

VERORDENING (EG) Nr. 1146/98 VAN DE COMMISSIE

van 2 juni 1998

houdende wijziging van Verordening (EG) nr. 541/95 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van een vergunning om een geneesmiddel in de handel te brengen die door een bevoegde instantie van een lidstaat is afgegeven

DE COMMISSIE VAN DE EUROPESE
GEMEENSCHAPPEN,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese
Gemeenschap,

Gelet op Richtlijn 75/319/EEG van de Raad van 20 mei
1975 betreffende de aanpassing van de wettelijke en
bestuursrechtelijke bepalingen inzake geneesmiddelen ⁽¹⁾,
laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 93/39/EEG van de
Raad ⁽²⁾ van 14 juni 1993, inzonderheid op artikel 15,

Gelet op Richtlijn 81/851/EEG van de Raad van 28
september 1981 betreffende de onderlinge aanpassing van
de wetgevingen der lidstaten inzake geneesmiddelen voor
diergeneeskundig gebruik ⁽³⁾, laatstelijk gewijzigd bij
Richtlijn 93/40/EEG van de Raad ⁽⁴⁾, inzonderheid op
artikel 23,

Overwegende dat op basis van de praktische ervaring die
is opgedaan bij de toepassing van Verordening (EG) nr.
541/95 van de Commissie ⁽⁵⁾, de bepalingen van deze
verordening op bepaalde punten dienen te worden aange-
past;

Overwegende dat er een procedure dient te worden inge-
voerd die kan worden gevolgd wanneer een nationale
bevoegde instantie urgente beperkende veiligheidsmaatre-
gelen oplegt;

Overwegende dat bovendien de kennisgevingsprocedure
voor kleine wijzigingen dient te worden aangepast en de
bijlagen van deze verordening op bepaalde punten dienen
te worden gewijzigd;

Overwegende dat de in deze verordening vervatte maatre-
gelen in overeenstemming zijn met het advies van het
Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk
gebruik en het Permanent Comité voor geneesmiddelen
voor diergeneeskundig gebruik,

HEEFT DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

Artikel 1

Verordening (EG) nr. 541/95 wordt als volgt gewijzigd:

1. In artikel 1 wordt het volgende lid 3 toegevoegd:

„3. Wanneer nationale bevoegde instanties de houder
van de vergunning voor het in de handel brengen voor-

lopige urgente beperkende veiligheidsmaatregelen
opleggen, is de houder van de vergunning voor het in
de handel brengen verplicht een aanvraag voor een
wijziging in te dienen waarin rekening wordt gehouden
met de beperkende veiligheidsmaatregelen die door de
nationale instanties zijn opgelegd. Deze aanvraag wordt
onverwijld bij de desbetreffende nationale bevoegde
instanties ingediend, zodat de procedures van de arti-
kel 6 en 7 van deze verordening kunnen worden
gevolgd. Dit lid laat artikel 15 bis van Richtlijn 75/319/
EEG en artikel 23 bis van Richtlijn 81/851/EEG onver-
let.”.

2. In artikel 4 wordt lid 2 vervangen door:

„2. De rapporterende lidstaat stelt alle andere
betrokken lidstaten onmiddellijk in kennis van de
ontvangst van de aanvraag en de aanvangsdatum van de
procedure. De rapporterende lidstaat deelt ook de
houder(s) van de vergunning voor het in de handel
brengen de aanvangsdatum van de procedure mede.”.

3. Na artikel 7 worden twee artikelen toegevoegd:

„Artikel 7 bis

Wegens het specifieke karakter dat eigen is aan de fabri-
cage van griepvaccins voor de mens zijn de volgende
bepalingen van toepassing:

1. Binnen 30 dagen na het begin van de procedure
stellen de nationale bevoegde instanties van de
rapporterende lidstaat een beoordelingsrapport over
het farmaceutisch dossier en een ontwerpbesluit op
die worden voorgelegd aan de andere betrokken
nationale bevoegde instanties.

2. Binnen die periode kan de bevoegde instantie van de
rapporterende lidstaat aan de houder van de vergun-
ning voor het in de handel brengen een eenmalig
verzoek om informatie richten, ter aanvulling op de
reeds overeenkomstig artikel 6 verstrekte gegevens.
Zij licht de andere betrokken bevoegde instanties
hierover in.

3. Binnen twaalf dagen na ontvangst van het ontwerp-
besluit en het beoordelingsrapport keuren de andere
betrokken nationale instanties dit ontwerpbesluit
goed en stellen zij de nationale bevoegde instantie
van de rapporterende lidstaat hiervan in kennis.

⁽¹⁾ PB L 147 van 9. 6. 1975, blz. 13.

⁽²⁾ PB L 214 van 24. 8. 1993, blz. 22.

⁽³⁾ PB L 317 van 6. 11. 1981, blz. 1.

⁽⁴⁾ PB L 214 van 24. 8. 1993, blz. 31.

⁽⁵⁾ PB L 55 van 11. 3. 1995, blz. 7.

4. De klinische gegevens en indien van toepassing de gegevens over de stabiliteit van het geneesmiddel worden door de aanvrager medegedeeld aan de bevoegde instanties van de rapporterende lidstaat en van de andere betrokken lidstaten ten laatste twaalf dagen na het verstrijken van de in lid 3 bedoelde termijn.

De rapporterende lidstaat beoordeelt deze gegevens en stelt binnen 7 dagen na ontvangst van de bij het eerste streepje vermelde gegevens een definitief besluit op. Elk van de andere betrokken bevoegde nationale instanties keurt dit ontwerpbesluit goed en stelt binnen de zeven volgende dagen een besluit overeenkomstig dit ontwerp vast.

5. Wanneer tijdens de procedure van dit artikel een bevoegde instantie een kwestie van volksgezondheid aan de orde stelt die zij als een belemmering voor de wederzijdse erkenning van het te nemen besluit beschouwt, wordt onverwijld verwezen naar de bepalingen van artikel 15, laatste alinea, van Richtlijn 75/319/EEG.

Artikel 7 ter

Onverminderd het bepaalde in artikel 7 bis kunnen de nationale bevoegde instanties, in een door de Wereldgezondheidsorganisatie erkende pandemische situatie, de wijziging bij uitzondering en tijdelijk goedgekeurd achten zodra een volledige aanvraag is ingediend en vóór het einde van de procedure van artikel 7 bis.”.

4. In bijlage I:

— De tekst van punt A wordt vervangen door:

„A. In afwijking van het bepaalde in deze verordening wordt de in de artikelen 6 en 7 van deze verordening beschreven procedure gevolgd:

— bij de hier vermelde kleine wijzigingen nummers 11, 12, 13, 15 en 16 en de kleine wijzigingen nummers 24 en 25 indien voor de controleprocedure geen fysisch-chemische methode wordt gebruikt, voor geneesmiddelen die binnen het toepassingsgebied van de Richtlijnen 89/342/EEG (¹), 89/381/EEG (²) of 90/677/EEG (³) van de Raad vallen of voor geneesmiddelen die als behorende tot lijst A van Richtlijn 87/22/EEG zijn beschouwd;

— bij iedere kleine wijziging wanneer een specifieke inspectie van een fabricagelocatie moet worden uitgevoerd.”.

— De tekst van wijziging nr. 1 wordt vervangen door:

„1. *Verandering naar aanleiding van een of meer wijzigingen in de fabricagevergunning(en)*

Algemene voorwaarde: de gewijzigde fabricagevergunning moet bij de bevoegde instantie worden ingediend.

— Verandering in de naam van een fabrikant van het geneesmiddel.

Voorwaarde waaraan moet worden voldaan: de fabricagelocatie mag niet veranderen.

— Verandering in de fabricagelocatie(s) voor het volledige fabricageproces van het geneesmiddel of een gedeelte daarvan.

Voorwaarde waaraan moet worden voldaan: het fabricageproces en de specificaties, inclusief controlemethoden, mogen niet veranderen.

— Intrekking van de fabricagevergunning voor een fabricagelocatie.”.

— De tekst van wijziging nr. 5 wordt vervangen door:

„5. *Wijziging in het kleursysteem van het product (toevoeging, weglating of vervanging van een of meer kleurstoffen)*

Voorwaarde waaraan moet worden voldaan: de functionele kenmerken en het oplosbaarheidsprofiel van vaste toedieningsvormen mogen niet veranderen. Iedere kleine wijziging in de formulering om het totale gewicht te handhaven moet worden aangebracht met een excipiënt dat reeds in belangrijke mate deel uitmaakt van de formulering van het geneesmiddel.”.

— De tekst van wijziging nr. 6 wordt vervangen door:

„6. *Wijziging in het smaakstoffensysteem van het product (toevoeging, weglating of vervanging van een of meer smaakstoffen)*

Voorwaarde waaraan moet worden voldaan: de voorgestelde smaakstof moet in overeenstemming zijn met Richtlijn 88/388/EEG van de Raad. Iedere kleine wijziging in de formulering om het totale gewicht te handhaven moet worden aangebracht met een excipiënt dat reeds in belangrijke mate deel uitmaakt van de formulering van het geneesmiddel.”.

— Na wijziging nr. 10 wordt volgende tekst ingevoegd:

„10 bis. *Toevoeging of vervanging van een afmeetvoorzak voor vloeistoffen voor orale toediening en andere toedieningsvormen*

Voorwaarde waaraan moet worden voldaan: de grootte en indien van toepassing de nauwkeurigheid van het voorgestelde afmeetvoorzak moeten overeenstemmen met de goedgekeurde dosering.”.

— Na wijziging nr. 11 wordt de volgende tekst ingevoegd:

„11 bis. *Verandering in de naam van een fabrikant van de werkzame stof*

Voorwaarde waaraan moet worden voldaan: de fabrikant van de werkzame stof mag niet veranderen.

- 11 ter. *Verandering van leverancier van een halffabrikaat dat gebruikt wordt voor de fabricage van de werkzame stof*
- Voorwaarde waaraan moet worden voldaan: de specificaties, syntheseroute en kwaliteitsborgingsprocedures moeten dezelfde zijn als reeds zijn goedgekeurd.”
- Na wijziging nr. 12 wordt de volgende tekst ingevoegd:
- „Alternatieve voorwaarde: „... of een goedkeuringscertificaat van de Europese farmacopee wordt ingediend”.
- 12 bis. *Verandering in de specificaties van uitgangsmateriaal of een halffabrikaat dat gebruikt wordt voor de fabricage van de werkzame stof*
- Voorwaarde waaraan moet worden voldaan: aanscherping van specificaties of toevoeging van nieuwe controles en grenswaarden.”
- Na wijziging nr. 15 wordt de volgende tekst ingevoegd:
- „15 bis. *Verandering in de controles die tijdens de fabricage van het product worden toegepast*
- Voorwaarde waaraan moet worden voldaan: aanscherping van specificaties of toevoeging van nieuwe controles en grenswaarden.”
- Na wijziging nr. 20 wordt de volgende tekst ingevoegd:
- „20 bis. *Verlenging van de houdbaarheidstermijn of de herbeproevingstermijn van de werkzame stof*
- Voorwaarde waaraan moet worden voldaan: er moeten stabiliteitsproeven zijn uitgevoerd volgens het protocol dat bij de afgifte van de vergunning voor het in de handel brengen is goedgekeurd; uit deze proeven moet blijken dat nog steeds aan de overeengekomen specificaties aan het einde van de houdbaarheidstermijn wordt voldaan.”
- Na wijziging nr. 24 wordt de volgende tekst ingevoegd:
- „24 bis. *Verandering in de controleprocedure voor uitgangsmateriaal of een halffabrikaat dat gebruikt wordt voor de fabricage van de werkzame stof*
- Voorwaarde waarvan moet worden voldaan: uit de resultaten van de methodevalidering moet blijken dat de nieuwe controleprocedure ten minste gelijkwaardig is aan de vroegere procedure. Geen negatieve gevolgen voor de specificaties.”
- De voetnoot van wijziging nr. 26 wordt als volgt gewijzigd:
- „Wanneer de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verwijst naar de laatste editie van de farmacopee, heeft geen aanvraag voor een wijziging te worden ingediend indien de verandering wordt aangebracht binnen zes maanden na goedkeuring van de herziene monografie.”.
- De titel van wijziging nr. 30 wordt vervangen door:
- „30. *Verandering in de verpakkingsgrootte voor een geneesmiddel*”
- Er wordt een aanvullende voorwaarde toegevoegd: „Het verpakkingsmateriaal mag niet veranderen.”.
- Een nieuwe voorwaarde wordt toegevoegd aan wijziging nr. 31:
- „De verandering heeft geen betrekking op een fundamentele component van het verpakkingsmateriaal die van invloed is op de aflevering of het gebruik van het geneesmiddel.”.
- De titel van wijziging nr. 32 wordt vervangen door:
- „32. *Verandering in de inscriptie, de opdruk of andere merktekens (met uitzondering van de breukstrepen) op tabletten of de opdruk op capsules, inclusief toevoeging of verandering van voor het merken van het product gebruikte inkt.*”.
- Na wijziging nr. 33 wordt wijziging nr. 34 toegevoegd:
- „34. *Verandering in het fabricageprocédé van een niet-eiwitachtig bestanddeel door de latere invoering van een biotechnologische stap*
- Algemene opmerkingen:
- Deze wijziging laat de reeds bestaande wijzigingen die in deze specifieke context kunnen worden toegepast onverlet.
- De communautaire wetgeving inzake specifieke groepen producten (*) moet worden nageleefd.
- Geneesmiddelen die een eiwitachtig bestanddeel bevatten dat via een biotechnologisch procédé wordt verkregen, vallen binnen het toepassingsgebied van deel A van Verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad (**).
- *Verandering in het fabricageprocédé van bestanddelen die dienen te voldoen aan een monografie in de Europese farmacopee, hetgeen is aangetoond aan de hand van een goedkeuringscertificaat van de Europese farmacopee*
- Voorwaarde waaraan moet worden voldaan: de specificaties en de fysisch-chemische eigenschappen mogen niet veranderen en geen van de kenmerken van het bestanddeel mag veranderen.
- *Verandering in het fabricageprocédé van bestanddelen waarvoor een nieuwe controleprocedure op verontreinigingen nodig is*

Voorwaarde waaraan moet worden voldaan: de specificaties en de fysisch-chemische eigenschappen mogen niet veranderen en geen van de kenmerken van het bestanddeel mag veranderen. Als door de fabricagemethode verontreinigingen kunnen achterblijven die niet in de monografie van de farmacopee worden gecontroleerd, moeten deze verontreinigingen worden vermeld en moet een geschikte controleprocedure worden beschreven. Deze aanvullende controle moet worden gespecificeerd in een goedkeuringscertificaat van de Europese farmacopee.

(*) Voor voedingsmiddelen en voedselingrediënten die voldoen aan Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad (PB L 43 van 14. 2. 1997, blz. 1), kleurstoffen die in levensmiddelen mogen worden gebruikt die vallen onder Richtlijn 94/36/EG van het Europees Parlement en de Raad (PB L 237 van 10. 9. 1994, blz. 13), levensmiddelenadditieven die vallen onder Richtlijn 88/388/EEG van de Raad (PB L 184 van 15. 7. 1988, blz. 61), extractiemiddelen in de zin van Richtlijn 88/344/EEG van de Raad (PB nr. L 157 van 24. 6. 1988, blz. 28), laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 92/115/EEG, (PB L 409 van 31. 12. 1992, blz. 31) en voedingsmiddelen of voedselingrediënten die zijn ontstaan bij de biotechnologische stap die in de vervaardiging/productie is ingevoerd, is geen kennisgeving van een wijziging van de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen vereist.

(**) PB L 214 van 24. 8. 1993, blz. 1.

5. In bijlage II:

- Na de titel wordt de tekst van de eerste alinea en de subtitel vervangen door:

„Bepaalde wijzigingen in een vergunning om een geneesmiddel in de handel te brengen moeten worden beschouwd als een fundamentele wijziging in de voorwaarden van die vergunning en kunnen derhalve niet worden beschouwd als een wijziging

in de zin van artikel 15 van Richtlijn 75/319/EEG of in de zin van artikel 23 van Richtlijn 81/851/EEG, zodat daarvoor geen wijzigingsprocedures als bedoeld in de artikelen 4 tot 7 van deze verordening kunnen worden gevolgd. Voor deze wijzigingen, die hieronder worden vermeld, moet elke aanvraag in het kader van een volledige wetenschappelijke beoordelingsprocedure (zoals voor het verlenen van vergunning voor het in de handel brengen) worden bekeken. Een eventuele vergunning of een wijziging van de bestaande vergunning moet door de bevoegde nationale instanties worden afgegeven.

Deze bijlage laat de bepalingen van artikel 4 van Richtlijn 65/65/EEG en artikel 5 van Richtlijn 81/851/EEG onverlet.

- De tekst van wijziging nr. 1, onder i), wordt vervangen door:

„i) Toevoeging van een of meer werkzame stoffen, inclusief antigene bestanddelen voor vaccins, onverminderd de artikelen 7 bis en 7 ter inzake griepvaccins voor de mens.”.

- De tekst van wijziging nr. 4, onder ii), wordt vervangen door:

„ii) Verkorting van de wachttijd na toediening van een geneesmiddel voor dierengeneeskundig gebruik indien de verandering niet gekoppeld is aan de vaststelling of een wijziging van een maximumwaarde voor residuen overeenkomstig Verordening nr. (EEG) 2377/90 (*).

(*) PB L 224 van 18. 8. 1990, blz. 1.

Artikel 2

Deze verordening treedt in werking op de derde dag volgende op die van haar bekendmaking in het *Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen*.

Deze verordening is verbindend in al haar onderdelen en is rechtstreeks toepasselijk in elke lidstaat.

Gedaan te Brussel, 2 juni 1998.

Voor de Commissie

Martin BANGEMANN

Lid van de Commissie