VERORDNUNG (EG) Nr. 1146/98 DER KOMMISSION

vom 2. Juni 1998

zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 541/95 über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung, die von einer zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats erteilt wurde

DIE KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft,

gestützt auf die Richtlinie 75/319/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten [1], zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/39/EWG [2], insbesondere auf Artikel 15,

gestützt auf die Richtlinie 81/851/EWG des Rates vom 28. September 1981 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Tierarzneimittel [3], zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/40/EWG [4], insbesondere auf Artikel 23,

in Erwägung nachstehender Gründe:

Aufgrund der praktischen Erfahrungen bei der Anwendung der Verordnung (EG) Nr. 541/95 der Kommission [5] sollten geeignete Bestimmungen zu dieser Verordnung erlassen werden.

Es ist angemessen, ein Verfahren für den Fall vorzusehen, daß eine zuständige einzelstaatliche Behörde Notfallmaßnahmen anordnet.

Darüber hinaus müssen das Mitteilungsverfahren für geringfügige Änderungen vereinfacht und verschiedene Änderungen in den Anhängen dieser Verordnung vorgenommen werden.

Die Bestimmungen dieser Verordnung entsprechen der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel und des Ständigen Ausschusses für Tierarzneimittel —

HAT FOLGENDE VERORDNUNG ERLASSEN:

Artikel 1

Die Verordnung (EG) Nr. 541/95 wird wie folgt geändert:

1. In Artikel 1 wird folgender Absatz 3 angefügt:

„(3) Sofern die zuständigen einzelstaatlichen Behörden dem Zulassungsinhaber vorläufige Notfallmaßnahmen auferlegen, ist der Zulassungsinhaber verpflichtet, einen Änderungsantrag einzureichen, der die von den einzelstaatlichen Behörden angeordneten Notfallmaßnahmen berücksichtigt. Dieser Antrag ist den zuständigen einzelstaatlichen Behörden unverzüglich vorzulegen, damit die Verfahren gemäß den Artikeln 6 und 7 dieser Verordnung angewandt werden können. Dieser Absatz berührt nicht die Bestimmungen des Artikels 15a der Richtlinie 75/319/EWG und des Artikels 23a der Richtlinie 81/851/EWG."

2. In Artikel 4 erhält Absatz 2 folgende Fassung:

„(2) Der Referenzmitgliedstaat unterrichtet unverzüglich alle anderen betroffenen Mitgliedstaaten über den Erhalt des Antrags sowie über das Datum, zu dem das Verfahren eingeleitet wird. Der Referenzmitgliedstaat unterrichtet ferner den bzw. die Zulassungsinhaber über das Datum der Einleitung des Verfahrens."

3. Nach Artikel 7 werden folgende Artikel 7a und 7b angefügt:

„*Artikel 7a*

Angesichts der Besonderheiten bei der Herstellung von Humangrippeimpfstoffen gilt folgendes:

1. Innerhalb von 30 Tagen nach Einleitung des Verfahrens erstellt die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats einen Beurteilungsbericht über die Arzneimittelunterlagen und einen Entscheidungsentwurf, die den anderen zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten übermittelt werden.

2. Innerhalb dieser Frist kann die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats den Zulassungsinhaber einmalig um Angaben ersuchen, die die gemäß Artikel 6 bereits vorgelegten Informationen ergänzen. Diese Behörde unterrichtet die anderen betroffenen zuständigen Behörden entsprechend.

3. Innerhalb von 12 Tagen nach Erhalt des Entscheidungsentwurfs und des Beurteilungsberichts nehmen die anderen zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten diesen Entscheidungsentwurf an und unterrichten die zuständige Behörde des Referenzmitgliedstaats entsprechend.

[1] ABl. L 147 vom 9. 6. 1975, S. 13.
[2] ABl. L 214 vom 24. 8. 1993, S. 22.
[3] ABl. L 317 vom 6. 11. 1981, S. 1.
[4] ABl. L 214 vom 24. 8. 1993, S. 31.
[5] ABl. L 55 vom 11. 3. 1995, S. 7.

4. Der Antragsteller übermittelt den zuständigen Behörden des Referenzmitgliedstaats und den zuständigen Behörden der anderen betroffenen Mitgliedstaaten innerhalb von 12 Tagen nach Ablauf der in Absatz 3 genannten Frist die klinischen Daten sowie gegebenenfalls die Daten über die Haltbarkeit des Arzneimittels.

   Der Referenzmitgliedstaat beurteilt diese Daten und erstellt innerhalb von sieben Tagen nach Erhalt der in Absatz 1 genannten Angaben eine endgültige Entscheidung. Alle anderen zuständigen einzelstaatlichen Behörden nehmen diesen Entscheidungsentwurf an und verabschieden innerhalb der folgenden sieben Tage eine Entscheidung im Einklang mit diesem Entwurf.

5. Wenn eine zuständige Behörde im Laufe des in diesem Artikel genannten Verfahrens eine die öffentliche Gesundheit betreffende Frage aufwirft, die ihrer Ansicht nach ein Hindernis für die gegenseitige Anerkennung der zu treffenden Entscheidung darstellt, ist unverzüglich auf die Bestimmungen des Artikels 15 letzter Absatz der Richtlinie 75/319/EWG Bezug zu nehmen.

Artikel 7b

Unbeschadet der Bestimmungen des Artikels 7a können die zuständigen einzelstaatlichen Behörden bei Ausbrechen einer von der Weltgesundheitsorganisation ordnungsgemäß festgestellten Epidemie die Änderung nach Vorlage eines vollständigen Antrags und vor Abschluß des Verfahrens gemäß Artikel 7a ausnahmsweise und vorläufig als angenommen betrachten."

4. In Anhang I

— erhält Buchstabe A folgende Fassung:

„A. Abweichend von den Bestimmungen dieser Verordnung gilt das Verfahren gemäß den Artikeln 6 und 7 dieser Verordnung:

— für die geringfügigen Änderungen Nr. 11, 12, 13, 15 und 16 (siehe unten) sowie für die geringfügigen Änderungen Nr. 24 und 25, wenn es sich bei dem angewandten Prüfverfahren nicht um eine physikalisch-chemische Methode für Arzneimittel handelt, die unter die Richtlinien 89/342/EWG [1], 89/381/EWG [2] oder 90/677/EWG [3] des Rates fallen oder für Arzneimittel gemäß Liste A der Richtlinie 87/22/EWG;

— für alle geringfügigen Änderungen, wenn eine spezielle Inspektion eines Herstellungsortes erforderlich ist.";

— erhält Änderung Nr. 1 folgende Fassung:

„1. *Änderung infolge der Änderung(en) einer Herstellungserlaubnis*

Allgemeine Bedingung: Die geänderte Herstellungserlaubnis ist der zuständigen Behörde vorzulegen.

— Änderung des Namens des Arzneimittelherstellers

Bedingung: Der Herstellungsort muß derselbe bleiben.

— Änderung des bzw. der Herstellungsorte für das gesamte Arzneimittelherstellungsverfahren oder Teile desselben

Bedingung: Keine Änderung des Herstellungsverfahrens oder der Spezifikationen, einschließlich der Prüfmethoden.

— Zurücknahme der Herstellungserlaubnis für einen Herstellungsort.";

— erhält Änderung Nr. 5 folgende Fassung:

„5. *Farbliche Änderung des Arzneimittels (Hinzufügen, Streichen oder Ersetzen von Farbstoff(en))*

Bedingung: Gleiche Wirkungsmerkmale, unverändertes Auflösungsprofil bei festen Dosierungsformen. Jede geringfügige Änderung der Formulierung zwecks Beibehaltung des Gesamtgewichts sollte mittels eines Hilfsstoffs erfolgen, der bereits einen Großteil der Formulierung ausmacht.";

— erhält Änderung Nr. 6 folgende Fassung:

„6. *Geschmackliche Änderung des Arzneimittels (Hinzufügen, Streichen oder Ersetzen von Geschmacksstoff(en))*

Bedingung: Der vorgeschlagene Geschmacksstoff muß den Bestimmungen der Richtlinie 88/388/EWG des Rates entsprechen. Jede geringfügige Änderung der Formulierung zwecks Beibehaltung des Gesamtgewichts sollte mittels eines Hilfsstoffs erfolgen, der bereits einen Großteil der Formulierung ausmacht.";

— wird nach Änderung Nr. 10 folgender Wortlaut angefügt:

„10a. *Hinzufügen oder Ersetzen der Meßvorrichtung für flüssige orale oder sonstige Dosierungsformen*

Bedingung: Die Größe und gegebenenfalls Genauigkeit der vorgeschlagenen Meßvorrichtung müssen mit der genehmigten Dosierung vereinbar sein.";

— wird nach Änderung Nr. 11 folgender Wortlaut angefügt:

„11a. *Änderung des Namens des Wirkstoffherstellers*

Bedingung: Der Hersteller des Wirkstoffs muß derselbe bleiben.

11b. *Änderung des Lieferanten eines zur Wirkstoffherstellung verwendeten Zwischenerzeugnisses*

Bedingung: Spezifikationen, Herstellungs- und Qualitätskontrollverfahren entsprechen den bereits genehmigten Spezifikationen und Verfahren.“;

— wird nach Änderung Nr. 12 folgender Wortlaut angefügt:

„Bedingung (wahlweise): „... oder es wird ein Eignungszertifikat des Europäischen Arzneibuchs vorgelegt.‘

12a. *Änderung der Spezifikationen der zur Wirkstoffherstellung verwendeten Ausgangsstoffe oder Zwischenerzeugnisse*

Bedingung: Die Spezifikationen müssen verschärft werden, oder es müssen neue Prüfungen und Grenzwerte hinzukommen.“;

— wird nach Änderung Nr. 15 folgender Wortlaut angefügt:

„15a. *Änderung der Zwischenkontrollen im Herstellungsverfahren des Arzneimittels*

Bedingung: Die Spezifikationen müssen verschärft werden, oder es müssen neue Prüfungen und Grenzwerte hinzukommen.“;

— wird nach Änderung Nr. 20 folgender Wortlaut angefügt:

„20a. *Verlängerung der Haltbarkeitsdauer des Wirkstoffs oder des Überprüfungszeitraums*

Bedingung: Haltbarkeitsprüfungen gemäß dem zum Zeitpunkt der Zulassungserteilung genehmigten Prüfplan müssen durchgeführt worden sein; aus ihnen muß hervorgehen, daß die festgelegten Spezifikationen zur Haltbarkeit weiterhin eingehalten werden.“;

— wird nach Änderung Nr. 24 folgender Wortlaut angefügt:

„24a. *Änderung des Verfahrens zur Prüfung der für die Wirkstoffherstellung verwendeten Ausgangsstoffe oder Zwischenerzeugnisse*

Bedingung: Durch eine Verfahrensvalidierung muß nachgewiesen werden können, daß das neue Prüfverfahren mit dem alten Verfahren zumindest gleichwertig ist. Keine Beeinträchtigung der Spezifikationen.“;

— erhält die Fußnote der Änderung Nr. 26 folgende Fassung:

„Wenn der Zulassungsinhaber auf die gültige Ausgabe des Arzneibuchs verweist, ist kein Änderungsantrag erforderlich, sofern die Änderung innerhalb von sechs Monaten nach Verabschiedung der überarbeiteten Monographie erfolgt.“;

— erhält der Titel der Änderung Nr. 30 folgende Fassung:

„30. *Änderung der Packungsgröße eines Arzneimittels*

Zusätzliche Bedingung: Das Verpackungsmaterial bleibt unverändert.“;

— wird zur Änderung Nr. 31 folgende neue Bedingung hinzugefügt:

„Die Änderung betrifft keinen wesentlichen Bestandteil des Verpackungsmaterials, der die Abgabe oder Verabreichung des Arzneimittels beeinträchtigt.“;

— erhält der Titel der Änderung Nr. 32 folgende Fassung:

„32. *Änderung von Aufdruck, Form oder anderen Markierungen (Ausnahme Ritzlinie) von Tabletten oder Kapselaufdrucken, einschließlich Hinzufügung oder Änderung der zur Produktmarkierung verwendeten Tinten“;*

(Bedingungen unverändert)

— wird nach Änderung Nr. 33 eine Änderung Nr. 34 angefügt:

„34. *Änderung des Verfahrens zur Herstellung eines nicht eiweißhaltigen Bestandteils aufgrund nachträglicher Einführung eines biotechnologischen Verfahrens*

Allgemeine Bemerkungen:

Von dieser Änderung bleiben andere Änderungen dieses Anhangs, die in diesem speziellen Zusammenhang angewandt werden können, unberührt.

Für spezielle Erzeugnisgruppen (*) geltende gemeinschaftliche Rechtsvorschriften müssen eingehalten werden.

Die Arzneimittel, die eiweißhaltige Bestandteile enthalten, die durch ein biotechnologisches Verfahren gewonnen werden, fallen in den Geltungsbereich von Teil A der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates (**).

— *Änderung des Verfahrens zur Herstellung von Bestandteilen, die mit einer Monographie des Europäischen Arzneibuchs übereinstimmen und durch ein Eignungszertifikat des Europäischen Arzneibuchs nachgewiesen werden*

Bedingungen: Die Spezifikationen und physikalisch-chemischen Eigenschaften sowie alle Merkmale des Bestandteils bleiben unverändert.

— *Änderung des Herstellungsverfahrens für Bestandteile, die ein neues Prüfverfahren für Verunreinigungen erfordern*

Bedingungen: Die Spezifikationen und physikalisch-chemischen Eigenschaften sowie alle Merkmale des Bestandteils bleiben unverändert. Das Herstellungsverfahren kann Verunreinigungen hinterlassen, die durch die Monographie des Arzneibuchs nicht abgedeckt sind. Diese Verunreinigungen müssen angegeben werden, und ein geeignetes Prüfverfahren ist zu beschreiben. Dieses zusätzliche Verfahren muß in einem Eignungszertifikat des Europäischen Arzneibuchs spezifiziert sein.

(*) Lebensmittel und Lebensmittelzutaten gemäß den Bestimmungen der Verordnung (EG) Nr. 258/97 des Europäischen Parlaments und des Rates (ABl. L 43 vom 14. 2. 1997, S. 1), für Lebensmittel bestimmte Farbstoffe gemäß der Richtlinie 94/36/EWG des Rates (ABl. L 237 vom 10. 9. 1994, S. 13), Lebensmittelzusatzstoffe gemäß der Richtlinie 88/388/EWG des Rates (ABl. L 184 vom 15. 7. 1988, S. 61), Extraktionslösemittel im Sinne der Richtlinie 88/344/EWG des Rates (ABl. L 157 vom 24. 6. 1988, S. 28), zuletzt geändert durch die Richtlinie 92/115/EWG (ABl. L 409 vom 31. 12. 1992, S. 31), und Lebensmittel oder Lebensmittelzutaten, die durch in das Herstellungsverfahren eingeführte biotechnologische Methoden gewonnen werden, brauchen nicht als Änderung der Zulassung mitgeteilt zu werden.

(**) ABl. L 214 vom 24. 8. 1993, S. 1."

5. In Anhang II

— erhalten der erste Absatz nach dem Titel und der darauffolgende Untertitel folgende Fassung:

„Bestimmte Änderungen einer Zulassung müssen als wesentliche Änderungen dieser Zulassung betrachtet werden und gelten daher nicht als Änderung im Sinne des Artikels 15 der Richtlinie 75/319/EWG oder im Sinne des Artikels 23 der Richtlinie 81/851/EWG, weshalb sie auch nicht nach dem Änderungsverfahren gemäß den Artikeln 4 bis 7 dieser Verordnung gewährt werden können. Für diese unten aufgeführten Änderungen muß jeder Antrag im Rahmen eines vollständigen wissenschaftlichen Bewertungsverfahrens (wie bei Anträgen auf Erteilung einer Zulassung) geprüft werden. Gegebenenfalls müssen die zuständigen einzelstaatlichen Behörden eine Zulassung erteilen oder eine Änderung der bestehenden Zulassung vornehmen.

Dieser Anhang berührt nicht die Bestimmungen des Artikels 4 der Richtlinie 65/65/EWG und des Artikels 5 der Richtlinie 81/851/EWG.";

— erhält Änderung Nr. 1 Ziffer i) folgende Fassung:

„i) Hinzufügen eines oder mehrerer Wirkstoffe, einschließlich antigener Bestandteile für Impfstoffe unbeschadet der Bestimmungen der Artikel 7a und 7b über beim Menschen auftretende Grippe;";

— erhält Änderung Nr. 4 Ziffer ii) folgende Fassung:

„ii) Verkürzung der Wartezeit eines Tierarzneimittels, wenn die Änderung nicht mit der Festlegung oder Änderung einer Rückstandshöchstmenge gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 (*) verbunden ist.

(*) ABl. L 224 vom 18. 8. 1990. S. 1."

Artikel 2

Diese Verordnung tritt drei Tage nach ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften* in Kraft.

Diese Verordnung ist in allen ihren Teilen verbindlich und gilt unmittelbar in jedem Mitgliedstaat.

Brüssel, den 2. Juni 1998

Für die Kommission

Martin BANGEMANN

Mitglied der Kommission