

Per l'aggiornamento annuale delle domande relative ai vaccini antinfluenzali per uso umano nella procedura nazionale, lo Stato membro di riferimento deve ricevere inoltre l'elenco delle date d'invio da cui risulti il numero della procedura, le date alle quali le domande sono state inviate a ciascuno Stato membro interessato e la conferma che le tasse relative sono state pagate secondo quanto richiesto dalle autorità nazionali competenti.

Per l'aggiornamento annuale delle domande relative ai vaccini antinfluenzali per uso umano nella procedura centralizzata, le relative tasse per la variazione devono essere pagate conformemente alle procedure finanziarie dell'Agenzia, conformemente a quanto stabilito dal regolamento (CE) n. 297/95.

2.5.2. Valutazione delle variazioni per la procedura nazionale

Dopo aver ricevuto una domanda di variazione annuale relativa a vaccini antinfluenzali per uso umano, lo Stato membro di riferimento la gestisce come segue:

Lo Stato membro di riferimento conferma il ricevimento di una domanda valida di variazione annuale relativa a un vaccino antinfluenzale per uso umano entro sette giorni e informa il titolare e gli Stati membri interessati dell'avvio della procedura.

Entro un massimo di 15 giorni dall'avvio della procedura, lo Stato membro di riferimento invia agli Stati membri interessati una relazione preliminare di valutazione sui dati amministrativi e sulla documentazione relativa alla qualità. Gli Stati membri interessati devono inviare i loro commenti sulla valutazione preliminare entro sei giorni.

Durante il periodo di valutazione, lo Stato membro di riferimento può inviare al titolare una richiesta di informazioni supplementari e informa di conseguenza gli Stati membri interessati. Il documento di risposta deve essere fornito entro un massimo di sette giorni. La procedura non viene tuttavia sospesa.

Lo Stato membro di riferimento prepara la relazione finale di valutazione comprendente la propria decisione sui dati amministrativi e sulla parte relativa alla qualità entro 30 giorni dall'avvio della procedura.

Gli Stati membri interessati riconoscono la decisione sui dati amministrativi e relativi alla qualità entro 12 giorni e ne informano lo Stato membro di riferimento. Quest'ultimo informa il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in merito al risultato.

Dopo l'adozione della decisione sui dati amministrativi e relativi alla qualità, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ove richiesto dallo Stato membro di riferimento, ha un massimo di 12 giorni per presentare la documentazione clinica e i dati concernenti la stabilità del medicinale a tutti gli Stati membri interessati.

Lo Stato membro di riferimento invia la relazione di valutazione sulla documentazione clinica insieme alla decisione finale agli Stati membri interessati entro sette giorni dal ricevimento dei dati clinici.

Gli Stati membri interessati riconoscono tale decisione finale e adottano una decisione conforme a tale decisione entro i successivi sette giorni.

2.5.3. Valutazione delle variazioni nella procedura centralizzata

Dopo aver ricevuto una domanda di variazione annuale relativa ai vaccini antinfluenzali per uso umano, l'Agenzia la gestisce come segue:

L'Agenzia conferma il ricevimento di una domanda valida di variazione annuale relativa a un vaccino antinfluenzale per uso umano entro sette giorni ed informa il titolare dell'avvio della procedura.

Il Comitato per i medicinali per uso umano ha un massimo di 45 giorni dall'avvio della procedura per emettere il suo parere iniziale sulla documentazione relativa alla qualità presentata.

Entro 30 giorni è prevista l'adozione di un parere del Comitato per i medicinali per uso umano o una richiesta di informazioni supplementari. Nel caso in cui il Comitato richieda informazioni

supplementari, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce le risposte entro tre giorni ed entro 45 giorni il Comitato adotta il suo parere sulla documentazione relativa alla qualità. Tale parere viene trasmesso alla Commissione che, ove necessario, sulla base di tale parere, adotta una decisione sulla variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ne informa il titolare.

Dopo l'adozione del parere relativo ai dati sulla qualità, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ove richiesto dall'Agenzia, presenta la documentazione clinica e i dati concernenti la stabilità del medicinale all'Agenzia al più tardi entro 57 giorni. Dopo aver ricevuto tali dati, il Comitato ha un massimo di 10 giorni per adottare il suo parere finale che è inviato dall'Agenzia alla Commissione e al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio entro tre giorni.

Ove necessario e sulla base del parere finale del Comitato, la Commissione modifica la decisione che concede l'autorizzazione all'immissione in commercio e aggiorna il registro comunitario dei medicinali.

2.6. Provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza

L'articolo 22 del regolamento variazioni prevede che nel caso di un rischio per la salute pubblica presentato da un prodotto medicinale per uso umano, o nel caso di un rischio per la salute umana, per la salute animale o per l'ambiente presentato da un medicinale per uso veterinario, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può applicare «provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza».

Tali provvedimenti riguardano modifiche provvisorie alle informazioni sul prodotto dovute a indizi di farmacovigilanza, di sicurezza preclinica o di qualità che generano gravi preoccupazioni, che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ritiene possano rappresentare un rischio per la salute umana o animale o per l'ambiente e che devono pertanto essere immediatamente comunicati agli operatori sanitari che redigono prescrizioni o agli utilizzatori; questa nuova informazione riguarda l'utilizzazione sicura del medicinale, in particolare per quanto riguarda uno o più dei seguenti punti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto: indicazioni terapeutiche, posologia, controindicazioni, le avvertenze, le specie bersaglio e i periodi di attesa. Tali modifiche urgenti sono successivamente introdotte mediante una variazione corrispondente nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve notificare immediatamente a tutti gli Stati membri interessati, o all'Agenzia e alla Commissione, i provvedimenti restrittivi da introdurre.

Se non sono state sollevate obiezioni dalle autorità competenti o dalla Commissione entro 24 ore dal ricevimento di tali informazioni, si considera che i provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza sono stati accettati. Essi devono essere attuati entro un termine concordato tra la Commissione o lo Stato membro di riferimento e il titolare.

Questi provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza possono essere imposti anche dalla Commissione (per i medicinali autorizzati a livello centrale) o dalle autorità nazionali competenti (per i medicinali autorizzati a livello nazionale) in caso di rischio potenziale grave per la salute pubblica nel caso di un prodotto medicinale per uso umano o in caso di rischio potenziale grave per la salute umana e per la salute animale in caso di medicinale per uso veterinario.

La corrispondente domanda di variazione relativa ai provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza (richiesti dal titolare o imposti dalla Commissione o dalle autorità nazionali competenti) deve essere presentata quanto prima possibile entro 15 giorni a decorrere dall'adozione di tali provvedimenti.

3. ORIENTAMENTI PROCEDURALI SULLA CONDIVISIONE DEL LAVORO

L'articolo 20 del regolamento variazioni prevede la possibilità che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenti nell'ambito di una stessa domanda la stessa variazione di tipo B, la stessa variazione di tipo II o lo stesso gruppo di variazioni corrispondenti a uno dei casi elencati nell'allegato III del regolamento o concordati con lo Stato membro di riferimento o con l'Agenzia che non comprendano estensioni riguardanti più di un'autorizzazione all'immissione in commercio per lo stesso titolare.

Al fine di evitare una duplicazione del lavoro nella valutazione di tali variazioni, è stata prevista una procedura di condivisione del lavoro nell'ambito della quale un'autorità (l'autorità di riferimento), scelta tra le autorità competenti degli Stati membri e dell'Agenzia, esamina la variazione per conto delle altre autorità interessate.

Se almeno una delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione è stata autorizzata mediante procedura centralizzata, l'Agenzia è l'autorità di riferimento (sezione 3.4). In tutti gli altri casi, opera come autorità di riferimento un'autorità nazionale competente scelta dal gruppo di coordinamento, tenuto conto della raccomandazione del titolare (sezione 3.2).

Al fine di agevolare l'applicazione della procedura, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono invitati a informare l'Agenzia o il gruppo di coordinamento e l'autorità di riferimento proposta almeno tre mesi prima della presentazione di una variazione o di un gruppo di variazioni da trattare nell'ambito di una procedura di condivisione del lavoro.

Al fine di poter usufruire della procedura di condivisione del lavoro, si presuppone che la stessa modifica o le stesse modifiche si applichino ai diversi medicinali interessati, senza che sia necessario, o lo sia in misura limitata, valutare un potenziale impatto specifico per ognuno dei prodotti. Pertanto, nel caso in cui le «stesse» modifiche a diverse autorizzazioni all'immissione in commercio richiedano la presentazione di gruppi separati di dati giustificativi per ciascun medicinale interessato e una separata valutazione specifica per ciascuno dei prodotti, queste modifiche non potranno essere trattate nell'ambito di una procedura di condivisione del lavoro.

3.1. Presentazione di una domanda di variazione o di variazioni nell'ambito della condivisione del lavoro

Una variazione o un gruppo di variazioni presentate per la condivisione del lavoro devono essere presentate secondo le

indicazioni fornite ai precedenti punti 2.2 e 2.3, mediante un pacchetto di presentazione integrato comprendente tutte le modifiche previste per tutti i medicinali interessati. Il fascicolo dovrà comprendere una lettera di accompagnamento comune e un formulario di domanda comune, al quale sono allegati i vari documenti giustificativi per ciascun medicinale interessato ed eventualmente le informazioni relative al prodotto modificate per ciascun medicinale interessato. L'Agenzia e le autorità nazionali competenti saranno in tal modo in grado di aggiornare con informazioni nuove o modificate il fascicolo relativo a ciascuna autorizzazione all'immissione in commercio oggetto della procedura di condivisione del lavoro.

La domanda di procedura di condivisione del lavoro deve essere comunicata a tutte le autorità interessate, vale a dire, nel caso della procedura centralizzata, l'Agenzia e tutti gli Stati membri nei quali i prodotti interessati sono autorizzati.

3.2. Valutazione delle domande di condivisione del lavoro nell'ambito della procedura nazionale

Nel caso in cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio informi il gruppo di coordinamento di una prossima procedura di condivisione del lavoro, tale gruppo sceglie, nel corso della sua riunione successiva, l'autorità competente tenendo conto della proposta del titolare e, se applicabile in virtù dell'articolo 20, paragrafo 3, terzo trattino, del regolamento variazioni, un'altra autorità interessata incaricata di aiutare l'autorità di riferimento. Il gruppo di coordinamento informa il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in merito alla decisione concernente la designazione di un'autorità nazionale competente in qualità di autorità di riferimento.

La domanda di procedura di condivisione del lavoro è trattata come segue dall'autorità di riferimento:

L'autorità di riferimento conferma il ricevimento di una domanda valida di procedura di condivisione del lavoro. Immediatamente dopo aver confermato il ricevimento di una domanda valida, l'autorità di riferimento avvia la procedura. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e gli Stati membri interessati sono informati del calendario all'inizio della procedura.

In generale, le procedure di condivisione del lavoro applicano un calendario di valutazione di 60 giorni o di 90 giorni quando si tratta delle modifiche elencate nell'allegato V, parte 2, del regolamento variazioni. Questo termine può tuttavia essere abbreviato dall'autorità di riferimento in caso di urgenza, in particolare per motivi di sicurezza, o può al contrario essere portato a 90 giorni quando sono parte della procedura di condivisione del lavoro variazioni elencate nell'allegato V, parte 1, del regolamento variazioni.

L'autorità di riferimento prepara un progetto di relazione di valutazione rispettando il calendario comunicato e lo trasmette agli Stati membri interessati, per osservazioni, e al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per informazione. Gli Stati membri interessati dispongono del termine previsto dal calendario per comunicare le loro osservazioni sul progetto di relazione.

Durante il periodo di valutazione, l'autorità di riferimento può inviare al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio una richiesta di informazioni supplementari.

La procedura è sospesa nell'attesa delle informazioni supplementari richieste, in generale per una durata massima di un mese. Se intende ottenere una sospensione più lunga, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inviare una domanda giustificata in questo senso all'autorità di riferimento.

La valutazione delle risposte può prendere da 30 a 60 giorni, a seconda della complessità e del volume delle informazioni richieste al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Qualunque domanda di informazioni supplementari deve essere inviata al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio accompagnata da un calendario da cui risulti la data limite per l'invio delle informazioni richieste e la durata dell'eventuale proroga del periodo di valutazione.

Dopo aver ricevuto la risposta del richiedente, l'autorità di riferimento elabora la versione finale della relazione di valutazione e la trasmette agli Stati membri interessati e al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, per informazione, entro i termini indicati nel calendario. Gli Stati membri interessati dispongono del termine previsto nel calendario per comunicare le loro osservazioni sulla versione finale della relazione.

3.3. Risultato della valutazione nell'ambito della procedura nazionale

Dopo aver terminato l'esame delle modifiche nell'ambito della procedura di condivisione del lavoro, l'autorità di riferimento esprime un parere che espone il risultato di tale procedura.

In caso di decisione favorevole, l'autorità di riferimento informa il richiedente e gli Stati membri interessati del fatto che la procedura di condivisione del lavoro è stata approvata. Il parere specifica inoltre le variazioni eventualmente giudicate non accettabili (siano esse parti di un gruppo o riguardino un medicinale specifico).

In caso di parere sfavorevole, l'autorità di riferimento informa il richiedente e gli Stati membri interessati del fatto che la procedura di condivisione del lavoro è rifiutata (motivando tale rifiuto).

Entro 30 giorni dal ricevimento del parere, gli Stati membri interessati lo approvano, ne avvisano lo Stato membro di riferimento e modificano di conseguenza le autorizzazioni all'immissione in commercio interessate.

Nel caso in cui uno degli Stati membri interessati identifichi, entro 30 giorni dal ricevimento del parere, un rischio potenziale grave per la salute pubblica ovvero, in caso di medicinali veterinari, un rischio potenziale grave per la salute umana, per la salute animale o per l'ambiente, tale Stato membro ne informa l'autorità di riferimento, che sottopone la domanda al gruppo di coordinamento istituito ai fini dell'applicazione dell'articolo 33, paragrafi 3, 4 e 5, della direttiva 2001/82/CE o dell'articolo 29 paragrafi 3, 4 e 5, della direttiva 2001/83/CE alla questione oggetto del disaccordo.

Il regolamento variazioni non prevede la possibilità, per il richiedente, di adire uno dei gruppi di coordinamento.

Quando viene comunicato un parere positivo riguardante variazioni che hanno un impatto sul riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura o il foglio illustrativo, il richiedente deve fornire, entro sette giorni, le traduzioni delle informazioni sul prodotto a tutti gli Stati membri interessati.

La variazione o le variazioni minori di tipo IB approvate nell'ambito di una procedura di condivisione del lavoro possono essere attuate dopo che sia stato ricevuto il parere favorevole dell'autorità di riferimento.

La variazione o le variazioni maggiori del tipo II (comprese quelle che contengono variazioni minori raggruppate di tipo IB) approvate nell'ambito di una procedura di condivisione del lavoro possono essere attuate entro 30 giorni dal ricevimento del parere favorevole dell'autorità di riferimento, a meno che il gruppo di coordinamento istituito ai fini dell'applicazione dell'articolo 33, paragrafi 3, 4 e 5, della direttiva 2001/82/CE o dell'articolo 29, paragrafi 3, 4 e 5, della direttiva 2001/83/CE alla questione oggetto del disaccordo sia stato investito della domanda.

Le variazioni relative a questioni di sicurezza sono attuate entro un termine stabilito concordato tra l'autorità di riferimento e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

3.4. Valutazione delle domande di condivisione del lavoro nell'ambito della procedura centralizzata

Le domande di condivisione del lavoro sono trattate come segue dall'Agenzia:

L'Agenzia conferma il ricevimento di una domanda valida di procedura di condivisione del lavoro e avvia immediatamente tale procedura. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è informato del calendario adottato all'inizio della procedura.

L'Agenzia designa un relatore (e, in alcuni casi, un co-relatore) incaricato di coordinare la procedura di valutazione.

In generale, le procedure di condivisione del lavoro applicano un calendario di valutazione di 60 giorni o di 90 giorni quando si tratta di variazioni elencate all'allegato V, parte 2, del regolamento variazioni. Questo termine può tuttavia essere abbreviato dall'autorità di riferimento in caso d'urgenza, in particolare per motivi di sicurezza, o può al contrario essere portato a 90 giorni quando sono parte della procedura di condivisione del lavoro variazioni elencate all'allegato V, parte 1, del regolamento variazioni.

Durante il periodo di valutazione, il Comitato per i medicinali per uso umano o il Comitato per i medicinali veterinari può chiedere informazioni supplementari e adottare un calendario da cui risulti la data limite per l'invio delle informazioni richieste da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nonché la durata dell'eventuale proroga del periodo di valutazione.

La procedura è sospesa nell'attesa delle informazioni supplementari richieste, in generale per una durata massima di un mese. Se intende ottenere una sospensione più lunga, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inviare una domanda giustificata in questo senso all'Agenzia affinché il Comitato per i medicinali per uso umano o il Comitato per i medicinali veterinari dia la sua approvazione.

In caso di nuova domanda di informazioni supplementari che fa seguito alla prima, viene applicata una nuova sospensione della procedura in generale per un periodo massimo di un mese; se le circostanze lo giustificano, può essere deciso un termine massimo di due mesi.

La valutazione delle risposte da parte del Comitato può prendere da 30 a 60 giorni, a seconda della complessità e del volume delle informazioni fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

La prima domanda di informazioni supplementari o le ulteriori domande devono essere inviate al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio insieme a un calendario da cui risulti la data limite per l'invio delle informazioni richieste e la durata dell'eventuale proroga del periodo di valutazione.

Possono essere presentati chiarimenti orali al Comitato per i medicinali per uso umano o al Comitato per i medicinali veterinari, su richiesta del comitato interessato o eventualmente del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

3.5. Risultato della valutazione nell'ambito della procedura centralizzata

Dopo aver concluso l'esame delle variazioni presentate nell'ambito della procedura di condivisione del lavoro, l'Agenzia esprime un parere che espone il risultato finale della procedura. Il parere specifica inoltre le eventuali variazioni ritenute non accettabili (siano esse parte di un gruppo o riguardino un medicinale specifico).

Dopo che è stato adottato il parere del Comitato sulla procedura di condivisione del lavoro, l'Agenzia informa il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la Commissione e gli Stati membri interessati (se del caso) sul contenuto favorevole o sfavorevole del parere (precisando i motivi di un'eventuale decisione negativa) e se la decisione con la quale

è stata concessa l'autorizzazione UE all'immissione in commercio debba o no essere modificata.

La procedura di riesame prevista all'articolo 9, paragrafo 2, e all'articolo 34, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 726/2004 si applica anche ai pareri adottati a titolo di una procedura di condivisione del lavoro.

Dopo aver ricevuto il parere finale, la Commissione modifica, se necessario, le autorizzazioni UE all'immissione in commercio entro 30 giorni e gli Stati membri interessati (se del caso) approvano il parere finale, ne informano l'Agenzia e, ove necessario, modificano le autorizzazioni nazionali all'immissione in commercio entro 30 giorni, a meno che sia stata aperta una procedura di rinvio in applicazione dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE o dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE entro 30 giorni dal ricevimento del parere finale.

In caso di domanda di variazione dei termini di diverse autorizzazioni all'immissione in commercio di proprietà dello stesso titolare nell'ambito di una procedura di condivisione del lavoro, la decisione della Commissione si applica unicamente ai medicinali autorizzati secondo la procedura centralizzata. Se la variazione riguarda più di un prodotto autorizzato secondo la procedura centralizzata, l'aggiornamento delle autorizzazioni all'immissione in commercio è effettuata mediante adozione di una decisione separata per ciascun medicinale autorizzato secondo la procedura centralizzata.

Le variazioni minori di tipo IB approvate nell'ambito di una procedura di condivisione del lavoro possono essere attuate dal momento in cui è ricevuto il parere favorevole.

La variazione o le variazioni maggiori di tipo II (comprese quelle che comprendono variazioni minori raggruppate di tipo IB) approvate nell'ambito di una procedura di condivisione del lavoro possono essere attuate entro 30 giorni dal ricevimento del parere favorevole dell'Agenzia, a meno che non sia stata avviata una procedura di rinvio in applicazione dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE o dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE entro 30 giorni dal ricevimento del parere finale.

Le variazioni relative a questioni di sicurezza sono attuate entro un termine stabilito concordato tra il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e la Commissione.