

KOMISSION ASETUS (EY) N:o 1146/98,

annettu 2 päivänä kesäkuuta 1998,

jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen antaman markkinoille saattamista
koskevan luvan ehtojen muutosten tutkimisesta annetun asetuksen (EY) N:o
541/95 muuttamisesta

EUROOPAN YHTEISÖJEN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan yhteisön perustamissopimuksen,

ottaa huomioon lääkevalmisteita koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 20 päivänä toukokuuta 1975 annetun neuvoston direktiivin 75/319/ETY⁽¹⁾, sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna direktiivillä 93/39/ETY⁽²⁾, ja erityisesti sen 15 artiklan,

ottaa huomioon eläinlääkkeitä koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä 28 päivänä syyskuuta 1981 annetun neuvoston direktiivin 81/851/ETY⁽³⁾, sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna direktiivillä 93/40/ETY⁽⁴⁾, ja erityisesti sen 23 artiklan,

sekä katsoo, että

komission asetuksen (EY) N:o 541/95⁽⁵⁾ soveltamisesta saadun käytännön kokemuksen perusteella mainitun asetuksen ehtoihin on tarpeen tehdä muutoksia,

on aiheellista säätää menettelystä, jota on noudatettava, jos kansallinen toimivaltainen viranomainen ottaa käyttöön kiireellisiä turvallisuuteen liittyviä rajoituksia,

lisäksi on tarpeen yksinkertaistaa vähäisiin muutoksiin sovellettavaa ilmoitusmenettelyä ja tehdä joitakin muutoksia tämän asetuksen liitteisiin, ja

tämän asetuksen säännökset ovat ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän pysyvän komitean ja pysyvän eläinlääkekomitean lausunnon mukaiset,

ON ANTANUT TÄMÄN ASETUKSEN:

1 artikla

Muutetaan asetus (EY) N:o 541/95 seuraavasti:

1) Lisätään 1 artiklan seuraava 3 kohta:

”3. Jos kansalliset toimivaltaiset viranomaiset ottavat väliaikaisesti käyttöön kiireellisiä turvallisuuteen liittyviä rajoituksia, jotka kohdistuvat markkinoille saatta-

mista koskevan luvan haltijaan, markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on jätettävä muutoshakemus, jossa otetaan huomioon kansallisten toimivaltaisten viranomaisten käyttöön ottamat, turvallisuuteen liittyvät rajoitukset. Hakemus on toimitettava viipymättä asianomaisille kansallisille toimivaltaisille viranomaisille tämän asetuksen 6 ja 7 artiklassa säädettyjen menettelyjen soveltamiseksi. Tämä kohta ei estä soveltamista direktiivin 75/319/ETY 15 a artiklan ja direktiivin 81/851/ETY 23 a artiklan säännöksiä.”

2) Korvataan 4 artiklan 2 kohta seuraavasti:

”2. Viitejäsenvaltion on ilmoitettava viipymättä hakemuksen vastaanottamisesta ja menettelyn aloittamispäivästä kaikille muille jäsenvaltioille, joita asia koskee. Viitejäsenvaltion on ilmoitettava menettelyn aloittamispäivästä myös markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalle (haltijoille).”

3) Lisätään 7 artiklan jälkeen seuraavat kaksi artiklaa:

”7 a artikla

Ihmissen influenssarokotteiden valmistukseen liittyvien erityistekijöiden vuoksi sovelletaan seuraavia säännöksiä:

1) Viitejäsenvaltion kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on laadittava 30 päivän kuluessa menettelyn aloittamisesta arviointikertomus asiaan liittyvistä farmeseuttisista näkökohdista ja päätösehdotus, jotka on toimitettava muille kansallisille toimivaltaisille viranomaisille, joita asia koskee.

2) Viitejäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi mainitun määräajan kuluessa lähettää markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalle ainoastaan yhden pyynnön lisäselvitysten toimittamisesta niiden tietojen lisäksi, jotka on jo toimitettu 6 artiklan mukaisesti. Viitejäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava tästä muille toimivaltaisille viranomaisille, joita asia koskee.

3) Muiden kansallisten toimivaltaisten viranomaisten, joita asia koskee, on hyväksyttävä päätösehdotus ja ilmoitettava tästä viitejäsenvaltion kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle 12 päivän kuluessa päätösehdotuksen ja arviointikertomuksen vastaanottamisesta.

⁽¹⁾ EYVL L 147, 9.6.1975, s. 13

⁽²⁾ EYVL L 214, 24.8.1993, s. 22

⁽³⁾ EYVL L 317, 6.11.1981, s. 1

⁽⁴⁾ EYVL L 214, 24.8.1993, s. 31

⁽⁵⁾ EYVL L 55, 11.3.1995, s. 7

- 4) Hakijan on toimitettava lääkevalmistetta koskevat kliiniset tiedot ja tarvittaessa sen säilyvyyttä koskevat tiedot viitejäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille ja toimivaltaisille viranomaisille niissä jäsenvaltioissa, joita asia koskee, viimeistään 12 päivää 3 kohdassa säädetyn määräajan päättymisen jälkeen.

Viitejäsenvaltion on arvioitava mainitut tiedot ja laadittava lopullinen päätösehdotus seitsemän päivän kuluessa ensimmäisessä kohdassa mainittujen tietojen vastaanottamisesta. Kaikkien muiden kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on hyväksyttävä mainittu päätösehdotus ja tehtävä sen mukainen päätös seitsemän päivän kuluessa.

- 5) Jos toimivaltainen viranomainen tuo esille tässä artiklassa säädetyn menettelyn aikana kansanterveyteen liittyvän kysymyksen, jonka se katsoo olevan esteenä tehtävän päätöksen vastavuoroiselle tunnustamiselle, on viipymättä sovellettava direktiivin 75/319/ETY 15 artiklan viimeisen kohdan säännöksiä.

7 b artikla

Sen estämättä, mitä 7 a artiklassa säädetään, kansalliset toimivaltaiset viranomaiset voivat Maailman terveysjärjestön asainmukaisesti tunnustamissa pandemiaolosuhteissa katsoa poikkeuksellisesti ja väliaikaisesti muutoksen hyväksytyksi, kun täydellinen hakemus on jätetty, vaikka 7 a artiklassa säädettyä menettelyä ei ole saatettu päätökseen.”

- 4) Korvataan liitteessä I:

— A kohdan teksti seuraavasti:

”A. Poikkeuksena sovelletaan tämän asetuksen 6–7 artiklassa säädettyä menettelyä

— jäljempänä mainittuihin vähäisiin muutoksiin 11, 12, 13, 15 ja 16 ja vähäisiin muutoksiin 24 ja 25, jos käytetty analyysimenetelmä ei ole fysikaalis-kemiallinen menetelmä, sellaisten lääkevalmisteiden osalta, jotka kuuluvat neuvoston direktiivien 89/342/ETY⁽¹⁾ tai 89/381/ETY⁽²⁾ tai 90/677/ETY⁽³⁾ soveltamisalaan taikka joita on pidetty direktiivin 87/22/ETY liitteessä olevaan luetteloon A kuuluvina,

— kaikkiin vähäisiin muutoksiin, jos on suoritettava erityinen valmistuspaikan tarkastus.”

— Korvataan liitteessä I olevan muutoksen 1 teksti seuraavasti:

”1. Valmistuslupa on tehtävästä muutoksesta (valmistuslupiin tehdystä muutoksista) johtuva muutos

Yleisehto: Toimivaltaiselle viranomaiselle on toimitettava muutettu valmistuslupa.

— Lääkevalmisteen valmistajan nimenmuutos

Täytettävä ehto: Valmistuspaikka ei muutu.

— Lääkevalmisteen valmistuspaikan (valmistuspaikkojen) muutos joko lääkevalmisteen valmistusmenetelmän osan tai koko valmistusmenetelmän osalta

Täytettävä ehto: Valmistusmenetelmä tai laatuvaatimukset, mukaan lukien analyysimenetelmät, eivät muutu.

— Valmistusluvan peruuttaminen valmistuspaikan osalta”

— Korvataan liitteessä I olevan muutoksen 5 teksti seuraavasti:

”5. Muutos tuotteen väriaineessa (väriaineen (väriaineiden) lisääminen, poistaminen tai korvaaminen)

Täytettävä ehto: Samat toiminnalliset ominaisuudet eikä muutosta liukenemisominaisuuksissa kiinteiden lääkemuotojen osalta. Kaikki lääkevalmisteeseen tehtävät vähäiset muutokset sen kokonaispainon säilyttämiseksi olisi tehtävä sellaisen apuaineen avulla, joka on jo lääkevalmisteen merkittävä ainesosa.”

— Korvataan liitteessä I olevan muutoksen 6 teksti seuraavasti:

”6. Muutos tuotteen aromiaineessa (aromiaineen (aromiaineiden) lisääminen, poistaminen tai korvaaminen)

Täytettävä ehto: Ehdotetun aromiaineen on oltava neuvoston direktiivin 88/388/ETY mukainen. Kaikki lääkevalmisteeseen tehtävät vähäiset muutokset sen kokonaispainon säilyttämiseksi olisi tehtävä sellaisen apuaineen avulla, joka on jo lääkevalmisteen merkittävä ainesosa.”

— Lisätään liitteessä I olevan muutoksen 10 jälkeen seuraava teksti:

”10 a. Annostelulaitteen lisääminen tai korvaaminen suun kautta annettavien nestemäisten lääkemuotojen ja muiden lääkemuotojen annosteluseksi

Täytettävä ehto: Ehdotetun annostelulaitteen koon ja tarvittaessa tarkkuuden on oltava hyväksyttyyn annostukseen sopiva.”

— Lisätään liitteessä I olevan muutoksen 11 jälkeen seuraava teksti:

”11 a. Vaikuttavan aineen valmistajan nimenmuutos

Täytettävä ehto: Vaikuttavan aineen valmistaja ei muutu.

11 b. *Vaikuttavan aineen valmistuksessa käytettävän välituotteen toimittajan muuttuminen*

Täytettävä ehto: Laatuvaatimukset, synteysi-reitti ja laadunvarmistusmenetelmät vastaavat jo hyväksyttyjä tietoja.”

- Lisätään liitteessä I olevan muutoksen 12 jälkeen seuraava teksti:

”Vaihtoehtoinen ehto: ”... tai toimitetaan Euroopan farmakopean edellyttämä soveltuvuustodistus.”

12 a. *Muutos vaikuttavan aineen valmistuksessa käytettävän raaka-aineen tai välituotteen laatuvaatimuksissa*

Täytettävä ehto: Laatuvaatimuksia on tiukennettava tai uusia kokeita ja rajoja lisättävä.”

- Lisätään liitteessä I olevan muutoksen 15 jälkeen seuraava teksti:

”15 a. *Muutos tuotteen valmistusenaikaisessa laadunvarmistuksessa*

Täytettävä ehto: Laatuvaatimuksia on tiukennettava tai uusia kokeita ja rajoja lisättävä.”

- Lisätään liitteessä I olevan muutoksen 20 jälkeen seuraava teksti:

”20 a. *Vaikuttavan aineen kestoajan pidentäminen / uudelleenanalysointipäivämäärän siirtäminen*

Täytettävä ehto: Säilyvyystutkimukset on tehty markkinoille saattamista koskevan luvan antamisajankohtana hyväksytyn suunnitelman mukaisesti. Tutkimuksissa on osoitettava, että hyväksytyt koko kestoaikaa koskevat laatuvaatimukset täyttyvät edelleen.”

- Lisätään liitteessä I olevan muutoksen 24 jälkeen seuraava teksti:

”24 a. *Muutos vaikuttavan aineen valmistuksessa käytettävän raaka-aineen tai välituotteen analyysimenetelmässä*

Täytettävä ehto: Menetelmän validointitulokset osoittavat uuden analyysimenetelmän olevan vähintään edellistä menetelmää vastaava. Muutoksella ei ole haitallista vaikutusta laatuvaatimuksiin.”

- Muutetaan liitteessä I olevan muutoksen 26 alaviite seuraavasti:

”Kun markkinoille saattamista koskevan luvan haltija viittaa farmakopean voimassa olevaan painokseen, muutoshakemusta ei tarvita, jos

muutos tehdään kuuden kuukauden kuluessa uudistetun monografian voimaantulosta.”

- Korvataan liitteessä I olevan muutoksen 30 otsikko seuraavasti:

”30. *Muutos lääkevalmisteen pakkauskoossa*”

Lisätään seuraava lisäehto: ”Pakkausmateriaali ei muutu.”

- Lisätään liitteessä I olevaan muutokseen 31 uusi ehto:

”Muutos ei koske pakkausmateriaalin merkittävää ainesosaa, joka vaikuttaa tuotteen jakeluun tai käyttöön.”

- Korvataan liitteessä I olevan muutoksen 32 otsikko seuraavasti:

”32. *Muutos tablettien kaiverruksissa, kobokuvioissa tai muissa merkinnöissä (paitsi jakourteessa) tai kapselien merkinnöissä, mukaan lukien tuotteen merkitsemisessä käytettävien musteiden lisääminen tai muuttaminen*”

- Lisätään liitteessä I olevan muutoksen 33 jälkeen seuraava muutos 34:

”34. *Muun kuin proteiinipitoisen ainesosan valmistusmenetelmään tehtävä muutos, joka johtuu bioteknologisten vaiheiden lisäämisestä*

Yleishuomiot:

Tämä muutos ei estä soveltamasta muita tämän liitteen muutoksia, joita voidaan soveltaa tässä erityistapauksessa.

Erityisiä tuoteryhmiä koskevaa yhteisön lainsäädäntöä (*) on noudatettava.

Lääkevalmisteet, jotka sisältävät bioteknisen prosessin avulla tuotettua proteiinipitoista ainesosaa, kuuluvat neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2309/93 (*) liitteen A-osan soveltamisalaan.

- *Muutos sellaisten ainesosien valmistusmenetelmässä, jotka ovat Euroopan farmakopean monografian mukaisia ja joiden yhdenmukaisuus monografian kanssa on osoitettu Euroopan farmakopean edellyttämällä soveltuvuustodistuksella*

Täytettävät ehdot: Laatuvaatimukset ja fysiikkaalis-kemialliset ominaisuudet eivät muutu, ja kaikki ainesosan ominaisuudet pysyvät muuttumattomina.

- *Ainesosien valmistusmenetelmään tehtävä muutos, joka vaatii uutta epäpuhtauksien analyysimenetelmää*

Täytettävä ehto: Laatuvaatimukset ja fysikaalis-kemialliset ominaisuudet eivät muutu, ja kaikki ainesosan ominaisuudet pysyvät muuttumattomina. Jos on mahdollista, että valmistukseen jää valmistusmenetelmässä epäpuhtauksia, joista ei anneta määräyksiä farmakopean monografiassa, ne on ilmoitettava ja on kuvattava niitä koskeva sopiva analyysimenetelmä. Tämä lisäanalyysi on selostettava Euroopan farmakopean edellyttämässä soveltuvuustodistuksessa.

(¹) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 258/97 (EYVL L 43, 14.2.1997, s. 1) mukaisia elintarvikkeita ja ainesosia, neuvoston direktiivin 94/36/ETY (EYVL L 237, 10.9.1994, s. 13) mukaisia elintarvikkeissa käytettäväksi tarkoitettuja väriaineita, neuvoston direktiivin 88/388/ETY (EYVL L 184, 15.7.1988, s. 61) mukaisia elintarvikkeiden lisäaineita, neuvoston direktiivissä 88/344/ETY (EYVL L 157, 24.6.1988, s. 28), sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna direktiivillä 92/115/ETY (EYVL L 409, 31.12.1992, s. 31), tarkoitettuja uuttamisliuottimia ja elintarvikkeita ja elintarvikkeiden ainesosia, joiden tuotantoon/valmistukseen on lisätty bioteknologinen vaihe, ei tarvitse ilmoittaa markkinoille saattamista koskevan luvan muutoksina.

(²) EYVL L 214, 24.8.1993, s. 1."

5) Korvataan liitteen II:

— Otsikon jälkeen olevan ensimmäisen ja toisen kappaleen teksti seuraavasti:

"Tiettyjen markkinoille saattamista koskevaan lupaan tehtävien muutosten on katsottava muut-tavan perusteellisesti kyseisen luvan ehtoja, eikä niitä voi tämän vuoksi pitää direktiivin

75/319/ETY 15 artiklassa tai direktiivin 81/851/ETY 23 artiklassa tarkoitettuina muutok-sina eikä niihin voida soveltaa tämän asetuksen 4–7 artiklassa säädettyjä muutosmenettelyjä. Tällaisten jäljempänä lueteltujen muutosten osalta hakemukselle on tehtävä täydellinen tieteellinen arviointi (kuten markkinoille saattamista koskevan luvan antamisen yhteydessä). Kansalliset toimival-taiset viranomaiset antavat tapauksen mukaan markkinoille saattamista koskevan luvan tai muut-tavat entistä lupaa.

Tämän liitteen määräykset eivät kuitenkaan estä soveltamista direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan ja direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan säännöksiä."

— Korvataan liitteessä II olevassa muutoksessa 1 olevan i kohdan teksti seuraavasti:

"i) yhden tai useamman vaikuttavan aineen lisää-minen, mukaan lukien rokotteiden antigeenit, sanotun kuitenkin rajoittamatta ihmisen influenssarokotteita koskevan 7 a ja 7 b artiklan soveltamista;"

— Korvataan liitteessä II olevassa muutoksessa 4 olevan ii kohdan teksti seuraavasti:

"ii) Eläinlääkevalmisteen varoajan lyhentäminen, jos muutos ei liity eläinlääkejäämän enimmäis-määrän vahvistamiseen tai muuttamiseen asetuksen (ETY) N:o 2377/90 (¹) nojalla.

(¹) EYVL L 224, 18.8.1990, s. 1."

2 artikla

Tämä asetus tulee voimaan kolmantena päivänä sen jälkeen, kun se on julkaistu *Euroopan yhteisöjen viralli- sessa lehdessä*.

Tämä asetus on kaikilta osiltaan velvoittava, ja sitä sovelletaan sellaisenaan kaikissa jäsenvaltioissa.

Tehty Brysselissä 2 päivänä kesäkuuta 1998.

Komission puolesta

Martin BANGEMANN

Komission jäsen