

REGLAMENTO (CE) Nº 1146/98 DE LA COMISIÓN

de 2 de junio de 1998

por el que se modifica el Reglamento (CE) nº 541/95 relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización concedidas por la autoridad competente de un Estado miembro

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea,

Vista la Directiva 75/319/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas ⁽¹⁾, cuya última modificación la constituye la Directiva 93/39/CEE ⁽²⁾, y, en particular, su artículo 15,

Vista la Directiva 81/851/CEE del Consejo, de 28 de septiembre de 1981, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios ⁽³⁾, cuya última modificación la constituye la Directiva 93/40/CEE ⁽⁴⁾, y, en particular, su artículo 23,

Considerando que, de acuerdo con la experiencia práctica obtenida en su aplicación, deben modificarse adecuadamente las disposiciones del Reglamento (CE) nº 541/95 de la Comisión ⁽⁵⁾;

Considerando que conviene establecer un procedimiento para el caso de que una autoridad nacional competente imponga restricciones de seguridad urgentes;

Considerando, además, que es necesario simplificar el sistema de notificación para las modificaciones de menor importancia e 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 medicamentos de uso humano y del Comité permanente de medicamentos veterinarios,

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

Artículo 1

El Reglamento (CE) nº 541/95 quedará modificado como sigue:

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

«3. Cuando las autoridades nacionales competentes impongan restricciones de seguridad urgentes de carácter provisional al titular de la autorización de

comercialización, éste estará obligado a presentar una solicitud de modificación teniendo en cuenta las restricciones de seguridad impuestas por las autoridades nacionales. Esta solicitud se presentará sin demora a las autoridades nacionales competentes para que se apliquen los procedimientos que establecen los artículos 6 y 7 del presente Reglamento. Este apartado se entiende sin perjuicio de los artículos 15 *bis* de la Directiva 75/319/CEE y 23 *bis* de la Directiva 81/851/CEE.».

2) En el artículo 4, el apartado 2 se sustituirá por el texto siguiente:

«2. El Estado miembro de referencia informará inmediatamente a todos los demás Estados miembros afectados de la recepción de la solicitud, y asimismo de la fecha de inicio del procedimiento. El Estado miembro de referencia informará también al titular o titulares de la autorización de comercialización acerca de la fecha de inicio del procedimiento.».

3) A continuación del artículo 7 se añadirán los artículos 7 *bis* y 7 *ter* siguientes:

«Artículo 7 bis:

Dadas las peculiaridades inherentes a la fabricación de las vacunas de la gripe humana, se aplicarán las siguientes disposiciones:

1) En un plazo de 30 días a partir de la fecha del comienzo del procedimiento, la autoridad nacional competente del Estado miembro de referencia elaborará un informe de evaluación sobre el expediente farmacéutico y un proyecto de decisión, y remitirá ambos a las demás autoridades nacionales competentes afectadas.

2) En el transcurso de dicho plazo, la autoridad competente del Estado miembro de referencia sólo podrá enviar al titular de la autorización de comercialización una única solicitud de información complementaria de la ya facilitada con arreglo al artículo 6, de lo cual informará a las demás autoridades competentes afectadas.

3) En un plazo de 12 días a partir de la recepción del proyecto de decisión y del informe de evaluación, las demás autoridades nacionales competentes afectadas deberán aceptar dicho proyecto de decisión e informar de dicho extremo a la autoridad nacional competente del Estado miembro de referencia.

⁽¹⁾ DO L 147 de 9. 6. 1975, p. 13.

⁽²⁾ DO L 214 de 24. 8. 1993, p. 22.

⁽³⁾ DO L 317 de 6. 11. 1981, p. 1.

⁽⁴⁾ DO L 214 de 24. 8. 1993, p. 31.

⁽⁵⁾ DO L 55 de 11. 3. 1995, p. 7.

- 4) El solicitante remitirá los datos clínicos y, en su caso, los relativos a la estabilidad del medicamento a las autoridades competentes del Estado miembro de referencia y a las de los demás Estados miembros afectados, dentro de los 12 días siguientes a la expiración del plazo fijado en el apartado 3.

El Estado miembro de referencia evaluará estos datos y preparará una decisión definitiva dentro de los 7 días siguientes a la recepción de los datos mencionados en el primer guión. Cada una de las demás autoridades nacionales competentes aceptará este proyecto de decisión y adoptará una decisión de conformidad con tal proyecto dentro de los 7 días siguientes.

- 5) Si, durante el procedimiento previsto en el presente artículo, una autoridad competente plantea una cuestión de salud pública que considera que crea un obstáculo al reconocimiento mutuo de la decisión que vaya a tomarse, se aplicará, sin demora, lo dispuesto en el último apartado del artículo 15 de la Directiva 75/319/CEE.

Artículo 7ter

No obstante lo dispuesto en el artículo 7 bis, en caso de una situación de pandemia debidamente reconocida por la Organización Mundial de la Salud, las autoridades nacionales competentes, de manera excepcional y temporal, podrán considerar aceptada la modificación después de que se haya presentado una solicitud completa y antes de que finalice el procedimiento establecido en el artículo 7 bis.»

- 4) En el anexo I:

— El punto A se sustituirá por el texto siguiente:

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

— a las modificaciones de importancia menor números 11, 12, 13, 15 y 16 citadas a continuación, y a las modificaciones de importancia menor números 24 y 25 cuando el procedimiento de comprobación empleado no sea un método fisicoquímico en el caso de los medicamentos pertenecientes al ámbito de aplicación de las Directivas 89/342/CEE⁽¹⁾, 89/381/CEE⁽²⁾ o 90/677/CEE⁽³⁾ del Consejo, o de los medicamentos que se consideren incluidos en la lista A de la Directiva 87/22/CEE,

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

— La modificación nº 1 se sustituirá por el texto siguiente:

«1. Cambios tras la modificación de la autorización o autorizaciones de fabricación

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

— Modificación del nombre del 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 cambios ni el proceso de fabricación ni en las especificaciones, incluidos los métodos de prueba.

— Retirada de la autorización de fabricación concedida una instalación de fabricación.»

— 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 formulación para mantener el peso total deberá hacerse mediante un excipiente que ya constituya actualmente una parte importante de dicha formulación.»

— 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. 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.»

— A continuación de la modificación nº 10 se insertará 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.»

— 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».
- A continuación de la modificación nº 12 se añadirá el texto siguiente:
- «Requisito alternativo: "... o se presenta 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.».
- 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.».
- 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: tienen que 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 acordadas sobre el final del período de validez.».
- 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 anterior. La especificación no debe resultar afectada negativamente».
- La nota a pie de página de la modificación nº 26 se modificará de la siguiente manera:
- «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.».
- El encabezamiento de la modificación nº 30 se sustituirá por el texto siguiente:
- «30. *Modificación del tamaño del envase del medicamento*»
- Se añade un requisito complementario: «El material de acondicionamiento debe seguir siendo el mismo».
- Se añadirá una nueva condición a la modificación nº 31:
- «La modificación no debe referirse a un componente fundamental del material de acondicionamiento que afecte a la administración o utilización del producto.».
- 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 marco del producto.*
- (Requisitos no modificados)
- Se añadirá la modificación nº 34 a continuación de la nº 33:
- «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 se entiende sin perjuicio de otras modificaciones del presente anexo que puedan aplicarse en este contexto particular.
- Deberá cumplirse la legislación comunitaria aplicable a determinados grupos de productos (*).
- Los medicamentos que contengan componentes proteínicos obtenidos mediante un procedimiento biotecnológico quedan dentro del ámbito de aplicación de la parte A del Reglamento (CEE) nº 2309/93 del Consejo (**).
- *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) n° 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/CEE 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.

(**) DO L 214 de 24. 8. 1993, p. 1.*.

5) 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 artículo 15 de la Directiva

75/319/CEE o en el sentido del artículo 23 de la Directiva 81/85/CEE y, por tanto, no pueden autorizarse mediante los procedimientos de modificación indicados en los artículos 4 a 7 del presente Reglamento. 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.*.

— El párrafo i) de la modificación n° 1 se sustituirá por el texto siguiente:

«i) Adición de uno o más principios activos incluidos componentes antigénicos para vacunas sin perjuicio de lo dispuesto en los artículos 7 *bis* y 7 *ter* sobre la gripe humana.».

— El párrafo 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 (*).

(*) DO L 22 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 2 de junio de 1998.

Por la Comisión

Martin BANGEMANN

Miembro de la Comisión