

REGLAMENTO (CE) N° 1069/98 DE LA COMISIÓN**de 26 de mayo de 1998****por el que se modifica el Reglamento (CE) n° 542/95 relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización pertenecientes al ámbito de aplicación del Reglamento (CEE) n° 2309/93 del Consejo**

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea,

Visto el Reglamento (CEE) n° 2309/93 del Consejo, de 22 de julio de 1993, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos ⁽¹⁾, modificado por el Reglamento (CE) n° 649/98 de la Comisión ⁽²⁾, y, en particular, el apartado 4 de su artículo 15 y el apartado 4 de su artículo 37,

Considerando que, de acuerdo con la experiencia práctica obtenida en su aplicación, deben modificarse adecuadamente las disposiciones del Reglamento (CE) n° 542/95 de la Comisión, de 10 de marzo de 1995, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización pertenecientes al ámbito de aplicación del Reglamento (CEE) n° 2309/93 del Consejo ⁽³⁾;

Considerando que procede establecer un procedimiento que deba seguirse cuando la Comisión imponga restricciones de seguridad urgentes;

Considerando, además, que es necesario introducir algunas modificaciones en los anexos del Reglamento;

Considerando que las medidas previstas en el presente Reglamento se ajustan a los dictámenes respectivos del Comité permanente de los medicamentos de uso humano y del Comité permanente de medicamentos veterinarios,

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

Artículo 1

El Reglamento (CE) n° 542/95 quedará modificado como sigue:

1) en el artículo 1 se añadirá el apartado 3 siguiente:

«3. Cuando la Comisión imponga restricciones de seguridad urgentes de carácter provisional al titular de la autorización de comercialización, éste estará obli-

gado a presentar una solicitud de modificación teniendo en cuenta las restricciones de seguridad impuestas por la Comisión. Esta solicitud se presentará sin demora a la Agencia para que se apliquen los procedimientos que establecen los artículos 6 y 7 del presente Reglamento. Este apartado se entiende sin perjuicio del artículo 18 del Reglamento (CEE) n° 2309/93.»;

2) los apartados 1 y 2 del artículo 8 se sustituirán por el texto siguiente:

«1. Cuando el Comité competente emita dictamen, la Agencia informará inmediatamente al titular de la autorización de comercialización y a la Comisión, y enviará a la Comisión las enmiendas que deban hacerse en los términos de la autorización de comercialización acompañadas de los documentos que se indican en el apartado 3 del artículo 9 y en el apartado 3 del artículo 31 del Reglamento (CEE) n° 2309/93.

2. Los apartados 1 y 2 del artículo 31 del Reglamento (CEE) n° 2309/93 serán aplicables al dictamen emitido por el Comité competente.»;

3) en el anexo I, la letra A se sustituirá por el texto siguiente:

«A. Excepcionalmente, el procedimiento dispuesto en los artículos 6, 7 y 8 del presente Reglamento se aplicará:

— a las modificaciones de importancia menor n°s 11, 12, 13, 15 y 16 citadas a continuación, y a las modificaciones de importancia menor n°s 24 y 25 cuando el procedimiento de comprobación empleado no sea un método físico-químico en el caso de los medicamentos perteneciente al ámbito de aplicación de las Directivas 89/342/CEE ^(*), 89/381/CEE ^(**) o 90/677/CEE ^(***) del Consejo, o de los medicamentos que se consideren incluidos en la lista A del anexo del Reglamento (CEE) n° 2309/93,

— a cualquier modificación de importancia menor cuando tenga que efectuarse una inspección de una instalación de fabricación.

⁽¹⁾ DO L 214 de 24. 8. 1993, p. 1.

⁽²⁾ DO L 88 de 24. 3. 1998, p. 7.

⁽³⁾ DO L 55 de 11. 3. 1995, p. 15.

^(*) DO L 142 de 25. 5. 1989, p. 14.

^(**) DO L 181 de 28. 6. 1989, p. 44.

^(***) DO L 373 de 31. 12. 1990, p. 26.»;

4) en el anexo I, la modificación nº 1 se sustituirá por el texto siguiente:

«1. — *Cambios tras la modificación de la autorización de fabricación*

Requisito general: remitir a la autoridad competente la autorización de fabricación modificada.

— *Modificación del nombre de un fabricante del medicamento*

Requisito: la instalación de fabricación debe seguir siendo la misma.

— *Modificación de la instalación o instalaciones de fabricación para una parte o todo el proceso de fabricación del medicamento*

Requisito: no debe haber cambio ni en el proceso de fabricación ni en las especificaciones, incluidos los métodos de prueba.

— *Retirada de la autorización concedida a una instalación de fabricación»;*

5) en el anexo I, la modificación nº 5 se sustituirá por el texto siguiente:

«5. *Modificación del sistema de coloración del producto (adición, supresión o sustitución de un colorante o colorantes)*

Requisito: las propiedades funcionales deben seguir siendo las mismas y no debe haber cambios en las características de disolución cuando se trate de formas farmacéuticas sólidas. Cualquier pequeña modificación de la formación para mantener el peso total deberá hacerse mediante un excipiente que ya constituya actualmente una parte importante de dicha formulación.»;

6) en el anexo I, la modificación nº 6 se sustituirá por el texto siguiente:

«6. *Modificación del sistema de aromatización del producto (adición, supresión o sustitución de un aromatizante o aromatizantes)*

Requisito: el aromatizante propuesto debe ser conforme a la Directiva 88/388/CEE del Consejo (*). Cualquier pequeña modificación de la formulación para mantener el peso total deberá hacerse mediante un excipiente que ya constituya actualmente una parte importante de dicha formulación.

(*) DO L 184 de 15. 7. 1988, p. 61.»;

7) en el anexo I, a continuación de la modificación nº 10 se añadirá el texto siguiente:

«10 bis. *Adición o sustitución de un dispositivo de medición para formas farmacéuticas líquidas por vía oral y otras formas farmacéuticas*

Requisito: el tamaño y, en su caso, la precisión del dispositivo de medición propuesto deben ser compatibles con la posología aprobada.»;

8) en el anexo I, a continuación de la modificación nº 11 se añadirá el texto siguiente:

«11 bis. *Modificación del nombre del fabricante del principio activo*

Requisito: el fabricante del principio activo debe seguir siendo el mismo.

11 ter. *Modificación del suministrador de un compuesto intermedio utilizado en la fabricación del principio activo*

Requisito: las especificaciones, la vía de síntesis y los métodos de control de calidad deben ser los mismos que los ya aprobados.»;

9) en el anexo I, a continuación de la modificación nº 12 se añadirá el texto siguiente:

«Requisito alternativo: "... o se presente un certificado de conformidad con la farmacopea europea.».

12 bis. *Modificación de la especificación de un material inicial o intermedio utilizado en la fabricación del principio activo*

Requisito: debe hacerse más rigurosa la especificación o bien deben añadirse nuevas pruebas y límites.»;

10) en el anexo I, a continuación de la modificación nº 15 se añadirá el texto siguiente:

«15 bis. *Modificación de los controles del proceso aplicados durante la fabricación del producto*

Requisito: debe hacerse más rigurosa la especificación o bien deben añadirse nuevas pruebas y límites.»;

11) en el anexo I, a continuación de la modificación nº 20 se añadirá el texto siguiente:

«20 bis. *Prórroga del período de validez o del período de recontrol del principio activo*

Requisito: deben haberse hecho estudios de estabilidad con respecto al protocolo aprobado en el momento de la expedición de la autorización de comercialización; los estudios deben demostrar que siguen cumpliéndose las especificaciones pactadas acerca del final del período de validez.»;

- 12) en el anexo I, a continuación de la modificación nº 24 se añadirá el texto siguiente:

«24 bis. *Modificación del método de comprobación de un material inicial o intermedio utilizado en la fabricación del principio activo*

Requisito: los resultados de la validación del método deben demostrar que el nuevo procedimiento de comprobación es, como mínimo, equivalente al procedimiento anterior. La especificación no debe resultar negativamente afectada.»

- 13) en el anexo I, la nota a pie de página de la modificación nº 26 quedará redactada como sigue:

«Cuando los titulares de la autorización de comercialización hagan referencia a la edición vigente de la farmacopea, no se requerirá solicitud de modificación alguna, siempre que el cambio se realice dentro de los seis meses siguientes a la adopción de la monografía revisada.»

- 14) en el anexo I, el encabezamiento de la modificación nº 30 se sustituirá por el texto siguiente:

«30. *Modificación del tamaño del envase del medicamento*»;

se añadirá un requisito complementario: «El material de acondicionamiento debe seguir siendo el mismo.»

- 15) en el anexo I, se añadirá una nueva condición a la modificación nº 31:

«La modificación no debe referirse a un componente fundamental del material de acondicionamiento que afecta a la administración o utilización del producto.»

- 16) en el anexo I, el encabezamiento de la modificación nº 32 se sustituirá por el texto siguiente:

«32. *Modificación de las marcas de impresión, relieve u otras (salvo incisiones) de los comprimidos o de las marcas gráficas de las cápsulas, incluyendo la adición o modificación de las tintas utilizadas para el mercado del producto*»;

- 17) en el anexo I, a continuación de la modificación nº 33 se añadirá la modificación nº 34:

«34. — *Modificación del método de fabricación de un componente no proteínico a consecuencia de la posterior introducción de una fase biotecnológica*

Observaciones generales:

— Esta modificación concreta viene a completar las modificaciones ya existentes que pueden aplicarse en este

contexto particular, especialmente las nºs 4, 11, 12, 18, 19 y 26.

— Debe cumplirse la legislación comunitaria aplicable a determinados grupos de productos (*).

— Los medicamentos que contenga componentes proteínicos obtenidos mediante un procedimiento biotecnológico quedan dentro del ámbito de aplicación de la parte A del Reglamento (CEE) nº 2309/93.

— *Modificación en el método de fabricación de los componentes que se ajuste a la monografía de la farmacopea europea y esté acreditada mediante un certificado de conformidad con dicha farmacopea*

Condiciones generales: las especificaciones, propiedades fisicoquímicas y todas las características de los componentes tienen que seguir siendo las mismas.

— *Modificación en el proceso de fabricación de los componentes que requiera un nuevo método de comprobación de impurezas*

Requisito: las especificaciones, propiedades fisicoquímicas y todas las características del componente tienen que seguir siendo las mismas. El método de fabricación puede dejar impurezas no controladas en la monografía de la farmacopea; estas impurezas deben declararse y ha de describirse un procedimiento de comprobación adecuado. Esta comprobación complementaria debe especificarse en un certificado de conformidad con la farmacopea europea.

(*) No tendrán que notificarse como modificaciones de los términos de la autorización de comercialización los alimentos e ingredientes alimentarios a los que se aplica el Reglamento (CE) nº 258/97 del Parlamento Europeo y del Consejo (DO L 43 de 14. 2. 1997, p. 1), los colores para uso en productos alimenticios en el ámbito de la Directiva 94/36/CE del Parlamento Europeo y del Consejo (DO L 237 de 10. 9. 1994, p. 13), los aditivos alimenticios de la Directiva 88/388/CEE del Consejo (DO L 184 de 15. 7. 1988, p. 61), los disolventes de extracción con arreglo a la Directiva 88/344/CEE del Consejo (DO L 157 de 24. 6. 1988, p. 28), cuya última modificación la constituye la Directiva 92/115/CEE (DO L 409 de 31. 12. 1992, p. 31), y los alimentos o ingredientes alimenticios derivados de una fase biotecnológica que se haya introducido en la fabricación/producción.»

18) en el anexo II, después del encabezamiento, el primer párrafo y el encabezamiento a continuación se sustituirán por el texto siguiente:

«Determinados cambios introducidos en una autorización de comercialización producen una alteración radical de sus términos, por lo que no pueden entenderse como una modificación en el sentido atribuido en el apartado 4 del artículo 15 del Reglamento (CEE) n° 2309/93 y, por tanto, no pueden autorizarse mediante un procedimiento de modificación. Cualquier solicitud de este tipo de cambios, que se relacionan a continuación, tiene que examinarse dentro de un procedimiento completo de evaluación científica (como el de la concesión de una autorización de comercialización). Según corresponda, las autoridades nacionales competentes tendrán que conceder una autorización o una modificación de la autorización de comercialización en vigor.

El presente anexo ha de entenderse sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 4 de la Directiva

65/65/CEE y en el artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE.»;

19) en el anexo II, el inciso ii) de la modificación n° 4 se sustituirá por el texto siguiente:

«ii) Reducción del período de supresión de los medicamentos veterinarios cuando la modificación no esté relacionada con el establecimiento o la modificación de un límite máximo de residuos con arreglo al Reglamento (CEE) n° 2377/90 del Consejo (*).

(*) DO L 224 de 18. 8. 1990, p. 1.».

Artículo 2

El presente Reglamento entrará en vigor el tercer día siguiente al de su publicación en el *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*.

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

Hecho en Bruselas, el 26 de mayo de 1998.

Por la Comisión

Martin BANGEMANN

Miembro de la Comisión