

I

(Besluiten waarvan de publicatie voorwaarde is voor de toepassing)

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

(Voor de EER relevante tekst)

DE COMMISSIE VAN DE EUROPESE GEMEENSCHAPPEN,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap,

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

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⁽²⁾, inzonderheid op artikel 39, lid 1,

Overwegende hetgeen volgt:

- (1) In het licht van de praktijkervaring bij de toepassing van Verordening (EG) nr. 541/95 van de Commissie van 10 maart 1995 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van een vergunning om een geneesmiddel in de handel te brengen, die door een bevoegde instantie van een lidstaat is afgegeven⁽³⁾, gewijzigd bij Verordening (EG) nr. 1146/98⁽⁴⁾, is het wenselijk de procedure voor het wijzigen van de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen te vereenvoudigen.
- (2) Enkele van de in Verordening (EG) nr. 541/95 vastgestelde procedures moeten bijgevolg worden aangepast, zonder evenwel af te wijken van de algemene beginselen waarop die procedures zijn gebaseerd.
- (3) Ingevolge de goedkeuring van de Richtlijnen 2001/82/EG en 2001/83/EG, waarbij de Gemeenschapswetgeving inzake respectievelijk geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik werd gecodificeerd, moeten de verwijzingen naar bepalingen van die wetgeving worden bijgewerkt.

- (4) Deze verordening moet ook blijven gelden voor het onderzoek van aanvragen voor wijzigingen in de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen die is verleend overeenkomstig Richtlijn 87/22/EEG van de Raad⁽⁵⁾, welke bij Richtlijn 93/41/EEG⁽⁶⁾ is ingetrokken.
- (5) Het is wenselijk te voorzien in een vereenvoudigde en snelle kennisgevingsprocedure om het mogelijk te maken bepaalde kleine veranderingen aan te brengen die geen invloed hebben op de goedgekeurde kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van het product, zonder voorafgaande beoordeling door de rapporterende lidstaat. Voor andere typen kleine wijzigingen echter moet nog steeds een beoordeling van de ingediende documentatie door de rapporterende lidstaat worden vereist.
- (6) In de gevallen waarin de beoordelingsprocedure wordt gehandhaafd, moet de rapporterende lidstaat het dossier namens alle betrokken lidstaten beoordelen teneinde dubbel werk te voorkomen.
- (7) De verschillende typen kleine wijzigingen moeten worden ingedeeld volgens de voorwaarden waaraan moet worden voldaan om de te volgen procedure te bepalen; het is met name noodzakelijk een nauwkeurige definitie te geven van het type kleine wijziging waarvoor geen voorafgaande beoordeling vereist is.
- (8) Het is noodzakelijk de definitie van een „uitbreiding” van een vergunning voor het in de handel brengen te verduidelijken, hoewel het nog steeds mogelijk moet blijven om een afzonderlijke, volledige aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in te dienen voor een geneesmiddel waarvoor reeds een vergunning is verleend, maar onder een andere naam en met een andere samenvatting van de productkenmerken.

(1) PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67.

(2) PB L 311 van 28.11.2001, blz. 1.

(3) PB L 55 van 11.3.1995, blz. 7.

(4) PB L 159 van 3.6.1998, blz. 31.

(5) PB L 15 van 17.1.1987, blz. 38.

(6) PB L 214 van 24.8.1993, blz. 40.

- (9) Het is wenselijk de nationale instanties van de rapporterende lidstaten de mogelijkheid te bieden de beoordeelingsperiode in spoedeisende gevallen te verkorten of deze periode bij een ingrijpende wijziging die belangrijke veranderingen met zich brengt, te verlengen.
- (10) De termijn voor de procedure die moet worden gevolgd wanneer de bevoegde instantie urgente beperkende veiligheidsmaatregelen oplegt, moet worden verduidelijkt.
- (11) Er moet voor verdere verduidelijking worden gezorgd betreffende de herziening van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter; niettemin mogen de in deze verordening vastgestelde procedures niet van toepassing zijn op wijzigingen in de etikettering of de bijsluiter die niet voortvloeien uit wijzigingen in de samenvatting van de productkenmerken.
- (12) Omwille van de duidelijkheid is het wenselijk Verordening (EG) nr. 541/95 te vervangen.
- (13) De in deze verordening vervatte maatregelen zijn in overeenstemming met het advies van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik en het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik,

HEEFT DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

Artikel 1

Voorwerp

In deze verordening wordt de procedure vastgesteld voor het onderzoek van kennisgevingen van en aanvragen voor wijzigingen in de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die zijn beschouwd als vallende binnen het toepassingsgebied van Richtlijn 87/22/EEG, geneesmiddelen waarvoor de procedures van wederzijdse erkenning zijn gevolgd die zijn vastgesteld in de artikelen 17 en 18 en artikel 28, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG of de artikelen 21 en 22 en artikel 32, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG, en geneesmiddelen waarvoor wordt verwezen naar de procedures die zijn vastgesteld in de artikelen 32, 33 en 34 van Richtlijn 2001/83/EG of de artikelen 36, 37 en 38 van Richtlijn 2001/82/EG.

Artikel 2

Werkingsfeer

Deze verordening is niet van toepassing op:

- a) uitbreidingen van vergunningen voor het in de handel brengen die voldoen aan de in bijlage II van deze verordening vermelde voorwaarden;

- b) overdrachten van vergunningen voor het in de handel brengen aan een nieuwe houder;
- c) veranderingen in de maximumwaarde voor residuen, zoals gedefinieerd in artikel 1, lid 1, onder b), van Verordening (EEG) nr. 2377/90 van de Raad ⁽¹⁾.

De in lid 1, onder a), bedoelde uitbreidingen worden onderzocht overeenkomstig de procedure als bedoeld in artikel 17 van Richtlijn 2001/83/EG en artikel 21 van Richtlijn 2001/82/EG.

Artikel 3

Definities

Voor deze verordening gelden de volgende definities:

1. „wijziging van de voorwaarden van een vergunning om een geneesmiddel in de handel te brengen”:
 - a) voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik: een wijziging in de inhoud van de in de artikelen 8 tot en met 12 van Richtlijn 2001/83/EG bedoelde documenten;
 - b) voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik: een wijziging in de inhoud van de in de artikelen 12 tot en met 15 van Richtlijn 2001/82/EG bedoelde documenten;
2. „kleine wijziging” van type IA of type IB: een in bijlage I opgenomen wijziging die aan de daarin vermelde voorwaarden voldoet;
3. „ingrijpende wijziging” van type II: een wijziging die niet als een kleine wijziging of een uitbreiding van de vergunning voor het in de handel brengen kan worden beschouwd;
4. „rapporterende lidstaat”: de lidstaat die voor een bepaald geneesmiddel het beoordelingsrapport heeft samengesteld dat als uitgangspunt is gebruikt voor de in artikel 1 bedoelde procedures, of de lidstaat die door de houder van de vergunning met het oog op de toepassing van deze verordening als zodanig is gekozen;
5. „urgente beperkende veiligheidsmaatregel”: elke tussentijdse wijziging in de productinformatie betreffende met name een of meer van de volgende punten in de samenvatting van de productkenmerken, de indicaties, de dosering, de contra-indicaties, de waarschuwingen, de soorten waarvoor het geneesmiddel bestemd is, en de wachttijden na toediening, naar aanleiding van nieuwe, voor een veilig gebruik van het geneesmiddel relevante informatie.

⁽¹⁾ PB L 224 van 18.8.1990, blz. 1.

*Artikel 4***Kennisgevingsprocedure voor kleine wijzigingen van type IA**

1. Met betrekking tot kleine wijzigingen van type IA zendt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (hierna de „houder” genoemd) tegelijkertijd aan de bevoegde instanties van de lidstaten waar het geneesmiddel is toegelaten, een kennisgeving toe vergezeld van:

- a) alle nodige documenten, met inbegrip van die welke ten gevolge van de wijziging zijn gewijzigd;
- b) een lijst van de betrokken lidstaten met opgave van de rapporterende lidstaat voor het geneesmiddel in kwestie;
- c) de desbetreffende vergoedingen waarin de toepasselijke nationale voorschriften in de betrokken lidstaten voorzien.

2. Een kennisgeving heeft betrekking op slechts één wijziging van type IA. Indien verschillende wijzigingen van type IA in de voorwaarden van één enkele vergunning voor het in de handel brengen moeten worden aangebracht, wordt voor elke aangevraagde wijziging van type IA een afzonderlijke kennisgeving toegezonden; elk van deze kennisgevingen moet ook een verwijzing naar de andere kennisgevingen bevatten.

3. Wanneer een wijziging van type IA in de vergunning voor het in de handel brengen andere wijzigingen van type IA met zich brengt, kunnen al deze wijzigingen, in afwijking van lid 2, in één kennisgeving worden opgenomen. Die ene kennisgeving bevat een beschrijving van het verband tussen deze bij elkaar horende wijzigingen van type IA.

4. Wanneer een wijziging aanleiding geeft tot herziening van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter, wordt dit als onderdeel van de wijziging beschouwd.

5. Indien de kennisgeving voldoet aan de in de leden 1 tot en met 4 vermelde eisen, erkent de bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat de geldigheid van deze kennisgeving binnen 14 dagen volgend op de ontvangst van de kennisgeving en stelt zij de andere betrokken bevoegde instanties en de houder hiervan in kennis.

Elke betrokken bevoegde instantie actualiseert waar nodig de vergunning voor het in de handel brengen, die overeenkomstig artikel 6 van Richtlijn 2001/83/EG of artikel 5 van Richtlijn 2001/82/EG is verleend.

*Artikel 5***Kennisgevingsprocedure voor kleine wijzigingen van type IB**

1. Met betrekking tot kleine wijzigingen van type IB zendt de houder tegelijkertijd aan de bevoegde instanties van de lidstaten waar het geneesmiddel is toegelaten, een kennisgeving toe vergezeld van:

- a) alle nodige documenten, met inbegrip van die welke ten gevolge van de wijziging zijn gewijzigd;
- b) een lijst van de betrokken lidstaten met opgave van de rapporterende lidstaat voor het geneesmiddel in kwestie;
- c) de desbetreffende vergoedingen waarin de toepasselijke nationale voorschriften in de betrokken lidstaten voorzien.

2. Een kennisgeving heeft betrekking op slechts één wijziging van type IB. Indien verschillende wijzigingen van type IB in de voorwaarden van één enkele vergunning voor het in de handel brengen moeten worden aangebracht, wordt voor elke aangevraagde wijziging van type IB een afzonderlijke kennisgeving toegezonden; elk van deze kennisgevingen moet ook een verwijzing naar de andere kennisgevingen bevatten.

3. Wanneer een wijziging van type IB in de vergunning voor het in de handel brengen andere wijzigingen van type IA of type IB met zich brengt, kunnen al deze bij elkaar horende wijzigingen, in afwijking van lid 2, in één kennisgeving van type IB worden opgenomen. Die ene kennisgeving bevat een beschrijving van het verband tussen deze bij elkaar horende wijzigingen van type I.

4. Wanneer een wijziging aanleiding geeft tot herziening van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter, wordt dit als onderdeel van de wijziging beschouwd.

5. Indien de kennisgeving voldoet aan de in de leden 1 tot en met 4 vermelde eisen, bevestigt de bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat de ontvangst van een geldige kennisgeving en start zij de in de leden 6 tot en met 11 vastgestelde procedure.

6. Indien de bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat niet binnen 30 dagen na de datum van bevestiging van de ontvangst van een geldige kennisgeving haar advies als bedoeld in lid 8 aan de houder heeft toegezonden, worden alle bevoegde instanties van de betrokken lidstaten geacht de ter kennis gebrachte wijziging te hebben aanvaard.

De bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat stelt de andere bevoegde instanties van de betrokken lidstaten daarvan in kennis.

7. Elke betrokken bevoegde instantie actualiseert waar nodig de vergunning voor het in de handel brengen, die overeenkomstig artikel 6 van Richtlijn 2001/83/EG of artikel 5 van Richtlijn 2001/82/EG is verleend.

8. Indien de bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat van oordeel is dat de kennisgeving niet kan worden aanvaard, deelt zij dit binnen de in lid 6 vermelde termijn mede aan de houder die de kennisgeving heeft toegezonden, met opgave van de redenen waarop haar advies is gebaseerd.

9. De houder kan de kennisgeving binnen 30 dagen na ontvangst van het in lid 8 bedoelde advies zodanig wijzigen dat naar behoren rekening wordt gehouden met de in het advies opgegeven redenen. In dit geval gelden de bepalingen van de leden 6 en 7 voor de gewijzigde kennisgeving.

10. Indien de houder de kennisgeving niet wijzigt, wordt de kennisgeving geacht te zijn afgewezen. De bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat stelt de houder en de andere betrokken bevoegde instanties hiervan onverwijld in kennis.

11. Binnen tien dagen na het verstrekken van de in lid 10 bedoelde informatie kunnen de bevoegde instanties van de betrokken lidstaten of de houder de zaak aan het Bureau voorleggen voor de toepassing van artikel 35, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG of artikel 39, lid 2, van Richtlijn 2001/82/EG.

Artikel 6

Goedkeuringsprocedure voor ingrijpende wijzigingen van type II

1. Met betrekking tot ingrijpende wijzigingen van type II dient de houder tegelijkertijd bij de bevoegde instanties van de lidstaten waar het geneesmiddel is toegelaten, een aanvraag in verzeld van:

- a) de relevante gegevens en bescheiden als bedoeld in de artikelen 8 tot en met 12 van Richtlijn 2001/83/EG of de artikelen 12 tot en met 15 van Richtlijn 2001/82/EG;
- b) de gegevens ter ondersteuning van de aangevraagde wijziging;
- c) de gewijzigde tekst van alle documenten die ten gevolge van de aanvraag zijn gewijzigd;
- d) een toevoeging aan of bewerking van bestaande rapporten/overzichten/samenvattingen van deskundigen, waarin de aangevraagde wijziging is verwerkt;
- e) een lijst van de lidstaten die bij de aanvraag voor een ingrijpende wijziging van type II zijn betrokken, met opgave van de rapporterende lidstaat voor het geneesmiddel in kwestie;
- f) de desbetreffende vergoedingen waarin de toepasselijke nationale voorschriften in de betrokken lidstaten voorzien.

2. Een aanvraag heeft betrekking op slechts één wijziging van type II. Indien verschillende wijzigingen van type II in één enkele vergunning voor het in de handel brengen moeten worden aangebracht, wordt voor elke aangevraagde wijziging een afzonderlijke aanvraag ingediend; elk van deze aanvragen moet een verwijzing naar de andere aanvragen bevatten.

3. Wanneer een wijziging van type II andere wijzigingen met zich brengt, kunnen al deze wijzigingen, in afwijking van lid 2, in één aanvraag worden opgenomen. Die ene aanvraag bevat een beschrijving van het verband tussen deze bij elkaar horende wijzigingen.

4. Wanneer een wijziging aanleiding geeft tot herziening van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter, wordt dit als onderdeel van de wijziging beschouwd.

5. Indien de aanvraag voldoet aan de in de leden 1 tot en met 4 vermelde eisen, stellen de bevoegde instanties van de betrokken lidstaten de bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat onverwijld in kennis van de ontvangst van de geldige aanvraag.

6. De bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat stelt de andere bevoegde instanties van de betrokken lidstaten en de houder in kennis van de aanvangsdatum van de in de leden 7 tot en met 13 vastgestelde procedure.

7. Binnen 60 dagen na de aanvang van de procedure stelt de bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat een beoordelingsrapport en een ontwerp-besluit op die aan de andere betrokken bevoegde instanties worden toegezonden.

Deze termijn kan worden verkort vanwege het spoedeisende karakter van de zaak, met name om veiligheidsredenen.

Deze termijn kan tot 90 dagen worden verlengd voor wijzigingen betreffende veranderingen in of toevoegingen aan de therapeutische indicaties.

Deze termijn wordt tot 90 dagen verlengd voor wijzigingen betreffende een verandering in of een toevoeging van een niet voor de productie van levensmiddelen gebruikte soort waarvoor het geneesmiddel bestemd is.

8. Binnen de in lid 7 vastgestelde termijnen kan de bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat de houder verzoeken aanvullende informatie te verstrekken binnen een door die bevoegde instantie vastgestelde termijn. De procedure wordt geschorst totdat de aanvullende informatie is verstrekt. In dit geval kunnen de in lid 7 vastgestelde termijnen worden verlengd met een extra periode die door de bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat wordt bepaald.

De bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat stelt de andere betrokken bevoegde instanties hiervan in kennis.

9. Binnen 30 dagen na ontvangst van het ontwerp-besluit en het beoordelingsrapport erkennen de andere bevoegde instanties van de betrokken lidstaten het ontwerp-besluit en stellen zij de bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat hiervan in kennis.

De bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat beëindigt de procedure en stelt de andere betrokken bevoegde instanties en de houder hiervan in kennis.

10. Elke betrokken bevoegde instantie actualiseert waar nodig de desbetreffende vergunning voor het in de handel brengen, die krachtens artikel 6 van Richtlijn 2001/83/EG of artikel 5 van Richtlijn 2001/82/EG is verleend, overeenkomstig het in lid 9 bedoelde ontwerp-besluit.

11. Besluiten inzake wijzigingen betreffende veiligheidskwesties worden ten uitvoer gelegd binnen een termijn zoals overeengekomen tussen de bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat en de houder in overleg met de andere bevoegde instanties van de betrokken lidstaten.

12. Indien binnen de in lid 9 vastgestelde termijn wederzijdse erkenning van het ontwerp-besluit van de bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat voor een of meer bevoegde instanties niet mogelijk is, is de procedure als bedoeld in artikel 35, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG of artikel 39, lid 2, van Richtlijn 2001/82/EG van toepassing.

13. Wanneer de bevoegde instanties van de bij de aanvraag betrokken lidstaten van oordeel zijn dat de wijziging niet kan worden aanvaard, kan de houder binnen tien dagen na beëindiging van de in lid 8 vermelde procedure de zaak aan het Bureau voorleggen voor de toepassing van artikel 35, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG of artikel 39, lid 2, van Richtlijn 2001/82/EG.

Artikel 7

Griepvaccins voor de mens

1. Met betrekking tot wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen van griepvaccins voor de mens is de in de leden 2 tot en met 5 vastgestelde procedure van toepassing.

2. Binnen 30 dagen volgend op de aanvangsdatum van de procedure stelt de bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat een beoordelingsrapport op basis van de kwaliteitsdocumenten als bedoeld in deel 3 van bijlage I van Richtlijn 2001/83/EG en een ontwerp-besluit op die aan de andere betrokken bevoegde instanties worden toegezonden.

3. Binnen de in lid 2 vastgestelde termijn kan de bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat de houder verzoeken aanvullende informatie te verstrekken. Zij licht de andere bevoegde instanties van de betrokken lidstaten hierover in.

4. Binnen twaalf dagen na ontvangst van het ontwerp-besluit en het beoordelingsrapport erkennen de andere bevoegde instanties van de betrokken lidstaten het ontwerp-besluit en stellen zij de bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat hiervan in kennis.

5. De klinische gegevens en indien van toepassing de gegevens over de stabiliteit van het geneesmiddel worden door de houder toegezonden aan de bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat en aan de andere bevoegde instanties van de betrokken lidstaten ten laatste twaalf dagen na het verstrijken van de in lid 4 vastgestelde termijn.

De bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat beoordeelt deze gegevens en stelt binnen zeven dagen na ontvangst van de gegevens een definitief besluit op. De andere betrokken bevoegde instanties erkennen het definitieve ontwerp-besluit en keuren binnen zeven dagen na ontvangst van het ontwerp van definitief besluit een besluit goed in overeenstemming met het definitieve ontwerp-besluit.

6. Wanneer tijdens de in de leden 2 tot en met 5 vastgestelde procedure een bevoegde instantie een kwestie van volksgezondheid aan de orde stelt die zij als een belemmering voor de wederzijdse erkenning van het te nemen besluit beschouwt, is de procedure als bedoeld in artikel 35, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG van toepassing.

Artikel 8

Pandemische situatie met betrekking tot ziekten bij de mens

In een pandemische situatie met betrekking tot het menselijk griepvirus die door de Wereldgezondheidsorganisatie of door de Gemeenschap in het kader van Beschikking nr. 2119/98/EG van het Europees Parlement en de Raad⁽¹⁾ naar behoren wordt erkend, kunnen de bevoegde instanties de wijziging in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen van griepvaccins voor de mens bij uitzondering en tijdelijk goedgekeurd achten zodra een aanvraag is ontvangen en voordat de in artikel 7 vastgestelde procedure is beëindigd. Niettemin kunnen tijdens deze procedure volledige gegevens betreffende de klinische veiligheid en werkzaamheid worden ingediend.

In een pandemische situatie met betrekking tot andere ziekten bij de mens dan het menselijk griepvirus kunnen de eerste alinea en artikel 7 met de nodige veranderingen worden toegepast.

Artikel 9

Urgente beperkende veiligheidsmaatregelen

1. Indien de houder, wanneer er sprake is van risico's voor de volksgezondheid of de gezondheid van dieren, urgente beperkende veiligheidsmaatregelen neemt, stelt hij de bevoegde instanties daarvan onverwijld in kennis. Indien de bevoegde instanties binnen 24 uren na ontvangst van die informatie geen bezwaar hebben gemaakt, worden de urgente beperkende veiligheidsmaatregelen geacht te zijn aanvaard.

De urgente beperkende veiligheidsmaatregel wordt binnen de met de bevoegde instanties overeengekomen termijn uitgevoerd.

⁽¹⁾ PB L 268 van 3.10.1998, blz. 1.

De overeenkomstige aanvraag voor een wijziging waarin de urgente beperkende veiligheidsmaatregel tot uiting komt, wordt onmiddellijk en in geen geval later dan 15 dagen na het nemen van de urgente beperkende veiligheidsmaatregel bij de bevoegde instanties ingediend voor de toepassing van de in artikel 6 vastgestelde procedures.

2. Wanneer bevoegde instanties urgente beperkende veiligheidsmaatregelen opleggen aan de houder, is de houder verplicht een aanvraag voor een wijziging in te dienen, rekening houdend met de door de bevoegde instanties opgelegde beperkende veiligheidsmaatregelen.

De urgente beperkende veiligheidsmaatregel wordt binnen de met de bevoegde instanties overeengekomen termijn uitgevoerd.

De overeenkomstige aanvraag voor een wijziging waarin de urgente beperkende veiligheidsmaatregel tot uiting komt, met inbegrip van de nodige documentatie tot staving van de verandering, wordt onmiddellijk en in geen geval later dan 15 dagen na het nemen van de urgente beperkende veiligheids-

maatregel bij de betrokken bevoegde instanties ingediend voor de toepassing van de in artikel 6 vastgestelde procedures.

Dit lid laat artikel 36 van Richtlijn 2001/83/EG en artikel 40 van Richtlijn 2001/82/EG onverlet.

Artikel 10

Intrekking

Verordening (EG) nr. 541/95 wordt ingetrokken.

Verwijzingen naar de ingetrokken verordening worden geïnterpreteerd als verwijzingen naar deze verordening.

Artikel 11

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

Zij is vanaf 1 oktober 2003 van toepassing.

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

Gedaan te Brussel, op 3 juni 2003.

Voor de Commissie

Erkki LIIKANEN

Lid van de Commissie

BIJLAGE I

LIJST VAN EN VOORWAARDEN VOOR KLEINE WIJZIGINGEN (TYPE IA EN IB) IN EEN VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN ALS BEDOELD IN DE ARTIKELEN 3 TOT EN MET 5**Inleiding**

De titels van de wijzigingen zijn genummerd en subcategorieën worden aangeduid door letters en cijfers in een kleiner letterformaat. De voorwaarden die voor een gegeven wijziging moeten worden vervuld om ofwel de procedure van type IA, ofwel de procedure van type IB te volgen, worden voor elke subcategorie beschreven en onder elke wijziging opgegeven.

Om eventuele andere veranderingen mee op te nemen, moeten aanvragen voor bijbehorende of parallelle wijzigingen, die aan de aangevraagde wijziging kunnen worden gerelateerd, tegelijkertijd worden ingediend en moet het verband tussen deze wijzigingen duidelijk worden beschreven.

Voor kennisgevingen die een goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee bevatten en indien de wijziging betrekking heeft op het voor het certificaat ingediende dossier, moet de voor deze wijziging vereiste documentatie worden ingediend bij het European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Indien het certificaat na beoordeling van deze wijziging wordt herzien, moeten de desbetreffende vergunningen voor het in de handel brengen worden geactualiseerd. In veel gevallen kan dit gebeuren door middel van een kennisgeving van type IA.

Een biologisch geneesmiddel is een product waarvan de werkzame stof een biologische stof is. Een biologische stof is een stof die wordt voortgebracht door of geëxtraheerd uit een biologische bron en waarvoor een combinatie van fysisch-chemisch-biologische beproeving alsmede het productieprocédé en de controle daarop vereist zijn voor het bepalen van de kenmerken en de kwaliteit van de stof.

Bijgevolg worden de volgende producten beschouwd als biologische geneesmiddelen: immunologische geneesmiddelen en uit menselijk bloed of van menselijk plasma bereide geneesmiddelen, zoals gedefinieerd in respectievelijk artikel 1, lid 4, en artikel 1, lid 10, van Richtlijn 2001/83/EG; immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, zoals gedefinieerd in artikel 1, lid 7, van Richtlijn 2001/82/EG; geneesmiddelen die binnen het toepassingsgebied van deel A van de bijlage bij Verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad ⁽¹⁾ vallen; geneesmiddelen voor geavanceerde therapieën, zoals gedefinieerd in deel 4 van bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG.

Een verandering in het fabricageprocédé van een niet-eiwitachtig bestanddeel door de latere invoering van een biotechnologische stap kan worden aangebracht overeenkomstig de bepalingen van de wijzigingen van type I nr. 15 of nr. 21, naar gelang van het geval. Deze specifieke wijziging laat andere in deze bijlage opgenomen wijzigingen die in deze specifieke context kunnen worden aangebracht, onverlet. De opname in een geneesmiddel van een eiwitachtig bestanddeel dat is verkregen met behulp van een biotechnologisch procédé dat in deel A van de bijlage bij Verordening (EEG) nr. 2309/93 wordt vermeld, valt binnen het toepassingsgebied van die verordening. De communautaire wetgeving die op specifieke groepen producten van toepassing is ⁽²⁾, wordt nageleefd.

Het is niet nodig de bevoegde instanties kennis te geven van een geactualiseerde monografie van de Europese Farmacopee of een nationale farmacopee van een lidstaat wanneer de geactualiseerde monografie binnen zes maanden na de bekendmaking ervan wordt nageleefd en in het dossier van een toegelaten geneesmiddel naar de „huidige uitgave” wordt verwezen.

In dit document heeft testprocedure dezelfde betekenis als analytische procedure en heeft grenswaarden dezelfde betekenis als acceptatiecriteria.

De Commissie zal in overleg met de lidstaten, het Bureau en de belanghebbende partijen gedetailleerde instructies inzake de in te dienen documentatie opstellen en publiceren.

⁽¹⁾ PB L 214 van 24.8.1993, blz. 1.

⁽²⁾ Voedingsmiddelen en voedsel ingrediënten in overeenstemming met Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad (PB L 43 van 14.2.1997, blz. 1), kleurstoffen voor gebruik in levensmiddelen binnen het toepassingsgebied van Richtlijn 94/36/EG van de Raad (PB L 237 van 10.9.1994, blz. 13), additieven voor voedingsmiddelen binnen het toepassingsgebied van Richtlijn 88/388/EEG van de Raad (PB L 184 van 15.7.1988, blz. 61), extractiemiddelen in de zin van Richtlijn 88/344/EEG van de Raad (PB L 157 van 24.6.1988, blz. 28), laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 92/115/EEG (PB L 409 van 31.12.1992, blz. 31), en voedingsmiddelen en voedsel ingrediënten die zijn ontwikkeld via een biotechnologische stap die in de fabricage/productie is geïntroduceerd, hoeven niet ter kennis te worden gebracht als een wijziging in de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen.

Titel van de wijziging/te vervullen voorwaarden		Type	
1.	Verandering in de naam en/of het adres van de houder van de vergunning	IA	
	Voorwaarden: de vergunninghouder moet dezelfde rechtspersoon blijven.		
2.	Verandering in de naam van het geneesmiddel	IB	
	Voorwaarden: geen verwarring met de namen van bestaande geneesmiddelen of met de INN-benaming (International Non-proprietary Name).		
3.	Verandering in de naam van de werkzame stof	IA	
	Voorwaarden: de werkzame stof moet dezelfde blijven.		
4.	Verandering in de naam en/of het adres van de fabrikant van de werkzame stof wanneer geen goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee beschikbaar is	IA	
	Voorwaarden: de fabricagelocatie moet dezelfde blijven.		
5.	Verandering in de naam en/of het adres van een fabrikant van het eindproduct	IA	
	Voorwaarden: de fabricagelocatie moet dezelfde blijven.		
6.	Verandering in de ATC-code		
a)	Geneesmiddelen voor menselijk gebruik	IA	
	Voorwaarden: verandering na toekenning van of wijziging in de ATC-code door de WHO.		
b)	Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik	IA	
	Voorwaarden: verandering na toekenning van of wijziging in de ATC Vet-code.		
7.	Vervanging of toevoeging van een fabricagelocatie voor een gedeelte van of het gehele fabricagepro- cédé van het eindproduct		
a)	Secundaire verpakking voor alle typen farmaceutische vormen	Voorwaarden: 1, 2 (zie hierna)	IA
b)	Locatie voor primaire verpakking		
	1. Vaste farmaceutische vormen, bv. tabletten en capsules	Voorwaarden: 1, 2, 3, 5	IA
	2. Halfvaste of vloeibare farmaceutische vormen	Voorwaarden: 1, 2, 3, 5	IB
	3. Vloeibare farmaceutische vormen (suspensies, emulsies)	Voorwaarden: 1, 2, 3, 4, 5	IB
c)	Alle andere fabricagehandelingen behalve vrijgave van charges	Voorwaarden: 1, 2, 4, 5	IB

Titel van de wijziging/te vervullen voorwaarden		Type
<p>Voorwaarden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bevredigende inspectie in de laatste drie jaar door een inspectiedienst van een van de lidstaten van de EER of van een land waar een operationele overeenkomst inzake wederzijdse erkenning van goede fabricagepraktijken bestaat tussen het betrokken land en de EU. 2. Locatie naar behoren erkend (om de farmaceutische vorm of het product in kwestie te vervaardigen). 3. Product in kwestie is geen steriel product. 4. Valideringsregeling is beschikbaar of validering van de productie op de nieuwe locatie is met succes uitgevoerd volgens het huidige protocol met ten minste drie charges op productieschaal. 5. Product in kwestie is geen biologisch geneesmiddel. 		
8. Verandering in de regelingen voor de vrijgave van charges en de proeven voor de kwaliteitsbewaking van het eindproduct		
a) Vervanging of toevoeging van een locatie waar chargecontrole/-beproeving plaatsvindt	Voorwaarden: 2, 3, 4 (zie hierna)	IA
b) Vervanging of toevoeging van een voor de vrijgave van charges verantwoordelijke fabrikant		
1. Exclusief chargecontrole/-beproeving	Voorwaarden: 1, 2	IA
2. Inclusief chargecontrole/-beproeving	Voorwaarden: 1, 2, 3, 4	IA
<p>Voorwaarden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De voor de vrijgave van charges verantwoordelijke fabrikant moet binnen de EER gevestigd zijn. 2. De locatie is naar behoren erkend. 3. Het product in kwestie is geen biologisch geneesmiddel. 4. De methodeoverdracht van de oude naar de nieuwe locatie of het nieuwe testlaboratorium is met succes volbracht. 		
9. Schraping van een fabricagelocatie (inclusief voor een werkzame stof, tussenproduct of eindproduct, verpakkingslocatie, voor de vrijgave van charges verantwoordelijke fabrikant, locatie waar chargebeproeving plaatsvindt)		IA
<p>Voorwaarden:</p> <p>geen</p>		
10. Kleine verandering in het fabricageprocédé voor de werkzame stof		IB
<p>Voorwaarden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Geen verandering in het kwalitatieve en kwantitatieve verontreinigingsprofiel of in de fysisch-chemische eigenschappen. 2. De werkzame stof is geen biologische stof. 3. De syntheseseweg blijft dezelfde, d.w.z. de tussenproducten blijven dezelfde. Voor kruidengeneesmiddelen blijven de geografische herkomst, de productie van de kruidensubstantie en de productieroute dezelfde. 		

Titel van de wijziging/te vervullen voorwaarden		Type
11. Verandering in de chargegrootte van de werkzame stof of het tussenproduct		
a) Tot maximaal het tienvoudige vergeleken met de oorspronkelijke chargegrootte die bij het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen werd goedgekeurd	Voorwaarden: 1, 2, 3, 4 (zie hierna)	IA
b) Schaalverkleining	Voorwaarden: 1, 2, 3, 4, 5	IA
c) Meer dan het tienvoudige vergeleken met de oorspronkelijke chargegrootte die bij het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen werd goedgekeurd	Voorwaarden: 1, 2, 3, 4	IB
Voorwaarden:		
<ol style="list-style-type: none"> Veranderingen in de productiemethoden zijn alleen die welke noodzakelijk zijn voor de schaalvergroting, d.w.z. gebruik van apparatuur van een andere omvang. De testresultaten van ten minste twee charges volgens de specificaties moeten beschikbaar zijn voor de voorgestelde chargegrootte. De werkzame stof is geen biologische stof. De verandering heeft geen invloed op de reproduceerbaarheid van het proces. De verandering mag niet het gevolg zijn van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage of van bezorgdheid over de stabiliteit. 		
12. Verandering in de specificatie van een werkzame stof of een uitgangsstof/tussenproduct/reagens die/dat in het fabricageprocédé van de werkzame stof wordt gebruikt		
a) Aanscherping van de gespecificeerde grenswaarden	Voorwaarden: 1, 2, 3 (zie hierna)	IA
	Voorwaarden: 2, 3	IB
b) Toevoeging van een nieuwe testparameter aan de specificatie van		
1. een werkzame stof	Voorwaarden: 2, 4, 5	IB
2. een uitgangsstof/tussenproduct/reagens die/dat in het fabricageprocédé van de werkzame stof wordt gebruikt	Voorwaarden: 2, 4	IB
Voorwaarden:		
<ol style="list-style-type: none"> De verandering is niet het gevolg van een bij vroegere beoordelingen gedane toezegging om de gespecificeerde grenswaarden te herzien (bv. gedaan tijdens de procedure voor de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen of een procedure voor een wijziging van type II). De verandering mag niet het gevolg zijn van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage. Veranderingen moeten binnen het bereik van de momenteel goedgekeurde grenswaarden liggen. Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-standaardtechniek of een standaardtechniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt. De werkzame stof is geen biologische stof. 		
13. Verandering in de testprocedure voor een werkzame stof of een uitgangsstof, tussenproduct of reagens die/dat in het fabricageprocédé van de werkzame stof wordt gebruikt		
a) Kleine verandering in een goedgekeurde testprocedure	Voorwaarden: 1, 2, 3, 5 (zie hierna)	IA
b) Andere veranderingen in een testprocedure, inclusief de vervanging of toevoeging van een testprocedure	Voorwaarden: 2, 3, 4, 5	IB

Titel van de wijziging/te vervullen voorwaarden		Type
<p>Voorwaarden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De analysemethode moet dezelfde blijven (bv. een verandering in de kolomlengte of de temperatuur, maar niet een ander type kolom of methode); er worden geen nieuwe verontreinigingen gedetecteerd. 2. Adequaat (her)valideringsonderzoek werd uitgevoerd overeenkomstig relevante richtsnoeren. 3. Uit de resultaten van de methodevalidering blijkt dat de nieuwe testprocedure minimaal gelijkwaardig is aan de oude procedure. 4. Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-standaardtechniek of een standaardtechniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt. 5. De werkzame stof, de uitgangsstof, het tussenproduct of het reagens is geen biologische stof. 		
<p>14. Verandering in de fabrikant van de werkzame stof of uitgangsstof/reagens/tussenproduct in het fabricageprocédé van de werkzame stof wanneer geen goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee beschikbaar is</p>		
a) Verandering in de locatie van de reeds goedgekeurde fabrikant (vervanging of toevoeging)	Voorwaarden: 1, 2, 4 (zie hierna)	IB
b) Nieuwe fabrikant (vervanging of toevoeging)	Voorwaarden: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Voorwaarden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De specificaties (inclusief procesinterne controles, analysemethoden voor alle materialen), de bereidingsmethode (inclusief chargegrootte) en de gedetailleerde synthesesweg zijn identiek aan die welke reeds zijn goedgekeurd. 2. Wanneer in het proces materialen van menselijke of dierlijke oorsprong worden gebruikt, doet de fabrikant geen beroep op nieuwe leveranciers voor wie een beoordeling vereist is inzake virale veiligheid of naleving van de huidige Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products (richtsnoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken). 3. De huidige of de nieuwe fabrikant van de werkzame stof gebruikt geen Drug Master File. 4. De verandering heeft geen betrekking op een geneesmiddel dat een biologische werkzame stof bevat. 		
<p>15. Indiening van een nieuw of geactualiseerd goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee voor een werkzame stof of uitgangsstof/reagens/tussenproduct in het fabricageprocédé van een werkzame stof</p>		
a) Door een momenteel goedgekeurde fabrikant	Voorwaarden: 1, 2, 4 (zie hierna)	IA
b) Door een nieuwe fabrikant (vervanging of toevoeging)		
1. Steriele stof	Voorwaarden: 1, 2, 3, 4	IB
2. Andere stoffen	Voorwaarden: 1, 2, 3, 4	IA
c) Stof in een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik bij voor TSE's vatbare diersoorten	Voorwaarden: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Voorwaarden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De specificaties betreffende de vrijgave en het einde van de houdbaarheidstermijn van het eindproduct blijven dezelfde. 2. Ongewijzigde specificaties (als aanvulling op de Europese Farmacopee) voor verontreinigingen en productspecifieke eisen (bv. deeltjesgrootteprofielen, polymorfe vorm), indien van toepassing. 3. De werkzame stof zal onmiddellijk worden beproefd voordat ze wordt gebruikt, indien in het goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee geen herbeproevingstermijn is opgenomen of indien geen gegevens ter ondersteuning van een herbeproevingstermijn worden verstrekt. 4. Het fabricageprocédé van de werkzame stof, uitgangsstof/reagens/tussenproduct omvat niet het gebruik van materialen van menselijke of dierlijke oorsprong waarvoor een beoordeling van gegevens inzake virale veiligheid is vereist. 		

Titel van de wijziging/te vervullen voorwaarden		Type
16. Indiening van een nieuw of geactualiseerd TSE-goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee voor een werkzame stof of uitgangsstof/reagens/tussenproduct in het fabricageprocédé van de werkzame stof voor een momenteel goedgekeurde fabrikant of momenteel goedgekeurd fabricageprocédé		
a) Stof in een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik bij voor TSE's vatbare diersoorten	Voorwaarden: geen	IB
b) Andere stoffen	Voorwaarden: geen	IA
17. Verandering in:		
a) De herbeproevingstermijn van de werkzame stof	Voorwaarden: 1, 2, 3 (zie hierna)	IB
b) De opslagvoorwaarden voor de werkzame stof	Voorwaarden: 1, 2	IB
<p>Voorwaarden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Er is stabiliteitsonderzoek uitgevoerd overeenkomstig het momenteel goedgekeurde protocol. Uit het onderzoek moet blijken dat nog steeds aan de overeengekomen relevante specificaties wordt voldaan. 2. De verandering mag niet het gevolg zijn van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage of van bezorgdheid over de stabiliteit. 3. De werkzame stof is geen biologische stof. 		
18. Vervanging van een excipients door een vergelijkbaar excipients		IB
<p>Voorwaarden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dezelfde functionele kenmerken van het excipients. 2. Het oplosbaarheidsprofiel van het nieuwe product dat wordt vastgesteld aan de hand van minimaal twee charges op proefschaal, is vergelijkbaar met het oude (geen significante verschillen inzake vergelijkbaarheid, zie Note for Guidance on Bioavailability and Bioequivalence (richtsnoeren inzake biobeschikbaarheid en bio-equivalentie), bijlage II; met de in deze richtsnoeren opgenomen beginselen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik moet, indien relevant, nog steeds rekening worden gehouden voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik). Voor kruidengeneesmiddelen is, wanneer de oplosbaarheidsbeproeving niet uitvoerbaar is, de uiteenvaltijd van het nieuwe product vergelijkbaar met die van het oude product. 3. Nieuwe excipientia omvatten niet het gebruik van materialen van menselijke of dierlijke oorsprong waarvoor een beoordeling van gegevens inzake virale veiligheid is vereist. Voor excipientia in een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik bij voor TSE's vatbare diersoorten is door de bevoegde instantie een risicobeoordeling uitgevoerd. 4. De verandering heeft geen betrekking op een geneesmiddel dat een biologische werkzame stof bevat. 5. Stabiliteitsonderzoek overeenkomstig de relevante richtsnoeren is aangevat met ten minste twee charges op proefschaal of industriële schaal, en de aanvrager beschikt over bevredigende stabiliteitsgegevens over een periode van ten minste drie maanden en verzekert dat dit onderzoek zal worden voltooid. Er zullen onmiddellijk gegevens aan de bevoegde instanties worden verstrekt indien deze buiten de specificaties of potentieel buiten de specificaties vallen aan het eind van de goedgekeurde houdbaarheidstermijn (samen met de voorgestelde maatregelen). 		
19. Verandering in de specificatie van een excipients		
a) Aanscherping van de gespecificeerde grenswaarden	Voorwaarden: 1, 2, 3 (zie hierna)	IA
	Voorwaarden: 2, 3	IB
b) Toevoeging van een nieuwe testparameter aan de specificatie	Voorwaarden: 2, 4, 5	IB

Titel van de wijziging/te vervullen voorwaarden		Type
<p>Voorwaarden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De verandering is niet het gevolg van een bij vroegere beoordelingen gedane toezegging (bv. gedaan tijdens de procedure voor de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen of een procedure voor een wijziging van type II). 2. De verandering mag niet het gevolg zijn van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage. 3. Veranderingen moeten binnen het bereik van de momenteel goedgekeurde grenswaarden liggen. 4. Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-standaardtechniek of een standaardtechniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt. 5. De verandering heeft geen betrekking op een adjuvans voor vaccins of een biologisch excipiëns. 		
20. Verandering in de testprocedure voor een excipiëns		
a) Kleine verandering in een goedgekeurde testprocedure	Voorwaarden: 1, 2, 3, 5 (zie hierna)	IA
b) Kleine verandering in een goedgekeurde testprocedure voor een biologisch excipiëns	Voorwaarden: 1, 2, 3	IB
c) Andere veranderingen in een testprocedure, inclusief vervanging van een goedgekeurde testprocedure door een nieuwe testprocedure	Voorwaarden: 2, 3, 4, 5	IB
<p>Voorwaarden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De analysemethode moet dezelfde blijven (bv. een verandering in de kolomlengte of de temperatuur, maar niet een ander type kolom of methode); er worden geen nieuwe verontreinigingen gedetecteerd. 2. Adequaat (her)valideringsonderzoek werd uitgevoerd overeenkomstig relevante richtsnoeren. 3. Uit de resultaten van de methodevalidering blijkt dat de nieuwe testprocedure minimaal gelijkwaardig is aan de oude procedure. 4. Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-standaardtechniek of een standaardtechniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt. 5. De stof is geen biologisch excipiëns. 		
21. Indiening van een nieuw of geactualiseerd goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee voor een excipiëns		
a) Door een momenteel goedgekeurde fabrikant	Voorwaarden: 1, 2, 3 (zie hierna)	IA
b) Door een nieuwe fabrikant (vervanging of toevoeging)		
1. Steriele stof	Voorwaarden: 1, 2, 3	IB
2. Andere stoffen	Voorwaarden: 1, 2, 3	IA
c) Stof in een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik bij voor TSE's vatbare diersoorten	Voorwaarden: 1, 2, 3	IB
<p>Voorwaarden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De specificaties betreffende de vrijgave en het einde van de houdbaarheidstermijn van het eindproduct blijven dezelfde. 2. Ongewijzigde specificaties (als aanvulling op de Europese Farmacopee) voor productspecifieke eisen (bv. deeltjesgrootteprofielen, polymorfe vorm), indien van toepassing. 3. Het fabricageprocédé van het excipiëns omvat niet het gebruik van materialen van menselijke of dierlijke oorsprong waarvoor een beoordeling van gegevens inzake virale veiligheid is vereist. 		

Titel van de wijziging/te vervullen voorwaarden		Type
22.	Indiening van een nieuw of geactualiseerd TSE-goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee voor een excipiens	
a)	Door een momenteel goedgekeurde fabrikant of een nieuwe fabrikant (vervanging of toevoeging)	Voorwaarden: geen IA
b)	Excipiens in een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik bij voor TSE's vatbare diersoorten	Voorwaarden: geen IB
23.	Verandering in de herkomst van een excipiens of reagens van een TSE-risicomateriaal naar een plantaardig of synthetisch materiaal	
a)	Excipiens of reagens gebruikt bij de fabricage van een biologisch werkzame stof of de fabricage van een eindproduct dat een biologisch werkzame stof bevat	Voorwaarden: (zie hierna) IB
b)	Andere gevallen	Voorwaarden: (zie hierna) IA
Voorwaarden: De specificaties betreffende het excipiens en de vrijgave en het einde van de houdbaarheidstermijn van het eindproduct blijven dezelfde.		
24.	Verandering in de synthese of isolatie van een niet in een farmacopee opgenomen excipiens (wanneer beschreven in het dossier)	IB
Voorwaarden: 1. Geen negatieve gevolgen voor de specificaties; geen verandering in het kwalitatieve en kwantitatieve verontreinigingsprofiel of in de fysisch-chemische eigenschappen. 2. Het excipiens is geen biologische stof.		
25.	Verandering om te voldoen aan de Europese Farmacopee of aan de nationale farmacopee van een lidstaat	
a)	Verandering in de specificatie(s) van een vroegere in een niet-Europese farmacopee opgenomen stof om te voldoen aan de Europese Farmacopee of aan de nationale farmacopee van een lidstaat	
1.	Werkzame stof	Voorwaarden: 1, 2 (zie hierna) IB
2.	Excipiens	Voorwaarden: 1, 2 IB
b)	Verandering om te voldoen aan een actualisering van de relevante monografie van de Europese Farmacopee of de nationale farmacopee van een lidstaat	
1.	Werkzame stof	Voorwaarden: 1, 2 IA
2.	Excipiens	Voorwaarden: 1, 2 IA
Voorwaarden: 1. De verandering wordt uitsluitend aangebracht om aan de farmacopee te voldoen. 2. Ongewijzigde specificaties (als aanvulling op de farmacopee) voor productspecifieke eisen (bv. deeltjes-grootteprofielen, polymorfe vorm), indien van toepassing.		

Titel van de wijziging/te vervullen voorwaarden		Type
26. Verandering in de specificaties van de primaire verpakking van het eindproduct		
a) Aanscherping van de gespecificeerde grenswaarden	Voorwaarden: 1, 2, 3 (zie hierna)	IA
	Voorwaarden: 2, 3	IB
b) Toevoeging van een nieuwe testparameter	Voorwaarden: 2, 4	IB
<p>Voorwaarden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De verandering is niet het gevolg van een bij vroegere beoordelingen gedane toezegging om de gespecificeerde grenswaarden te herzien (bv. gedaan tijdens de procedure voor de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen of een procedure voor een wijziging van type II). 2. De verandering mag niet het gevolg zijn van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage. 3. Veranderingen moeten binnen het bereik van de momenteel goedgekeurde grenswaarden liggen. 4. Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-standaardtechniek of een standaardtechniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt. 		
27. Verandering in een testprocedure van de primaire verpakking van het eindproduct		
a) Kleine verandering in een goedgekeurde testprocedure	Voorwaarden: 1, 2, 3 (zie hierna)	IA
b) Andere veranderingen in een testprocedure, inclusief de vervanging of toevoeging van een testprocedure	Voorwaarden: 2, 3, 4	IB
<p>Voorwaarden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De analysemethode moet dezelfde blijven (bv. een verandering in de kolomlengte of de temperatuur, maar niet een ander type kolom of methode). 2. Adequaat (her)valideringsonderzoek werd uitgevoerd overeenkomstig relevante richtsnoeren. 3. Uit de resultaten van de methodevalidering blijkt dat de nieuwe testprocedure minimaal gelijkwaardig is aan de oude procedure. 4. Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-standaardtechniek of een standaardtechniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt. 		
28. Verandering in onderdelen van het (primaire) verpakkingsmateriaal die niet in contact komen met de formulering van het eindproduct (zoals de kleur van flip-off-sluitingen, de kleurcoderingen op ampoules, verandering van naaldhoes (andere kunststof gebruikt))		IA
<p>Voorwaarden:</p> <p>De verandering heeft geen betrekking op een fundamenteel onderdeel van het verpakkingsmateriaal dat van invloed is op de aflevering, het gebruik, de veiligheid of de stabiliteit van het eindproduct.</p>		
29. Verandering in de kwalitatieve en/of kwantitatieve samenstelling van het primaire verpakkingsmateriaal		
a) Halfvaste of vloeibare farmaceutische vormen	Voorwaarden: 1, 2, 3, 4 (zie hierna)	IB
b) Alle andere farmaceutische vormen	Voorwaarden: 1, 2, 3, 4	IA
	Voorwaarden: 1, 3, 4	IB

Titel van de wijziging/te vervullen voorwaarden		Type
<p>Voorwaarden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Het product in kwestie is geen biologisch of steriel product. 2. De verandering heeft alleen betrekking op hetzelfde verpakkingstype en -materiaal (bv. van blisterverpakking naar blisterverpakking). 3. Het voorgestelde verpakkingsmateriaal moet ten minste gelijkwaardig zijn aan het goedgekeurde materiaal wat de relevante eigenschappen ervan betreft. 4. Relevant stabiliteitsonderzoek overeenkomstig de relevante richtsnoeren is aangevat met ten minste twee charges op proefschaal of industriële schaal, en de aanvrager beschikt over stabiliteitsgegevens over een periode van ten minste drie maanden. Er wordt verzekerd dat dit onderzoek zal worden voltooid en dat de gegevens onmiddellijk aan de bevoegde instanties zullen worden verstrekt indien deze buiten de specificaties of potentieel buiten de specificaties vallen aan het eind van de goedgekeurde houdbaarheidstermijn (samen met de voorgestelde maatregelen). 		
30. Verandering (vervanging, toevoeging of schrapping) in de leverancier van de verpakkingsonderdelen of toedieningssystemen (indien vermeld in het dossier), met uitzondering van voorzetkamers voor inhalators met dosering		
a) Schrapping van een leverancier	Voorwaarden: 1 (zie hierna)	IA
b) Vervanging of toevoeging van een leverancier	Voorwaarden: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Voorwaarden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Geen weglating van verpakkingsonderdeel of toedieningssysteem. 2. De kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de verpakkingsonderdelen of toedieningssystemen blijft dezelfde. 3. De specificaties en de methode voor kwaliteitscontrole zijn ten minste gelijkwaardig. 4. De sterilisatiemethode en -voorwaarden blijven dezelfde, indien van toepassing. 		
31. Verandering in de procesinterne tests of grenswaarden die tijdens de fabricage van het product worden toegepast		
a) Aanscherping van procesinterne grenswaarden	Voorwaarden: 1, 2, 3 (zie hierna)	IA
	Voorwaarden: 2, 3	IB
b) Toevoeging van nieuwe tests en grenswaarden	Voorwaarden: 2, 4	IB
<p>Voorwaarden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De verandering is niet het gevolg van een bij vroegere beoordelingen gedane toezegging (bv. gedaan tijdens de procedure voor de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen of een procedure voor een wijziging van type II). 2. De verandering mag niet het gevolg zijn van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage of van bezorgdheid over de stabiliteit. 3. Veranderingen moeten binnen het bereik van de momenteel goedgekeurde grenswaarden liggen. 4. Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-standaardtechniek of een standaardtechniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt. 		
32. Verandering in de chargegrootte van het eindproduct		
a) Tot maximaal het tienvoudige vergeleken met de oorspronkelijke chargegrootte die bij het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen werd goedgekeurd	Voorwaarden: 1, 2, 3, 4, 5 (zie hierna)	IA
b) Schaalverkleining met een factor 10	Voorwaarden: 1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
c) Andere situaties	Voorwaarden: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB

Titel van de wijziging/te vervullen voorwaarden		Type	
<p>Voorwaarden:</p> <ol style="list-style-type: none"> De verandering heeft geen invloed op de reproduceerbaarheid van het product. De verandering heeft alleen betrekking op gestandaardiseerde farmaceutische vormen voor orale toediening met onmiddellijke afgifte en op niet-steriele vloeibare vormen. Veranderingen in de productiemethode en/of in de procesinterne controles zijn alleen die welke noodzakelijk zijn voor de verandering in de schaalgrootte, d.w.z. gebruik van apparatuur van een andere omvang. Valideringsregeling is beschikbaar of validering van de productie is met succes uitgevoerd volgens het huidige protocol met ten minste drie charges op de voorgestelde nieuwe chargegrootte overeenkomstig de relevante richtsnoeren. De verandering heeft geen betrekking op een geneesmiddel dat een biologische werkzame stof bevat. De verandering mag niet het gevolg zijn van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage of van bezorgdheid over de stabiliteit. Relevant stabiliteitsonderzoek overeenkomstig de relevante richtsnoeren is aangevat met ten minste één charge op proefschaal of industriële schaal, en de aanvrager beschikt over stabiliteitsgegevens over een periode van ten minste drie maanden. Er wordt verzekerd dat dit onderzoek zal worden voltooid en dat de gegevens onmiddellijk aan de bevoegde instanties zullen worden verstrekt indien deze buiten de specificaties of potentieel buiten de specificaties vallen aan het eind van de goedgekeurde houdbaarheidstermijn (samen met de voorgestelde maatregelen). 			
33.	Kleine verandering in de fabricage van het eindproduct	IB	
<p>Voorwaarden:</p> <ol style="list-style-type: none"> Het algemene fabricageprincipe blijft hetzelfde. Het nieuwe procédé moet qua kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid in ieder opzicht een identiek product opleveren. Het geneesmiddel bevat geen biologische werkzame stof. In geval van een verandering in het sterilisatieprocédé, betreft de verandering alleen een standaardcyclus uit de farmacopee. Relevant stabiliteitsonderzoek overeenkomstig de relevante richtsnoeren is aangevat met ten minste één charge op proefschaal of industriële schaal, en de aanvrager beschikt over stabiliteitsgegevens over een periode van ten minste drie maanden. Er wordt verzekerd dat dit onderzoek zal worden voltooid en dat de gegevens onmiddellijk aan de bevoegde instanties zullen worden verstrekt indien deze buiten de specificaties of potentieel buiten de specificaties vallen aan het eind van de goedgekeurde houdbaarheidstermijn (samen met de voorgestelde maatregelen). 			
34.	Verandering in het kleurstoffensysteem of het smaakstoffensysteem dat momenteel in het eindproduct wordt gebruikt		
a)	Vermindering of weglating van een of meer bestanddelen van het		
1.	Kleurstoffensysteem	Voorwaarden: 1, 2, 3, 4, 7 (zie hierna)	IA
2.	Smaakstoffensysteem	Voorwaarden: 1, 2, 3, 4, 7	IA
b)	Vermeerdering, toevoeging of vervanging van een of meer bestanddelen van het		
1.	Kleurstoffensysteem	Voorwaarden: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
2.	Smaakstoffensysteem	Voorwaarden: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
<p>Voorwaarden:</p> <ol style="list-style-type: none"> Geen verandering in de functionele kenmerken van de farmaceutische vorm, bv. uiteenvaltijd, oplosbaarheidsprofiel. Kleine wijzigingen in de formulering om het totale gewicht te behouden, moeten worden aangebracht met een excipiëns dat reeds in belangrijke mate deel uitmaakt van de formulering van het eindproduct. De specificatie van het eindproduct werd alleen geactualiseerd wat betreft uiterlijk/reuk/smaak en, indien relevant, weglating of toevoeging van een identificatietest. 			

Titel van de wijziging/te vervullen voorwaarden		Type
<p>4. Stabiliteitsonderzoek (op lange termijn en versneld) overeenkomstig de relevante richtsnoeren is aangevat met ten minste twee charges op proefschaal of industriële schaal, en de aanvrager beschikt over bevredigende stabiliteitsgegevens over een periode van ten minste drie maanden en verzekert dat dit onderzoek zal worden voltooid. Er moeten onmiddellijk gegevens aan de bevoegde instanties worden verstrekt indien deze buiten de specificaties of potentieel buiten de specificaties vallen aan het eind van de goedgekeurde houdbaarheidstermijn (samen met de voorgestelde maatregelen). Bovendien moet, waar relevant, een beproeving van de lichtstabiliteit plaatsvinden.</p> <p>5. Nieuwe bestanddelen moeten voldoen aan de toepasselijke richtlijnen (bv. Richtlijn 78/25/EEG van de Raad (PB L 229 van 15.8.1978, blz. 63), als gewijzigd, voor kleurstoffen, en Richtlijn 88/388/EEG voor smaakstoffen).</p> <p>6. Nieuwe bestanddelen impliceren niet het gebruik van materialen van menselijke of dierlijke oorsprong waarvoor een beoordeling vereist is van gegevens inzake virale veiligheid of de naleving van de huidige Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products (richtsnoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken).</p> <p>7. Biologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en orale toediening waarvoor de kleur- of smaakstof belangrijk is voor de inname door de diersoort waarvoor het geneesmiddel bestemd is, zijn uitgesloten.</p>		
35. Verandering in het gewicht van de omhulling van tabletten of capsules		
a) Farmaceutische vormen voor orale toediening met onmiddellijke afgifte	Voorwaarden: 1, 3, 4 (zie hierna)	IA
b) Farmaceutische vormen met gastroresistente, gewijzigde of vertraagde afgifte	Voorwaarden: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Voorwaarden:</p> <p>1. Het oplosbaarheidsprofiel van het nieuwe product, dat aan de hand van ten minste twee charges op proefschaal wordt bepaald, is vergelijkbaar met het oude profiel. Voor kruidengeneesmiddelen is, wanneer de oplosbaarheidsbeproeving niet uitvoerbaar is, de uiteenvaltijd van het nieuwe product vergelijkbaar met die van het oude product.</p> <p>2. De omhulling is geen kritieke factor voor het afgiftemechanisme.</p> <p>3. De specificatie van het eindproduct werd alleen geactualiseerd wat het gewicht en de afmetingen betreft, indien van toepassing.</p> <p>4. Stabiliteitsonderzoek overeenkomstig de relevante richtsnoeren is aangevat met ten minste twee charges op proefschaal of industriële schaal, en de aanvrager beschikt over bevredigende stabiliteitsgegevens over een periode van ten minste drie maanden en verzekert dat dit onderzoek zal worden voltooid. Er zullen onmiddellijk gegevens aan de bevoegde instanties worden verstrekt indien deze buiten de specificaties of potentieel buiten de specificaties vallen aan het eind van de goedgekeurde houdbaarheidstermijn (samen met de voorgestelde maatregelen).</p>		
36. Verandering in de vorm of de afmetingen van de primaire verpakking of de sluiting		
a) Steriele farmaceutische vormen en biologische geneesmiddelen	Voorwaarden: 1, 2, 3 (zie hierna)	IB
b) Andere farmaceutische vormen	Voorwaarden: 1, 2, 3	IA
<p>Voorwaarden:</p> <p>1. Geen verandering in de kwalitatieve of kwantitatieve samenstelling van de primaire verpakking.</p> <p>2. De verandering heeft geen betrekking op een fundamenteel onderdeel van het verpakkingsmateriaal dat van invloed is op de aflevering, het gebruik, de veiligheid of de stabiliteit van het eindproduct.</p> <p>3. In geval van een verandering in de vrije ruimte of een verandering in de oppervlakte/volumeverhouding is stabiliteitsonderzoek overeenkomstig de relevante richtsnoeren aangevat met ten minste twee charges op proefschaal (drie voor biologische geneesmiddelen) of industriële schaal, en de aanvrager beschikt over stabiliteitsgegevens over een periode van ten minste drie maanden (zes maanden voor biologische geneesmiddelen). Er wordt verzekerd dat dit onderzoek zal worden voltooid en dat de gegevens onmiddellijk aan de bevoegde instanties zullen worden verstrekt indien deze buiten de specificaties of potentieel buiten de specificaties vallen aan het eind van de goedgekeurde houdbaarheidstermijn (samen met de voorgestelde maatregelen).</p>		

Titel van de wijziging/te vervullen voorwaarden		Type
37. Verandering in de specificatie van het eindproduct		
a) Aanscherping van de gespecificeerde grenswaarden	Voorwaarden: 1, 2, 3 (zie hierna)	IA
	Voorwaarden: 2, 3	IB
b) Toevoeging van een nieuwe testparameter	Voorwaarden: 2, 4, 5	IB
<p>Voorwaarden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De verandering is niet het gevolg van een bij vroegere beoordelingen gedane toezegging om de gespecificeerde grenswaarden te herzien (bv. gedaan tijdens de procedure voor de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen of een procedure voor een wijziging van type II). 2. De verandering mag niet het gevolg zijn van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage. 3. Veranderingen moeten binnen het bereik van de momenteel goedgekeurde grenswaarden liggen. 4. Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-standaardtechniek of een standaardtechniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt. 5. De testprocedure is niet van toepassing op een biologische werkzame stof of een biologisch excipiens in het geneesmiddel. 		
38. Verandering in de testprocedure voor het eindproduct		
a) Kleine verandering in een goedgekeurde testprocedure	Voorwaarden: 1, 2, 3, 4, 5 (zie hierna)	IA
b) Kleine verandering in een goedgekeurde testprocedure voor een biologische werkzame stof of een biologisch excipiens	Voorwaarden: 1, 2, 3, 4	IB
c) Andere veranderingen in een testprocedure, inclusief de vervanging of toevoeging van een testprocedure	Voorwaarden: 2, 3, 4, 5	IB
<p>Voorwaarden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De analysemethode moet dezelfde blijven (bv. een verandering in de kolomlengte of de temperatuur, maar niet een ander type kolom of methode). 2. Adequaat (her)valideringsonderzoek werd uitgevoerd overeenkomstig relevante richtsnoeren. 3. Uit de resultaten van de methodevalidering blijkt dat de nieuwe testprocedure minimaal gelijkwaardig is aan de oude procedure. 4. Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-standaardtechniek of een standaardtechniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt. 5. De testprocedure is niet van toepassing op een biologische werkzame stof of een biologisch excipiens in het geneesmiddel. 		
39. Verandering of toevoeging in de opdruk, het ingeperste schrift of andere merktekens (met uitzondering van de breukstrepen) op tabletten of de opdruk op capsules, inclusief vervanging of toevoeging van voor het merken van het product gebruikte inkt		IA
<p>Voorwaarden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De specificaties betreffende de vrijgave en het einde van de houdbaarheidstermijn van het eindproduct zijn niet gewijzigd (behalve wat het uiterlijk betreft). 2. Nieuwe inkten moeten voldoen aan de toepasselijke wetgeving op farmaceutisch gebied. 		

Titel van de wijziging/te vervullen voorwaarden		Type
40.	Verandering in de afmetingen van een tablet, een capsule, een zetpil of een ovule zonder verandering in de kwalitatieve of kwantitatieve samenstelling en de gemiddelde massa	
a)	Farmaceutische vormen met gastroresistente, gewijzigde of vertraagde afgifte en tabletten met breukstrepen	Voorwaarden: 1, 2 (zie hierna) IB
b)	Alle andere tabletten, capsules, zetpillen en ovules	Voorwaarden: 1, 2 IA
Voorwaarden:		
1. Het oplosbaarheidsprofiel van het geherformuleerde product is vergelijkbaar met het oude profiel. Voor kruidengeneesmiddelen is, wanneer de oplosbaarheidsbeproeving niet uitvoerbaar is, de uiteenvaltijd van het nieuwe product vergelijkbaar met die van het oude product.		
2. De specificaties betreffende de vrijgave en het einde van de houdbaarheidstermijn van het product zijn niet gewijzigd (behalve wat de afmetingen betreft).		
41.	Verandering in de verpakkingsgrootte van het eindproduct	
a)	Verandering in het aantal stuks (bv. tabletten, ampullen, enz.) in een verpakking	
1.	Verandering binnen het bereik van de momenteel goedgekeurde verpakkingsgrootten	Voorwaarden: 1, 2 (zie hierna) IA
2.	Verandering buiten het bereik van de momenteel goedgekeurde verpakkingsgrootten	Voorwaarden: 1, 2 IB
b)	Verandering in het vulgewicht/vulvolume van niet-parenterale multidosisproducten	Voorwaarden: 1, 2 IB
Voorwaarden:		
1. De nieuwe verpakkingsgrootte moet consistent zijn met de dosering en de behandelingsduur zoals goedgekeurd in de samenvatting van productkenmerken.		
2. Het materiaal van de primaire verpakking blijft hetzelfde.		
42.	Verandering in:	
a)	De houdbaarheidstermijn van het eindproduct	
1.	Zoals verpakt voor verkoop	Voorwaarden: 1, 2, 3 (zie hierna) IB
2.	Na eerste opening	Voorwaarden: 1, 2 IB
3.	Na verdunning of reconstitutie	Voorwaarden: 1, 2 IB
b)	De opslagvoorwaarden voor het eindproduct of het verdunde/gereconstitueerde product	Voorwaarden: 1, 2, 4 IB
Voorwaarden:		
1. Er is stabiliteitsonderzoek uitgevoerd overeenkomstig het momenteel goedgekeurde protocol. Uit het onderzoek moet blijken dat nog steeds aan de overeengekomen relevante specificaties wordt voldaan.		
2. De verandering mag niet het gevolg zijn van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage of van bezorgdheid over de stabiliteit.		
3. De houdbaarheidstermijn mag maximaal vijf jaar bedragen.		
4. Het product in kwestie is geen biologisch geneesmiddel.		

Titel van de wijziging/te vervullen voorwaarden		Type
43. Toevoeging, vervanging of weglating van een afmeet- of toedieningshulpmiddel dat geen integrerend deel van de primaire verpakking uitmaakt (met uitzondering van voorzetkamers voor inhalators met dosering)		
a) Geneesmiddelen voor menselijk gebruik		
1. Toevoeging of vervanging	Voorwaarden: 1, 2 (zie hierna)	IA
2. Weglating	Voorwaarden: 3	IB
b) Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik	Voorwaarden: 1, 2	IB
Voorwaarden: 1. Het voorgestelde afmeethulpmiddel moet de voorgeschreven dosis voor het product in kwestie nauwkeurig afleveren overeenkomstig de goedgekeurde dosering en de resultaten van dergelijk onderzoek moeten beschikbaar zijn. 2. Het nieuwe hulpmiddel is verenigbaar met het geneesmiddel. 3. Het geneesmiddel kan nog steeds nauwkeurig worden afgeleverd.		
44. Verandering in de specificatie van een afmeet- of toedieningshulpmiddel voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik		
a) Aanscherping van de gespecificeerde grenswaarden	Voorwaarden: 1, 2, 3 (zie hierna)	IA
	Voorwaarden: 2, 3	IB
b) Toevoeging van een nieuwe testparameter	Voorwaarden: 2, 4	IB
Voorwaarden: 1. De verandering is niet het gevolg van een bij vroegere beoordelingen gedane toezegging om de gespecificeerde grenswaarden te herzien (bv. gedaan tijdens de procedure voor de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen of een procedure voor een wijziging van type II). 2. De verandering mag niet het gevolg zijn van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage. 3. Veranderingen moeten binnen het bereik van de momenteel goedgekeurde grenswaarden liggen. 4. Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-standaardtechniek of een standaardtechniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt.		
45. Verandering in de testprocedure van een afmeet- of toedieningshulpmiddel voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik		
a) Kleine verandering in een goedgekeurde testprocedure	Voorwaarden: 1, 2, 3 (zie hierna)	IA
b) Andere veranderingen in een testprocedure, inclusief vervanging van een goedgekeurde testprocedure door een nieuwe testprocedure	Voorwaarden: 2, 3, 4	IB
Voorwaarden: 1. Er werd aangetoond dat de nieuwe of geactualiseerde procedure minimaal gelijkwaardig is aan de oude procedure. 2. Adequaat (her)valideringsonderzoek werd uitgevoerd overeenkomstig de relevante richtsnoeren. 3. Uit de resultaten van de methodevalidering blijkt dat de nieuwe testprocedure minimaal gelijkwaardig is aan de oude procedure. 4. Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-standaardtechniek of een standaardtechniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt.		

Titel van de wijziging/te vervullen voorwaarden	Type
46. Verandering in de samenvatting van de productkenmerken van een in wezen gelijkwaardig product na een besluit van de Commissie tot doorverwijzing voor een oorspronkelijk geneesmiddel overeenkomstig artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG of artikel 34 van Richtlijn 2001/82/EG	IB
Voorwaarden: <ol style="list-style-type: none">1. De voorgestelde samenvatting van de productkenmerken is voor de punten in kwestie identiek aan die welke is gevoegd bij het besluit van de Commissie over de doorverwijsprocedure voor het oorspronkelijke product.2. De aanvraag wordt binnen 90 dagen na bekendmaking van het besluit van de Commissie ingediend.	

BIJLAGE II

WIJZIGINGEN IN EEN VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN EEN AANVRAAG VOOR EEN UITBREIDING ZOALS BEDOELD IN ARTIKEL 2

Deze wijzigingen, die hierna worden vermeld, zullen worden beschouwd als een aanvraag voor een „uitbreiding” zoals bedoeld in artikel 2.

Een uitbreiding of een wijziging van de bestaande vergunning voor het in de handel brengen zal door de bevoegde instanties moeten worden goedgekeurd.

De naam van het geneesmiddel zal voor de „uitbreiding” dezelfde zijn als voor de bestaande vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel.

De Commissie zal in overleg met de lidstaten, het Bureau en de belanghebbende partijen gedetailleerde instructies inzake de in te dienen documentatie opstellen en publiceren.

Wijzigingen waarvoor een aanvraag voor een uitbreiding nodig is

1. *Veranderingen in de werkzame stof(fen)*
 - i) Vervanging van de werkzame stof(fen) door een ander zout/ester/complex/derivaat (met dezelfde therapeutische groep) wanneer de kenmerken inzake werkzaamheid/veiligheid niet significant verschillen;
 - ii) 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;
 - iii) vervanging van een biologische stof of een via biotechnologische procédés geproduceerde stof door een stof met een enigszins andere moleculestructuur. 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;
 - iv) een nieuw ligand of een nieuw koppelingsmechanisme voor een radiofarmaceuticum;
 - v) 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*
 - i) Verandering in de biobeschikbaarheid;
 - ii) verandering in de farmacokinetiek, bijvoorbeeld in de afgiftesnelheid;
 - iii) verandering van de sterkte/potentie of toevoeging van een nieuwe sterkte/potentie;
 - iv) verandering van de farmaceutische vorm of toevoeging van een nieuwe farmaceutische vorm;
 - v) verandering van de toedieningsweg of toevoeging van een nieuwe toedieningsweg⁽¹⁾.
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.

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