

**VERORDENING (EG) Nr. 1234/2008 VAN DE COMMISSIE**

**van 24 november 2008**

**betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik**

**(Voor de EER relevante tekst)**

DE COMMISSIE VAN DE EUROPESE GEMEENSCHAPPEN,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap,

Gelet op Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik <sup>(1)</sup>, en met name op artikel 39, lid 1,

Gelet op Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik <sup>(2)</sup>, en met name op artikel 35, lid 1,

Gelet op Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau <sup>(3)</sup>, en met name op artikel 16, lid 4, en artikel 41, lid 6,

Overwegende hetgeen volgt:

(1) Het communautaire wettelijke kader betreffende wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen is vastgelegd in Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Commissie van 3 juni 2003 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van een door een bevoegde instantie van een lidstaat verleende vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik <sup>(4)</sup> en Verordening (EG) nr. 1085/2003 van de Commissie van 3 juni 2003 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die binnen het toepassingsgebied van Verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad vallen <sup>(5)</sup>. In het licht van de praktische ervaring met de toepassing van die twee verordeningen is het dienstig dat zij opnieuw worden bekeken om een eenvoudiger, duidelijker en flexibeler wettelijk kader vast te stellen, dat hetzelfde

niveau van bescherming van de gezondheid van mens en dier waarborgt.

(2) De in de Verordeningen (EG) nr. 1084/2003 en (EG) nr. 1085/2003 vastgestelde procedures moeten daarom worden aangepast, zonder evenwel af te wijken van de algemene beginselen waarop die procedures zijn gebaseerd. Ter wille van de evenredigheid moeten homeopathische geneesmiddelen en traditionele kruidengeneesmiddelen waarvoor geen vergunning voor het in de handel brengen is verleend maar waarvoor een vereenvoudigde registratieprocedure geldt, uitgesloten blijven van de werkingssfeer van de verordening.

(3) De wijzigingen in de voorwaarden voor het in de handel brengen van geneesmiddelen kunnen in verschillende categorieën worden ingedeeld, afhankelijk van het niveau van het risico voor de gezondheid van mens en dier en het effect op de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het desbetreffende geneesmiddel. Daarom moeten definities voor elke van deze categorieën worden vastgesteld. Om de voorspelbaarheid te vergroten, moeten richtsnoeren over de bijzonderheden van de verschillende categorieën wijzigingen worden vastgesteld en regelmatig in het licht van de wetenschappelijke en technische vooruitgang worden bijgewerkt, met name rekening houdend met de ontwikkelingen op het gebied van de internationale harmonisatie. Het Europees Geneesmiddelenbureau (hierna „het Bureau” genoemd) en de lidstaten moeten ook in staat worden gesteld om aanbevelingen te doen over de indeling van onvoorziene wijzigingen.

(4) Er moet worden verduidelijkt dat bepaalde wijzigingen die het hoogste potentiële effect op de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van geneesmiddelen hebben, een volledige wetenschappelijke beoordeling vereisen, zoals ook wordt uitgevoerd voor de evaluatie van nieuwe aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen.

(5) Om het totale aantal wijzigingsprocedures verder te verminderen en de bevoegde instanties in staat te stellen zich vooral te richten op de wijzigingen die een echt effect op de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid hebben, moet voor bepaalde kleine wijzigingen een jaarlijks rapportagesysteem worden ingevoerd. Dergelijke wijzigingen hoeven vooraf niet te worden goedgekeurd en moeten binnen twaalf maanden na de uitvoering daarvan worden gemeld. Het jaarlijkse rapportagesysteem mag echter niet worden toegepast voor andere kleine wijzigingen waarvan de onmiddellijke rapportage nodig is voor het continue toezicht op het desbetreffende geneesmiddel.

<sup>(1)</sup> PB L 311 van 28.11.2001, blz. 1.

<sup>(2)</sup> PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67.

<sup>(3)</sup> PB L 136 van 30.4.2004, blz. 1.

<sup>(4)</sup> PB L 159 van 27.6.2003, blz. 1.

<sup>(5)</sup> PB L 159 van 27.6.2003, blz. 24.

- (6) Elke wijziging moet afzonderlijk worden ingediend. Een groepering van wijzigingen moet echter in bepaalde gevallen worden toegestaan om het onderzoek van de wijzigingen te vergemakkelijken en de administratieve lasten te verminderen. Een groepering van wijzigingen in de voorwaarden van verscheidene vergunningen voor het in de handel brengen van dezelfde vergunninghouder is alleen toegestaan als voor alle desbetreffende vergunningen exact dezelfde groep wijzigingen geldt.
- (7) Om dubbel werk bij de evaluatie van de wijzigingen in de voorwaarden van verscheidene vergunningen voor het in de handel brengen te vermijden, moet een werkverdelingsprocedure worden vastgesteld waarbij één instantie, die is gekozen uit de bevoegde instanties van de lidstaten en het Bureau, de wijzigingen namens de andere betrokken instanties onderzoekt.
- (8) Er moeten bepalingen worden vastgesteld die in overeenstemming zijn met die van Richtlijn 2001/82/EG en Richtlijn 2001/83/EG wat betreft de rol van de coördinatiegroepen die zijn opgericht bij artikel 31 van Richtlijn 2001/82/EG en artikel 27 van Richtlijn 2001/83/EG, om de samenwerking tussen de lidstaten te vergroten en de beslechting van geschillen bij de evaluatie van bepaalde wijzigingen mogelijk te maken.
- (9) Deze verordening moet verduidelijken wanneer de houder van een vergunning voor het in de handel brengen een bepaalde wijziging mag toepassen, aangezien een dergelijke verduidelijking van essentieel belang is voor de economische actoren.
- (10) Er moet een overgangperiode worden vastgesteld om alle betrokken partijen, met name de lidstaten en het bedrijfsleven, de nodige tijd te geven om zich aan het nieuwe wettelijke kader aan te passen.
- (11) De in deze verordening vervatte maatregelen zijn in overeenstemming met de adviezen van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik en het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik,
- a) vergunningen die zijn verleend overeenkomstig Richtlijn 87/22/EEG van de Raad <sup>(1)</sup>, de artikelen 32 en 33 van Richtlijn 2001/82/EG, de artikelen 28 en 29 van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004;
- b) vergunningen die zijn verleend ingevolge een verwijzing, als bedoeld in de artikelen 36, 37 en 38 van Richtlijn 2001/82/EG of de artikelen 32, 33 en 34 van Richtlijn 2001/83/EG, die tot volledige harmonisatie heeft geleid.
2. Deze verordening is niet van toepassing op de overdracht van een vergunning voor het in de handel brengen van een houder van een vergunning voor het in de handel brengen (hierna „de houder” genoemd) naar een andere.
3. Hoofdstuk II is alleen van toepassing op wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen die zijn verleend overeenkomstig Richtlijn 87/22/EEG, hoofdstuk 4 van Richtlijn 2001/82/EG of hoofdstuk 4 van Richtlijn 2001/83/EG.
4. Hoofdstuk III is alleen van toepassing op wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen die zijn verleend overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004 (hierna „gecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen” genoemd).

## Artikel 2

### Definities

Voor de toepassing van deze verordening wordt verstaan onder:

1. „wijziging in de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen” of „wijziging”: een wijziging van de inhoud van de gegevens en bescheiden, bedoeld in:
- a) artikel 12, lid 3, de artikelen 13, 13 bis, 13 ter, 13 quater, 13 quinques en 14 en bijlage I van Richtlijn 2001/82/EG en artikel 31, lid 2, van Verordening (EG) nr. 726/2004 voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik;
- b) artikel 8, lid 3, de artikelen 9, 10, 10 bis, 10 ter, 10 quater en 11 en bijlage I van Richtlijn 2001/83/EG, artikel 6, lid 2, van Verordening (EG) nr. 726/2004, artikel 7, lid 1, onder a), en artikel 34, lid 1, van Verordening (EG) nr. 1901/2006 van het Europees Parlement en de Raad <sup>(2)</sup> en artikel 7 en artikel 14, lid 1, van Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad <sup>(3)</sup> voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik;

HEEFT DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

## HOOFDSTUK I

### ALGEMENE BEPALINGEN

#### Artikel 1

#### Onderwerp en toepassingsgebied

1. Deze verordening stelt bepalingen vast betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van de volgende vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik:

<sup>(1)</sup> PB L 15 van 17.1.1987, blz. 38.

<sup>(2)</sup> PB L 378 van 27.12.2006, blz. 1.

<sup>(3)</sup> PB L 324 van 10.12.2007, blz. 121.

2. „kleine wijziging van type IA”: een wijziging die slechts een minimaal effect of überhaupt geen effect heeft op de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van het desbetreffende geneesmiddel;
3. „ingrijpende wijziging van type II”: een wijziging die geen uitbreiding is en een significant effect kan hebben op de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van het desbetreffende geneesmiddel;
4. „uitbreiding van een vergunning voor het in de handel brengen” of „uitbreiding”: een wijziging die is opgenomen in bijlage I en aan de daarin vastgestelde voorwaarden voldoet;
5. „kleine wijziging van type IB”: een wijziging die geen kleine wijziging van type IA, geen ingrijpende wijziging van type II en geen uitbreiding is;
6. „betrokken lidstaat”: een lidstaat waarvan de bevoegde instantie een vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel in kwestie heeft verleend;
7. „relevante instantie”:

- a) de bevoegde instantie van elke betrokken lidstaat;
  - b) in geval van gecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen, het Bureau;
8. „urgente beperkende veiligheidsmaatregel”: een tussentijdse wijziging in de productinformatie als gevolg van nieuwe informatie die van invloed is op het veilige gebruik van het geneesmiddel, betreffende met name één of meer van de volgende punten in de samenvatting van de kenmerken van het product: therapeutische indicaties, dosering, contra-indicaties, waarschuwingen, doelsoorten en wachttijden na toediening.

#### Artikel 3

##### Indeling van wijzigingen

1. Voor wijzigingen die geen uitbreiding zijn is de indeling van bijlage II van toepassing.

2. Een wijziging die geen uitbreiding is en waarvan de indeling na toepassing van de voorschriften van deze verordening, rekening houdend met de in artikel 4, lid 1, onder a), bedoelde richtsnoeren en in voorkomend geval met de toepasselijke aanbevelingen krachtens artikel 5, niet vaststaat, wordt automatisch als een kleine wijziging van type IB beschouwd.

3. In afwijking van lid 2 wordt een wijziging die geen uitbreiding is en waarvan de indeling na toepassing van de voorschriften in deze verordening niet vaststaat, in de volgende gevallen als een ingrijpende wijziging van type II beschouwd:

- a) op verzoek van de houder bij indiening van de wijziging;
- b) wanneer de bevoegde instantie van de referentielidstaat als bedoeld in artikel 32 van Richtlijn 2001/82/EG en artikel 28 van Richtlijn 2001/83/EG (hierna de „referentielidstaat” genoemd) in overleg met de andere betrokken lidstaten of, in geval van een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen, het Bureau na de beoordeling van de geldigheid van een kennisgeving overeenkomstig artikel 9, lid 1, of artikel 15, lid 1, en rekening houdend met de overeenkomstig artikel 5 gedane aanbevelingen, concludeert dat de wijziging een significant effect op de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van het desbetreffende geneesmiddel kan hebben.

#### Artikel 4

##### Richtsnoeren

1. De Commissie stelt na raadpleging van de lidstaten, het Bureau en de betrokken partijen de volgende richtsnoeren op:

- a) richtsnoeren over de bijzonderheden van de verschillende categorieën wijzigingen;
- b) richtsnoeren over de toepassing van de in de hoofdstukken II, III en IV van deze verordening vastgestelde procedures, alsook over de volgens deze procedures in te dienen bescheiden.

2. De in lid 1, onder a), bedoelde richtsnoeren worden uiterlijk op de in artikel 28, tweede alinea, bedoelde datum opgesteld en worden regelmatig bijgewerkt, rekening houdend met de overeenkomstig artikel 5 gedane aanbevelingen en de wetenschappelijke en technische vooruitgang.

### Artikel 5

#### Aanbeveling over onvoorziene wijzigingen

1. Vóór de indiening of het onderzoek van een wijziging in de indeling waarvan niet in deze verordening is voorzien, kan een houder of een bevoegde instantie van een lidstaat de in artikel 31 van Richtlijn 2001/82/EG of in artikel 27 van Richtlijn 2001/83/EG bedoelde coördinatiegroep (hierna „de coördinatiegroep” genoemd) of, in geval van een wijziging in de voorwaarden van een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen, het Bureau verzoeken een aanbeveling te doen over de indeling van de wijziging.

De in de eerste alinea bedoelde aanbeveling moet in overeenstemming zijn met de in artikel 4, lid 1, onder a), bedoelde richtsnoeren. Zij wordt binnen 45 dagen na ontvangst van het verzoek verstrekt en aan de houder, het Bureau en de bevoegde instanties van alle lidstaten toegezonden.

2. Het Bureau en de twee in lid 1 bedoelde coördinatiegroepen werken samen om te zorgen voor de samenhang van de overeenkomstig dat lid verstrekte aanbevelingen en maken die aanbevelingen bekend waarbij alle commercieel vertrouwelijke informatie wordt weggelaten.

### Artikel 6

#### Wijzigingen die aanleiding geven tot de herziening van productinformatie

Wanneer een wijziging aanleiding geeft tot de herziening van de samenvatting van de kenmerken van het product, de etikettering of de bijsluiter, wordt deze herziening als onderdeel van die wijziging beschouwd.

### Artikel 7

#### Groepering van wijzigingen

1. Wanneer kennisgeving wordt gedaan van of een aanvraag wordt ingediend voor verscheidene wijzigingen, wordt een afzonderlijke kennisgeving of aanvraag, als vastgesteld in de hoofdstukken II, III en IV, ingediend voor elke beoogde wijziging.

2. In afwijking van lid 1 is het volgende van toepassing:

- a) wanneer op hetzelfde ogenblik aan dezelfde relevante instantie kennisgeving wordt gedaan van dezelfde kleine wijzigingen van type IA in de voorwaarden van één of meer vergunningen voor het in de handel brengen, die in het bezit zijn van dezelfde houder, kan een enkele kennisgeving, als bedoeld in de artikelen 8 en 14, voor al deze wijzigingen worden ingediend;

- b) wanneer verscheidene wijzigingen in de voorwaarden van dezelfde vergunning voor het in de handel brengen tegelijkertijd worden ingediend, kan een enkele kennisgeving van al deze wijzigingen worden ingediend, mits de desbetreffende wijzigingen tot één van de in bijlage III vermelde gevallen behoren of, indien zij niet tot één van die gevallen behoren, mits de bevoegde instantie van de referentielidstaat in overleg met de andere betrokken lidstaten of, in geval van een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen, het Bureau ermee instemt om die wijzigingen aan dezelfde procedure te onderwerpen.

De in de eerste alinea, onder b), bedoelde indiening van de kennisgeving geschiedt door middel van:

- een enkele kennisgeving, als bedoeld in de artikelen 9 en 15, wanneer ten minste één van de wijzigingen een kleine wijziging van type IB is en alle wijzigingen kleine wijzigingen zijn;
- een enkele kennisgeving, als bedoeld in de artikelen 10 en 16, wanneer ten minste één van de wijzigingen een ingrijpende wijziging van type II is en geen van de wijzigingen een uitbreiding is;
- een enkele kennisgeving, als bedoeld in artikel 19, wanneer ten minste één van de wijzigingen een uitbreiding is.

## HOOFDSTUK II

### WIJZIGINGEN IN VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN DIE ZIJN VERLEEND OVEREENKOMSTIG RICHTLIJN 87/22/EEG, HOOFDSTUK 4 VAN RICHTLIJN 2001/82/EG OF HOOFDSTUK 4 VAN RICHTLIJN 2001/83/EG

#### Artikel 8

#### Kennisgevingsprocedure voor kleine wijzigingen van type IA

1. Wanneer een kleine wijziging van type IA wordt aangebracht, dient de houder tegelijkertijd bij alle relevante instanties een kennisgeving in, die de in bijlage IV vermelde elementen bevat. Deze kennisgeving wordt ingediend binnen twaalf maanden na de uitvoering van de wijziging.

De kennisgeving wordt echter onmiddellijk na de uitvoering van de wijziging ingediend in geval van kleine wijzigingen die een onmiddellijke kennisgeving vereisen voor het continue toezicht op het desbetreffende geneesmiddel.

2. Binnen 30 dagen na ontvangst van de kennisgeving worden de in artikel 11 bedoelde maatregelen genomen.

*Artikel 9***Kennisgevingsprocedure voor kleine wijzigingen van type IB**

1. De houder dient tegelijkertijd bij alle relevante instanties een kennisgeving in, die de in bijlage IV vermelde elementen bevat.

Als de kennisgeving voldoet aan het bepaalde in de eerste alinea, bevestigt de bevoegde instantie van de referentielidstaat na overleg met de andere betrokken lidstaten de ontvangst van een geldige kennisgeving.

2. Als de bevoegde instantie van de referentielidstaat binnen 30 dagen na de bevestiging van de ontvangst van een geldige kennisgeving de houder geen ongunstig advies heeft gestuurd, wordt de kennisgeving geacht door alle relevante instanties te zijn aanvaard.

Wanneer de kennisgeving door de bevoegde instantie van de referentielidstaat wordt aanvaard, worden de in artikel 11 bedoelde maatregelen genomen.

3. Wanneer de bevoegde instantie van de referentielidstaat van mening is dat de kennisgeving niet kan worden aanvaard, stelt zij de houder en de andere relevante instanties daarvan in kennis, met opgave van de redenen waarop haar ongunstig advies is gebaseerd.

Binnen 30 dagen na ontvangst van het ongunstige advies kan de houder bij alle relevante instanties een gewijzigde kennisgeving indienen om naar behoren rekening te houden met de in dat advies opgegeven redenen.

Als de houder de kennisgeving niet overeenkomstig de tweede alinea wijzigt, wordt de kennisgeving geacht door alle relevante instanties te zijn afgewezen en worden de in artikel 11 bedoelde maatregelen genomen.

4. Wanneer een gewijzigde kennisgeving is ingediend, beoordeelt de bevoegde instantie van de referentielidstaat haar binnen 30 dagen na ontvangst en worden de in artikel 11 bedoelde maatregelen genomen.

*Artikel 10***Procedure voor de voorafgaande goedkeuring van ingrijpende wijzigingen van type II**

1. De houder dient tegelijkertijd bij alle relevante instanties een aanvraag in, die de in bijlage IV vermelde elementen bevat.

Als de aanvraag aan de in de eerste alinea vastgestelde eisen voldoet, bevestigt de bevoegde instantie van de referentielidstaat de ontvangst van een geldige aanvraag en stelt zij de houder en de andere relevante instanties ervan in kennis dat de procedure start vanaf de datum van de ontvangstbevestiging.

2. Binnen 60 dagen na de bevestiging van de ontvangst van een geldige aanvraag stelt de bevoegde instantie van de referentielidstaat een beoordelingsverslag en een besluit over de aanvraag op, die aan de andere relevante instanties worden toegezonden.

De bevoegde instantie van de referentielidstaat kan de in de eerste alinea bedoelde periode verkorten vanwege de urgentie van de zaak of haar verlengen tot 90 dagen voor in deel 1 van bijlage V vermelde wijzigingen.

De in de eerste alinea bedoelde periode bedraagt 90 dagen voor in deel 2 van bijlage V vermelde wijzigingen.

3. Binnen de in lid 2 bedoelde periode kan de bevoegde instantie van de referentielidstaat de houder verzoeken om aanvullende informatie te verstrekken binnen een door die bevoegde instantie vastgestelde termijn. In dit geval:

- a) stelt de bevoegde instantie van de referentielidstaat de andere betrokken bevoegde instanties in kennis van haar verzoek om aanvullende informatie;
- b) wordt de procedure opgeschort totdat deze aanvullende informatie is verstrekt;
- c) kan de bevoegde instantie van de referentielidstaat de in lid 2 bedoelde periode verlengen.

4. Onverminderd artikel 13 en binnen 30 dagen na ontvangst van het besluit en het beoordelingsverslag, als bedoeld in lid 2, erkennen de relevante instanties het besluit en stellen de bevoegde instantie van de referentielidstaat hiervan in kennis.

Als een relevante instantie binnen de in de eerste alinea bedoelde periode niet heeft verklaard het met het besluit niet eens te zijn overeenkomstig artikel 13, wordt het besluit geacht door die relevante instantie te zijn erkend.



5. Wanneer het in lid 2 bedoelde besluit door alle relevante instanties overeenkomstig lid 4 is erkend, worden de in artikel 11 bedoelde maatregelen genomen.

#### Artikel 11

##### Maatregelen om de procedures van de artikelen 8 tot en met 10 te sluiten

1. Wanneer naar dit artikel wordt verwezen, neemt de bevoegde instantie van de referentielidstaat de volgende maatregelen:

- a) zij deelt de houder en de andere relevante instanties mee of de wijziging wordt aanvaard of afgewezen;
- b) wanneer de wijziging wordt afgewezen, stelt zij de houder en de andere relevante instanties in kennis van de redenen van de afwijzing;
- c) zij deelt de houder en de andere relevante instanties mee of de wijziging een aanpassing van het besluit tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen vereist.

2. Wanneer naar dit artikel wordt verwezen, past elke relevante instantie, zo nodig en binnen de in lid 1 van artikel 23 vastgestelde termijn, het besluit tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig de aanvaarde wijziging aan.

#### Artikel 12

##### Griepvaccins voor de mens

1. In afwijking van artikel 10 is de in de leden 2 tot en met 6 vastgestelde procedure van toepassing op het onderzoek van wijzigingen betreffende veranderingen in de werkzame stof voor de jaarlijkse aanpassing van een griepvaccin voor de mens.

2. De houder dient tegelijkertijd bij alle relevante instanties een aanvraag in, die de in bijlage IV vermelde elementen bevat.

Als de aanvraag aan de in de eerste alinea vastgestelde eisen voldoet, bevestigt de bevoegde instantie van de referentielidstaat de ontvangst van een geldige aanvraag en stelt zij de houder en de andere relevante instanties ervan in kennis dat de procedure start vanaf de datum van de ontvangstbevestiging.

3. Binnen 30 dagen na de bevestiging van de ontvangst van een geldige aanvraag stelt de bevoegde instantie van de

referentielidstaat een beoordelingsverslag en een besluit over de aanvraag op, die aan de andere relevante instanties worden toegezonden.

4. Binnen de in lid 3 vastgestelde periode kan de bevoegde instantie van de referentielidstaat de houder verzoeken om aanvullende informatie te verstrekken. Zij stelt de andere relevante instanties daarvan in kennis.

5. Binnen 12 dagen na ontvangst van het besluit en het beoordelingsverslag, als bedoeld in lid 3, erkennen de relevante instanties het besluit en stellen de bevoegde instantie van de referentielidstaat hiervan in kennis.

6. Op verzoek van de bevoegde instantie van de referentielidstaat worden de klinische gegevens en de gegevens over de stabiliteit van het geneesmiddel door de houder bij alle relevante instanties ingediend binnen 12 dagen na het verstrijken van de in lid 5 bedoelde periode.

De bevoegde instantie van de referentielidstaat evalueert de in de eerste alinea bedoelde gegevens en stelt binnen zeven dagen na ontvangst van de gegevens een definitief besluit op. De andere relevante instanties erkennen dat definitief besluit binnen zeven dagen na ontvangst daarvan en stellen een besluit overeenkomstig het definitieve besluit vast.

#### Artikel 13

##### Coördinatiegroep en arbitrage

1. Wanneer de erkenning van een besluit overeenkomstig artikel 10, lid 4, of de goedkeuring van een advies overeenkomstig artikel 20, lid 8, onder b), niet mogelijk is wegens een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid in geval van geneesmiddelen voor menselijk gebruik of, in geval van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, wegens een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mensen of dieren of voor het milieu, verzoekt een relevante instantie dat het geschilpunt onverwijld wordt voorgelegd aan de coördinatiegroep.

De partij die het niet eens is, geeft alle betrokken lidstaten en de aanvrager een uitvoerige toelichting van de redenen voor haar standpunt.

2. Wat het in lid 1 bedoelde geschilpunt betreft, is het bepaalde in artikel 33, leden 3 tot en met 5, van Richtlijn 2001/82/EG of artikel 29, leden 3 tot en met 5, van Richtlijn 2001/83/EG van toepassing.

## HOOFDSTUK III

**WIJZIGINGEN IN GECENTRALISEERDE VERGUNNINGEN  
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN***Artikel 14***Kennisgevingsprocedure voor kleine wijzigingen van  
type IA**

1. Wanneer een kleine wijziging van type IA wordt aangebracht, dient de houder bij het Bureau een kennisgeving in, die de in bijlage IV vermelde elementen bevat. Deze kennisgeving wordt ingediend binnen twaalf maanden na de uitvoering van de wijziging.

De kennisgeving wordt echter onmiddellijk na de uitvoering van de wijziging ingediend in geval van kleine wijzigingen die een onmiddellijke kennisgeving vereisen voor het continue toezicht op het desbetreffende geneesmiddel.

2. Binnen 30 dagen na ontvangst van de kennisgeving worden de in artikel 17 bedoelde maatregelen genomen.

*Artikel 15***Kennisgevingsprocedure voor kleine wijzigingen van  
type IB**

1. De houder dient bij het Bureau een kennisgeving in, die de in bijlage IV vermelde elementen bevat.

Als de kennisgeving voldoet aan het bepaalde in de eerste alinea, bevestigt het Bureau de ontvangst van een geldige kennisgeving.

2. Als het Bureau binnen 30 dagen na de bevestiging van de ontvangst van een geldige kennisgeving de houder geen ongunstig advies heeft gestuurd, wordt zijn advies geacht gunstig te zijn.

Wanneer het advies van het Bureau over de kennisgeving gunstig is, worden de in artikel 17 bedoelde maatregelen genomen.

3. Wanneer het Bureau van mening is dat de kennisgeving niet kan worden aanvaard, stelt het de houder daarvan in kennis, met opgave van de redenen waarop zijn ongunstig advies is gebaseerd.

Binnen 30 dagen na ontvangst van het ongunstige advies kan de houder bij het Bureau een gewijzigde kennisgeving indienen

om naar behoren rekening te houden met de in dat advies opgegeven redenen.

Als de houder de kennisgeving niet overeenkomstig de tweede alinea wijzigt, wordt de kennisgeving geacht te zijn afgewezen en worden de in artikel 17 bedoelde maatregelen genomen.

4. Wanneer een gewijzigde kennisgeving is ingediend, beoordeelt het Bureau haar binnen 30 dagen na ontvangst en worden de in artikel 17 bedoelde maatregelen genomen.

*Artikel 16***Procedure voor de voorafgaande goedkeuring van  
ingrijpende wijzigingen van type II**

1. De houder dient bij het Bureau een aanvraag in, die de in bijlage IV vermelde elementen bevat.

Als de aanvraag voldoet aan het bepaalde in de eerste alinea, bevestigt het Bureau de ontvangst van een geldige aanvraag.

2. Het Bureau brengt een advies uit over de in lid 1 bedoelde geldige aanvraag binnen 60 dagen na ontvangst daarvan.

Het Bureau kan de in de eerste alinea bedoelde periode verkorten vanwege de urgentie van de zaak of haar verlengen tot 90 dagen voor in deel 1 van bijlage V vermelde wijzigingen.

De in de eerste alinea bedoelde periode bedraagt 90 dagen voor in deel 2 van bijlage V vermelde wijzigingen.

3. Binnen de in lid 2 bedoelde periode kan het Bureau de houder verzoeken om aanvullende informatie te verstrekken binnen een door het Bureau vastgestelde termijn. De procedure wordt opgeschort totdat de aanvullende informatie is verstrekt. In dit geval kan het Bureau de in lid 2 bedoelde periode verlengen.

4. Artikel 9, leden 1 en 2, en artikel 34, leden 1 en 2, van Verordening (EG) nr. 726/2004 zijn van toepassing op het advies over de geldige aanvraag.

Binnen 15 dagen na goedkeuring van het definitieve advies over de geldige aanvraag worden de in artikel 17 bedoelde maatregelen genomen.

*Artikel 17***Maatregelen om de procedures van de artikelen 14 tot en met 16 te sluiten**

1. Wanneer naar dit artikel wordt verwezen, neemt het Bureau de volgende maatregelen:

- a) het deelt de houder en de Commissie mee of zijn advies over de wijziging gunstig of ongunstig is;
- b) wanneer zijn advies over de wijziging ongunstig is, stelt het de houder en de Commissie in kennis van de redenen voor dat advies;
- c) het deelt de houder en de Commissie mee of de wijziging een aanpassing van het besluit tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen vereist.

2. Wanneer naar dit artikel wordt verwezen, past de Commissie, zo nodig, op grond van een voorstel van het Bureau en binnen de in lid 1 van artikel 23 vastgestelde termijn het besluit tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen aan en werkt zij het in artikel 13, lid 1, en artikel 38, lid 1, van Verordening (EG) nr. 726/2004 bedoelde communautaire geneesmiddelenregister dienovereenkomstig bij.

*Artikel 18***Griepvaccins voor de mens**

1. In afwijking van artikel 16 is de in de leden 2 tot en met 7 vastgestelde procedure van toepassing op het onderzoek van wijzigingen betreffende veranderingen in de werkzame stof voor de jaarlijkse aanpassing van een griepvaccin voor de mens.

2. De houder dient bij het Bureau een aanvraag in, die de in bijlage IV vermelde elementen bevat.

Als de aanvraag aan de in de eerste alinea vastgestelde eisen voldoet, bevestigt het Bureau de ontvangst van een geldige aanvraag en stelt het de houder ervan in kennis dat de procedure start vanaf de datum van de ontvangstbevestiging.

3. Binnen 45 dagen na de bevestiging van de ontvangst van een geldige aanvraag brengt het Bureau zijn advies over de aanvraag uit.

4. Binnen de in lid 3 bedoelde periode kan het Bureau de houder verzoeken om aanvullende informatie te verstrekken.

5. Het Bureau dient zijn advies onverwijld bij de Commissie in.

De Commissie stelt zo nodig en op grond van dat advies een besluit over de wijziging in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen vast en stelt de houder daarvan in kennis.

6. Op verzoek dient de houder de klinische gegevens en de gegevens over de stabiliteit van het geneesmiddel bij het Bureau in binnen 12 dagen na het verstrijken van de in lid 3 bedoelde periode.

Het Bureau evalueert de in de eerste alinea bedoelde gegevens en brengt zijn definitieve advies uit binnen tien dagen na ontvangst van de gegevens. Het Bureau deelt zijn definitieve advies aan de Commissie en de houder mee binnen drie dagen na de datum waarop het zijn definitieve advies heeft uitgebracht.

7. De Commissie past zo nodig en op grond van het definitieve advies van het Bureau het besluit tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen aan en werkt het in artikel 13, lid 1, van Verordening (EG) nr. 726/2004 bedoelde communautaire geneesmiddelenregister dienovereenkomstig bij.

## HOOFDSTUK IV

## AFDELING 1

**Bijzondere procedures***Artikel 19***Uitbreiding van vergunningen voor het in de handel brengen**

1. Een aanvraag voor een uitbreiding van een vergunning voor het in de handel brengen wordt geëvalueerd volgens dezelfde procedure als is toegepast voor de verlening van de vergunning voor het in de handel brengen waarop zij betrekking heeft.

2. Een uitbreiding wordt hetzij toegekend door een vergunning voor het in de handel brengen te verlenen volgens dezelfde procedure als is toegepast voor de verlening van de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen waarop zij betrekking heeft, hetzij door de uitbreiding in die vergunning op te nemen.

*Artikel 20***Werkverdelingsprocedure**

1. Wanneer een kleine wijziging van type IB, een ingrijpende wijziging van type II of een groep wijzigingen in de gevallen van artikel 7, lid 2, onder b), die geen uitbreiding bevat, betrekking heeft op verscheidene vergunningen voor het in de handel brengen, die in het bezit zijn van dezelfde houder, kan de houder van dergelijke vergunningen in afwijking van artikel 7, lid 1, en de artikelen 9, 10, 15 en 16 de procedure volgen die is vastgesteld in de leden 3 tot en met 9 van dit artikel.



2. Voor de uitvoering van de leden 3 tot en met 9 wordt onder „referentie-instantie” verstaan:

- a) het Bureau, wanneer ten minste één van de in lid 1 bedoelde vergunningen voor het in de handel brengen een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen is, of
- b) de bevoegde instantie van een betrokken lidstaat, gekozen door de coördinatiegroep, rekening houdend met een aanbeveling van de houder, in de andere gevallen.

3. De houder dient bij alle relevante instanties een aanvraag in die de in bijlage IV vermelde elementen bevat, met een opgave van de aanbevolen referentie-instantie.

Als de aanvraag voldoet aan het bepaalde in de eerste alinea, kiest de coördinatiegroep een referentie-instantie en bevestigt die referentie-instantie de ontvangst van een geldige aanvraag.

Wanneer de gekozen referentie-instantie de bevoegde instantie is van een lidstaat die niet voor alle geneesmiddelen waarop de aanvraag betrekking heeft een vergunning voor het in de handel brengen heeft verleend, kan de coördinatiegroep een andere relevante instantie kiezen om de referentie-instantie bij de beoordeling van de aanvraag bij te staan.

4. De referentie-instantie brengt een advies uit over de in lid 3 bedoelde geldige aanvraag binnen één van de volgende perioden:

- a) een periode van 60 dagen na de bevestiging van de ontvangst van een geldige aanvraag in geval van kleine wijzigingen van type IB of ingrijpende wijzigingen van type II;
- b) een periode van 90 dagen na de bevestiging van de ontvangst van een geldige aanvraag in geval van wijzigingen, opgenomen in deel 2 van bijlage V.

5. De referentie-instantie kan de in lid 4, onder a), bedoelde periode verkorten vanwege de urgentie van de zaak of haar verlengen tot 90 dagen voor in deel 1 van bijlage V vermelde wijzigingen.

6. Binnen de in lid 4 bedoelde periode kan de referentie-instantie de houder verzoeken om aanvullende informatie te

verstrekken binnen een door de referentie-instantie vastgestelde termijn. In dit geval:

- a) stelt de referentie-instantie de andere relevante instanties in kennis van haar verzoek om aanvullende informatie;
- b) wordt de procedure opgeschort totdat deze aanvullende informatie is verstrekt;
- c) kan de referentie-instantie de in lid 4, onder a), bedoelde periode verlengen.

7. Wanneer de referentie-instantie het Bureau is, zijn artikel 9, leden 1 tot en met 3, en artikel 34, leden 1 tot en met 3, van Verordening (EG) nr. 726/2004 van toepassing op het advies over de geldige aanvraag, als bedoeld in lid 4.

Wanneer het advies over een geldige aanvraag gunstig is:

- a) past de Commissie binnen 30 dagen na ontvangst van het definitieve advies en op grond van een voorstel van het Bureau zo nodig de desbetreffende gecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen aan en werkt zij het in artikel 13, lid 1, en artikel 38, lid 1, van Verordening (EG) nr. 726/2004 bedoelde communautaire geneesmiddelenregister dienovereenkomstig bij;
- b) keuren de betrokken lidstaten binnen 30 dagen na ontvangst van het definitieve advies van het Bureau dat definitieve advies goed, stellen zij het Bureau daarvan in kennis en passen zij zo nodig de desbetreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig aan, tenzij binnen 30 dagen na ontvangst van het definitieve advies een verwijzingsprocedure overeenkomstig artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG of artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG wordt ingeleid.

8. Wanneer de referentie-instantie de bevoegde instantie van een lidstaat is:

- a) zendt zij haar advies over de geldige aanvraag naar de houder en alle relevante instanties;

b) keuren de relevante instanties onverminderd artikel 13 en binnen 30 dagen na ontvangst daarvan dat advies goed, stellen zij de referentie-instantie daarvan in kennis en passen zij de desbetreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig aan.

9. Op verzoek van de referentie-instantie verstrekken de betrokken lidstaten informatie over de vergunningen voor het in de handel brengen waarop de wijziging betrekking heeft met het oog op de verificatie van de geldigheid van de aanvraag en het uitbrengen van het advies over de geldige aanvraag.

#### Artikel 21

### Pandemische situatie met betrekking tot griep bij de mens

1. Wanneer een pandemische situatie ten aanzien van griep bij de mens officieel wordt erkend door de Wereldgezondheidsorganisatie of de Gemeenschap in het kader van Beschikking nr. 2119/98/EG van het Europees Parlement en de Raad <sup>(1)</sup> kunnen de relevante instanties of, in geval van gecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen, de Commissie in afwijking van de artikelen 12, 18 en 19 bij wijze van uitzondering en tijdelijk een wijziging in de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen van een vaccin tegen griep bij de mens aanvaarden, wanneer bepaalde niet-klinische of klinische gegevens ontbreken.

2. Wanneer een wijziging overeenkomstig lid 1 wordt aanvaard, dient de houder de ontbrekende niet-klinische en klinische gegevens in binnen een door de relevante instantie vastgestelde termijn.

#### Artikel 22

### Urgente beperkende veiligheidsmaatregelen

1. Wanneer de houder bij een risico voor de volksgezondheid, in geval van geneesmiddelen voor menselijk gebruik of, in geval van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, bij een risico voor de gezondheid van mensen of dieren of voor het milieu op eigen initiatief urgente beperkende veiligheidsmaatregelen neemt, stelt hij alle relevante instanties en, in geval van een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen, de Commissie daarvan onverwijld in kennis.

Als de relevante instanties of, in geval van een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen, de Commissie binnen 24 uur na ontvangst van die informatie geen bezwaar hebben gemaakt, worden de urgente beperkende veiligheidsmaatregelen geacht te zijn aanvaard.

2. Bij een risico voor de volksgezondheid, in geval van geneesmiddelen voor menselijk gebruik of, in geval van

geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, bij een risico voor de gezondheid van mensen of dieren of voor het milieu kunnen de relevante instanties of, in geval van gecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen, de Commissie de houder urgente beperkende veiligheidsmaatregelen opleggen.

3. Wanneer een urgente beperkende veiligheidsmaatregel door de houder wordt genomen of door een relevante instantie of de Commissie wordt opgelegd, dient de houder de overeenkomstige aanvraag voor de wijziging binnen 15 dagen na het ingaan van die maatregel in.

#### AFDELING 2

### Aanpassing van het besluit tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen en uitvoering

#### Artikel 23

### Aanpassing van het besluit tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen

1. De aanpassing van het besluit tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen als gevolg van de in de hoofdstukken II en III vastgestelde procedures vindt plaats:

a) binnen dertig dagen na ontvangst van de in artikel 11, lid 1, onder c), en artikel 17, lid 1, onder c), bedoelde informatie, wanneer de desbetreffende wijziging overeenkomstig artikel 36 van Verordening (EG) nr. 1901/2006 aanleiding geeft tot een verlenging met zes maanden van de in artikel 13, leden 1 en 2, van Verordening (EEG) nr. 1768/92 van de Raad <sup>(2)</sup> bedoelde periode;

b) binnen twee maanden na ontvangst van de in artikel 11, lid 1, onder c), en artikel 17, lid 1, onder c), bedoelde informatie, in geval van ingrijpende wijzigingen van type II en kleine wijzigingen van type IA, die geen onmiddellijke kennisgeving voor het continue toezicht op het desbetreffende geneesmiddel vereisen;

c) binnen zes maanden na ontvangst van de in artikel 11, lid 1, onder c), en artikel 17, lid 1, onder c), bedoelde informatie, in de andere gevallen.

2. Wanneer het besluit tot verlening van een vergunning voor het in de handel brengen als gevolg van één van de in de hoofdstukken II, III en IV vastgestelde procedures wordt aangepast, stelt de relevante instantie of, in geval van gecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen, de Commissie de houder onverwijld in kennis van het aangepaste besluit.

<sup>(1)</sup> PB L 268 van 3.10.1998, blz. 1.

<sup>(2)</sup> PB L 182 van 2.7.1992, blz. 1.

*Artikel 24***Uitvoering van wijzigingen**

1. Een kleine wijziging van type IA kan te allen tijde vóór de voltooiing van de in de artikelen 8 en 14 vastgestelde procedures worden uitgevoerd.

Wanneer een kennisgeving betreffende een of meer kleine wijzigingen van type IA wordt afgewezen, staakt de houder de toepassing van de desbetreffende wijziging(en) onmiddellijk na ontvangst van de in artikel 11, lid 1, onder a), en artikel 17, lid 1, onder a), bedoelde informatie.

2. Kleine wijzigingen van type IB kunnen alleen worden uitgevoerd in de volgende gevallen:

- a) nadat de bevoegde instantie van de referentielidstaat de houder ervan in kennis heeft gesteld dat zij de kennisgeving overeenkomstig artikel 9 heeft aanvaard, of nadat de kennisgeving overeenkomstig artikel 9, lid 2, wordt geacht te zijn aanvaard;
- b) nadat het Bureau de houder ervan in kennis heeft gesteld dat zijn in artikel 15 bedoelde advies gunstig is, of nadat dat advies overeenkomstig artikel 15, lid 2, gunstig wordt geacht;
- c) nadat de in artikel 20 bedoelde referentie-instantie de houder ervan in kennis heeft gesteld dat haar definitieve advies gunstig is.

3. Ingrijpende wijzigingen van type II kunnen alleen worden uitgevoerd in de volgende gevallen:

- a) 30 dagen nadat de bevoegde instantie van de referentielidstaat de houder ervan in kennis heeft gesteld dat zij de wijziging overeenkomstig artikel 10 heeft aanvaard, mits alle documenten die voor de wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen nodig zijn, aan de betrokken lidstaten zijn verstrekt;
- b) nadat de Commissie het besluit tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig de aanvaarde wijziging heeft aangepast en de houder hiervan in kennis heeft gesteld;
- c) 30 dagen nadat de in artikel 20 bedoelde referentie-instantie de houder ervan in kennis heeft gesteld dat haar advies gunstig is, tenzij een arbitrageprocedure overeenkomstig artikel 13 of een verwijzingsprocedure overeenkomstig artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG of artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG is ingeleid.

4. Een uitbreiding kan alleen worden uitgevoerd nadat de relevante instantie of, in geval van een uitbreiding van een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen, de Commissie het besluit tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig de aanvaarde uitbreiding heeft aangepast en de houder hiervan in kennis heeft gesteld.

5. Urgente beperkende veiligheidsmaatregelen en wijzigingen die betrekking hebben op veiligheidskwesties worden uitgevoerd binnen een tijds kader dat is overeengekomen door de houder en de relevante instantie en, in geval van een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen, de Commissie.

In afwijking van de eerste alinea worden urgente beperkende veiligheidsmaatregelen en wijzigingen in verband met veiligheidskwesties die betrekking hebben op overeenkomstig hoofdstuk 4 van Richtlijn 2001/82/EG of hoofdstuk 4 van Richtlijn 2001/83/EG verleende vergunningen voor het in de handel brengen uitgevoerd binnen een tijds kader dat in overleg met de andere relevante instanties door de houder en de bevoegde instantie van de referentielidstaat is overeengekomen.

## HOOFDSTUK V

## SLOTBEPALINGEN

*Artikel 25***Continue monitoring**

Op verzoek van een relevante autoriteit verstrekt de houder onverwijld alle informatie over de uitvoering van een bepaalde wijziging.

*Artikel 26***Evaluatie**

Uiterlijk twee jaar na de in artikel 28, tweede alinea, bedoelde datum evalueren de diensten van de Commissie de toepassing van deze verordening ten aanzien van de indeling van wijzigingen en gaan zij na of voorgesteld moet worden de bijlagen I, II en V aan de wetenschappelijke en technische vooruitgang aan te passen.

*Artikel 27***Intrekking en overgangsbepaling**

1. De Verordeningen (EG) nr. 1084/2003 en (EG) nr. 1085/2003 worden ingetrokken.

Verwijzingen naar de ingetrokken verordeningen gelden als verwijzingen naar deze verordening.

2. In afwijking van lid 1 blijven de Verordeningen (EG) nr. 1084/2003 en (EG) nr. 1085/2003 van toepassing op geldige kennisgevingen of aanvragen voor wijzigingen die op de in artikel 28, tweede alinea, bedoelde datum nog in behandeling zijn.

*Artikel 28***Inwerkingtreding**

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

Zij is van toepassing met ingang van 1 januari 2010.

In afwijking van de tweede alinea kunnen de in artikel 5 bedoelde aanbevelingen over onvoorziene wijzigingen met ingang van de in de eerste alinea bedoelde datum van inwerkingtreding gevraagd, uitgebracht en gepubliceerd worden.

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

Gedaan te Brussel, 24 november 2008.

*Voor de Commissie*  
Günter VERHEUGEN  
*Vicevoorzitter*

---

## BIJLAGE I

**Uitbreiding van vergunningen voor het in de handel brengen**

1. Veranderingen in de werkzame stof(fen):
  - a) vervanging van een chemische werkzame stof door een ander zout/ester/complex/derivaat (met dezelfde therapeutische groep), wanneer de kenmerken inzake werkzaamheid/veiligheid niet significant verschillen;
  - b) vervanging door een ander isomeer of een ander isomeermengsel of vervanging van een mengsel door één isomeer (bv. vervanging van het racemaat door één enantiomeer), wanneer de kenmerken inzake werkzaamheid/veiligheid niet significant verschillen;
  - c) vervanging van een biologische werkzame stof door een stof met een enigszins andere moleculestructuur, wanneer de kenmerken inzake werkzaamheid/veiligheid niet significant verschillen, met uitzondering van:
    - veranderingen in de werkzame stof van een seizoensgebonden, pre-pandemisch of pandemisch vaccin tegen griep bij de mens;
    - vervanging of toevoeging van een serotype, stam, antigeen of combinatie van serotypen, stammen of antigenen voor een diergeneeskundig vaccin tegen aviaire influenza, mond-en-klauwzeer of bluetongue;
    - vervanging van een stam voor een diergeneeskundig vaccin tegen paardeninfluenza;
  - d) wijziging van de vector die voor de productie van het antigeen of de grondstof wordt gebruikt, inclusief een nieuwe moedercelbank met een andere herkomst wanneer de kenmerken inzake werkzaamheid/veiligheid niet significant verschillen;
  - e) een nieuw ligand of een nieuw koppelingsmechanisme voor een radiofarmaceuticum, wanneer de kenmerken inzake werkzaamheid/veiligheid niet significant verschillen;
  - f) verandering in het extractiesolvent of de verhouding kruidengeneesmiddel tot kruidenpreparaat wanneer de kenmerken inzake werkzaamheid/veiligheid niet significant verschillen.
2. Veranderingen in de sterkte, de farmaceutische vorm en de toedieningsweg:
  - a) verandering in de biobeschikbaarheid;
  - b) verandering in de farmacokinetiek, bijvoorbeeld in de afgiftesnelheid;
  - c) verandering van de sterkte/potentie of toevoeging van een nieuwe sterkte/potentie;
  - d) verandering van de farmaceutische vorm of toevoeging van een nieuwe farmaceutische vorm;
  - e) verandering van de toedieningsweg of toevoeging van een nieuwe toedieningsweg <sup>(1)</sup>.
3. Andere veranderingen die specifiek betrekking hebben op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die bestemd zijn om te worden toegediend aan voor de productie van levensmiddelen gebruikte dieren: verandering in of toevoeging van een soort waarvoor het geneesmiddel bestemd is.

---

<sup>(1)</sup> Bij parenterale toediening moet onderscheid worden gemaakt tussen intra-arteriële, intraveneuze, intramusculaire, subcutane en andere toedieningswegen. Bij de toediening aan pluimvee worden inhalatie, orale toediening en oculaire toediening (verneveling) voor vaccinatie als gelijkwaardige toedieningswegen beschouwd.



## BIJLAGE II

**Indeling van wijzigingen**

1. De volgende wijzigingen worden ingedeeld als kleine wijzigingen van type IA:
  - a) wijzigingen van louter administratieve aard die verband houden met de identiteit en contactgegevens van:
    - de houder;
    - de fabrikant of leverancier van in het fabricageproces of eindproduct gebruikte grondstoffen, reagentia, tussenproducten of werkzame stoffen;
  - b) wijzigingen in verband met de schrapping van een fabricagelocatie, inclusief voor een werkzame stof, tussenproduct of eindproduct, verpakingslocatie, voor de vrijgave van charges verantwoordelijke fabrikant, locatie waar chargebeproeving plaatsvindt;
  - c) wijzigingen in verband met kleine veranderingen in een goedgekeurde fysisch-chemische testprocedure, wanneer wordt aangetoond dat de aangepaste procedure ten minste gelijkwaardig is met de vorige testprocedure, passende validatiestudies zijn uitgevoerd en uit de resultaten blijkt dat de aangepaste testprocedure ten minste gelijkwaardig is met de vorige testprocedure;
  - d) wijzigingen in verband met veranderingen in de specificaties van de werkzame stof of van een excipiënt om te voldoen aan een actualisering van de relevante monografie van de Europese Farmacopee of de nationale farmacopee van een lidstaat, wanneer de verandering uitsluitend wordt aangebracht om te voldoen aan de farmacopee en de specificaties voor productspecifieke eigenschappen ongewijzigd blijven;
  - e) wijzigingen in verband met veranderingen in het verpakkingsmateriaal dat niet met het eindproduct in aanraking komt, die niet van invloed zijn op de aflevering, het gebruik, de veiligheid of de stabiliteit van het geneesmiddel;
  - f) wijzigingen in verband met de aanscherping van de gespecificeerde grenswaarden, wanneer de verandering niet het gevolg is van een bij een vroegere beoordeling gedane toezegging om de gespecificeerde grenswaarden te herzien en niet voortvloeit uit onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage.
2. De volgende wijzigingen worden ingedeeld als ingrijpende wijzigingen van type II:
  - a) wijzigingen in verband met de toevoeging van een nieuwe therapeutische indicatie of de wijziging van een bestaande therapeutische indicatie;
  - b) wijzigingen in verband met belangrijke veranderingen in de samenvatting van de kenmerken van het product, met name als gevolg van nieuwe bevindingen betreffende de kwaliteit of betreffende preklinische, klinische of geneesmiddelenbewakingsgegevens;
  - c) wijzigingen in verband met veranderingen buiten het bereik van goedgekeurde specificaties, grenswaarden of acceptatiecriteria;
  - d) wijzigingen in verband met substantiële veranderingen in het fabricageproces, de formulering, de specificaties of het verontreinigingsprofiel van de werkzame stof of het eindproduct die significante gevolgen voor de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van het geneesmiddel kunnen hebben;
  - e) wijzigingen in verband met veranderingen in het fabricageproces of de fabricagelocaties van de werkzame stof voor een biologisch geneesmiddel;
  - f) wijzigingen in verband met de invoering van een nieuwe ontwerpruimte of de uitbreiding van een goedgekeurde ontwerpruimte, wanneer de ontwerpruimte is ontwikkeld overeenkomstig de relevante Europese en internationale wetenschappelijke richtsnoeren;
  - g) wijzigingen betreffende een verandering in of een toevoeging van een niet voor de productie van levensmiddelen gebruikte soort waarvoor het geneesmiddel bestemd is;

- h) wijzigingen betreffende de vervanging of toevoeging van een serotype, stam, antigeen of combinatie van serotypen, stammen of antigenen voor een diergeneeskundig vaccin tegen aviaire influenza, mond-en-klauwzeer of bluetongue;
  - i) wijzigingen betreffende de vervanging van een stam voor een diergeneeskundig vaccin tegen paardeninfluenza;
  - j) wijzigingen in verband met veranderingen in de werkzame stof van een seizoensgebonden, prepandemisch of pandemisch vaccin tegen griep bij de mens;
  - k) wijzigingen in verband met veranderingen in de wachttijd na toediening van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik.
-

## BIJLAGE III

**Gevallen voor groepering van wijzigingen als bedoeld in artikel 7, lid 2, onder b)**

1. Een van de wijzigingen in de groep is een uitbreiding van de vergunning voor het in de handel brengen.
  2. Een van de wijzigingen in de groep is een ingrijpende wijziging van type II; alle andere wijzigingen in de groep zijn wijzigingen die het gevolg zijn van deze ingrijpende wijziging van type II.
  3. Een van de wijzigingen in de groep is een kleine wijziging van type IB; alle andere wijzigingen in de groep zijn kleine wijzigingen die het gevolg zijn van deze kleine wijziging van type IB.
  4. Alle wijzigingen in de groep hebben uitsluitend betrekking op veranderingen van administratieve aard in de samenvatting van de kenmerken van het product, de etikettering en de bijsluiters.
  5. Alle wijzigingen in de groep zijn veranderingen in het basisdossier werkzame stof, het vaccinantiegenbasisdossier of het plasmabasisdossier.
  6. Alle wijzigingen in de groep hebben betrekking op een project ter verbetering van het fabricageproces en de kwaliteit van het desbetreffende geneesmiddel of de werkzame stof(fen) daarvan.
  7. Alle wijzigingen in de groep zijn veranderingen die van invloed zijn op de kwaliteit van een pandemisch vaccin tegen griep bij de mens.
  8. Alle wijzigingen in de groep zijn veranderingen in het systeem voor geneesmiddelenbewaking als bedoeld in artikel 8, lid 3, onder i bis) en n), van Richtlijn 2001/83/EG of artikel 12, lid 3, onder k) en o), van Richtlijn 2001/82/EG.
  9. Alle wijzigingen in de groep zijn het gevolg van een bepaalde urgente beperkende veiligheidsmaatregel die overeenkomstig artikel 22 is ingediend.
  10. Alle wijzigingen in de groep hebben betrekking op de uitvoering van een bepaalde klasse-etikettering.
  11. Alle wijzigingen in de groep zijn het gevolg van de beoordeling van een bepaald periodiek veiligheidsverslag.
  12. Alle wijzigingen in de groep zijn het gevolg van een bepaalde, onder het toezicht van de houder uitgevoerde studie na de verlening van de vergunning.
  13. Alle wijzigingen in de groep zijn het gevolg van een specifieke verplichting, uitgevoerd overeenkomstig artikel 14, lid 7, van Verordening (EG) nr. 726/2004.
  14. Alle wijzigingen in de groep zijn het gevolg van een specifieke procedure of eis, uitgevoerd overeenkomstig artikel 14, lid 8, of artikel 39, lid 7, van Verordening (EG) nr. 726/2004, artikel 22 van Richtlijn 2001/83/EG of artikel 26, lid 3, van Richtlijn 2001/82/EG.
-

## BIJLAGE IV

**In te dienen elementen**

1. Een lijst van alle vergunningen voor het in de handel brengen waarop de kennisgeving of aanvraag betrekking heeft.
2. Een beschrijving van alle wijzigingen, met inbegrip van:
  - a) in geval van kleine wijzigingen van type IA, de datum van uitvoering voor elke beschreven wijziging;
  - b) in geval van kleine wijzigingen van type IA die geen onmiddellijke kennisgeving vereisen, een beschrijving van alle kleine wijzigingen van type IA die de laatste twaalf maanden in de voorwaarden van de desbetreffende vergunning(en) voor het in de handel brengen zijn aangebracht en waarvan nog geen kennisgeving is gedaan.
3. Alle nodige documenten als vermeld in de in artikel 4, lid 1, onder b), bedoelde richtsnoeren.
4. Wanneer een wijziging aanleiding geeft tot of het gevolg is van andere wijzigingen in de voorwaarden van dezelfde vergunning voor het in de handel brengen, een beschrijving van de relatie tussen deze wijzigingen.
5. In geval van wijzigingen in gecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen, de desbetreffende vergoeding als bedoeld in Verordening (EG) nr. 297/95 van de Raad <sup>(1)</sup>.
6. In geval van wijzigingen in door de bevoegde instanties van lidstaten verleende vergunningen voor het in de handel brengen:
  - a) een lijst van die lidstaten met een opgave van de referentielidstaat, indien van toepassing;
  - b) de desbetreffende vergoedingen waarin de toepasselijke nationale voorschriften in de betrokken lidstaten voorzien.

---

<sup>(1)</sup> PB L 35 van 15.2.1995, blz. 1.

*BIJLAGE V*

## DEEL 1:

Wijzigingen betreffende een verandering in de therapeutische indicaties of een toevoeging van nieuwe therapeutische indicaties.

## DEEL 2:

1. Wijzigingen betreffende een verandering in of een toevoeging van een niet voor de productie van levensmiddelen gebruikte soort waarvoor het geneesmiddel bestemd is.
  2. Wijzigingen betreffende de vervanging of toevoeging van een serotype, stam, antigeen of combinatie van serotypen, stammen of antigenen voor een diergeneeskundig vaccin tegen aviaire influenza, mond-en-klauwzeer of bluetongue.
  3. Wijzigingen betreffende de vervanging van een stam voor een diergeneeskundig vaccin tegen paardeninfluenza.
-