C/2025/1328

13.3.2025

P9_TA(2024)0220

Vaststelling van een code van de Unie betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik

Wetgevingsresolutie van het Europees Parlement van 10 april 2024 over het voorstel voor een richtlijn van het Europees Parlement en de Raad tot vaststelling van een code van de Unie betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/83/EG en Richtlijn 2009/35/EG (COM(2023)0192 – C9-0143/2023 – 2023/0132(COD))

(Gewone wetgevingsprocedure: eerste lezing)

(C/2025/1328)

Het Europees Parlement,

— gezien het voorstel van de Commissie aan het Europees Parlement en de Raad (COM(2023)0192),

— gezien artikel 294, lid 2, en artikel 114, lid 1, en artikel 168, lid 4, punt c), van het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie, op grond waarvan het voorstel door de Commissie bij het Parlement is ingediend (C9-0143/2023),

— gezien artikel 294, lid 3, van het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie,

— gezien het advies van het Europees Economisch en Sociaal Comité van 25 oktober 2023 ([1]),

— na raadpleging van het Comité van de Regio's,

— gezien artikel 59 van zijn Reglement,

— gezien het advies van de Commissie industrie, onderzoek en energie,

— gezien het schrijven van de Commissie juridische zaken,

— gezien het verslag van de Commissie milieubeheer, volksgezondheid en voedselveiligheid (A9-0140/2024),

1. stelt onderstaand standpunt in eerste lezing vast;

2. verzoekt de Commissie om hernieuwde voorlegging aan het Parlement indien zij haar voorstel vervangt, ingrijpend wijzigt of voornemens is het ingrijpend te wijzigen;

3. verzoekt zijn Voorzitter het standpunt van het Parlement te doen toekomen aan de Raad en aan de Commissie alsmede aan de nationale parlementen.

([1]) PB C, C/2024/879 van 6.2.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/C/2024/879/oj.

P9_TC1-COD(2023)0132

Standpunt van het Europees Parlement in eerste lezing vastgesteld op 10 april 2024 met het oog op de vaststelling van Richtlijn (EU) 2024/... van het Europees Parlement en de Raad tot vaststelling van een code van de Unie betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/83/EG en Richtlijn 2009/35/EG

(Voor de EER relevante tekst)

HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD VAN DE EUROPESE UNIE,

Gezien het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie, en met name artikel 114, lid 1, en artikel 168, lid 4, punt c),

Gezien het voorstel van de Europese Commissie,

Na toezending van het ontwerp van wetgevingshandeling aan de nationale parlementen,

Gezien het advies van het Europees Economisch en Sociaal Comité,

Gezien het advies van het Comité van de Regio's,

Handelend volgens de gewone wetgevingsprocedure,

Overwegende hetgeen volgt:

(1) De algemene geneesmiddelenwetgeving van de Unie is in 1965 vastgesteld en was zowel bedoeld om de volksgezondheid te beschermen als de interne markt voor geneesmiddelen te harmoniseren. Sindsdien is deze wetgeving aanzienlijk ontwikkeld maar deze overkoepelende doelstellingen zijn bij alle herzieningen bepalend geweest. In de wetgeving wordt de verlening van vergunningen voor het in de handel brengen voor alle geneesmiddelen voor menselijk gebruik geregeld door de voorwaarden en procedures vast te stellen voor het in de handel brengen en blijven ervan. Een fundamenteel beginsel is dat een vergunning voor het in de handel brengen alleen wordt verleend voor geneesmiddelen waarvan na beoordeling van hun kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid is gebleken dat de baten-risicobalans positief is.

(2) De meest recente uitgebreide herziening van de geneesmiddelenwetgeving heeft tussen 2001 en 2004 plaatsgevonden, terwijl gerichte herzieningen inzake de monitoring na verlening van een vergunning (geneesmiddelenbewaking) en vervalste geneesmiddelen daarna werden vastgesteld. De farmaceutische sector is in de bijna twintig jaar sinds de laatste uitgebreide herziening veranderd en steeds meer geglobaliseerd, zowel op het gebied van ontwikkeling als vervaardiging. Bovendien zijn wetenschap en technologie in hoog tempo geëvolueerd. Er is echter nog steeds sprake van onvervulde medische behoeften, dat wil zeggen ziekten waarvoor geen of slechts ~~met~~ suboptimale ***of heel dure*** behandelingen bestaan ***of waarvoor de behandelingen alleen op bepaalde subpopulaties van een ziekte zijn gericht***. Bovendien kunnen sommige patiënten niet profiteren van innovatie omdat geneesmiddelen onbetaalbaar kunnen zijn of in de betrokken lidstaat niet op de markt worden gebracht. Er is ook sprake van meer bewustzijn van de milieugevolgen van geneesmiddelen. Meer recent is het kader op de proef gesteld door de COVID-19-pandemie. **[Am. 1]**

(2 bis) Deze richtlijn moet een bijdrage leveren aan de uitvoering van de "één gezondheid"-benadering, waarbij de aangetoonde onderlinge verbondenheid tussen de gezondheid van mensen, dieren en het ecosysteem en de noodzaak om deze drie dimensies op te nemen bij het aanpakken van bedreigingen van de volksgezondheid worden onderstreept. De druk op en de aantasting van het milieu, met inbegrip van biodiversiteitsverlies, kunnen de overdracht van ziekten en de bijbehorende gevolgen op mensen en dieren in de hand werken. Daarnaast heeft vervuiling door actieve farmaceutische ingrediënten negatieve gevolgen voor de kwaliteit van wateren en ecosystemen, wat risico's voor de mondiale volksgezondheid veroorzaakt. **[Am. 2]**

(3) Deze herziening maakt deel uit van de uitvoering van de farmaceutische strategie voor Europa en is bedoeld om innovatie te bevorderen, met name wat onvervulde medische behoeften betreft, en tegelijkertijd de regeldruk en de milieugevolgen van geneesmiddelen te verminderen; ***een aantrekkelijke omgeving te scheppen voor onderzoek naar en de ontwikkeling en vervaardiging van geneesmiddelen in de Unie;*** te zorgen voor de toegankelijkheid***, met inbegrip van de betaalbaarheid,*** van innovatieve en gevestigde geneesmiddelen voor patiënten, met bijzondere aandacht voor het verbeteren van de voorzieningszekerheid en het terugdringen van de risico's op tekorten, waarbij rekening wordt gehouden met de uitdagingen van de kleinere markten van de Unie, en om een evenwichtig en concurrerend systeem tot stand brengen waardoor geneesmiddelen betaalbaar blijven voor zorgstelsels en ***patiënten en*** tegelijkertijd innovatie wordt beloond. **[Am. 3]**

(3 bis) Tegelijkertijd met deze herziening doet de Unie er goed aan het Europese farmaceutische ecosysteem te versterken om het onderzoek naar en de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen te versnellen en innovatie te ondersteunen door publiek-private partnerschappen aan te gaan, en het aantal universiteitsziekenhuizen, expertisecentra en bioclusters te vergroten. **[Am. 4]**

(3 ter) Voor de financiering van farmaceutische onderzoeksprojecten kunnen diverse Unieprogramma's worden aangewend, zoals Horizon Europa, InvestEU, EU4Health, het cohesiebeleid en het programma Digitaal Europa. De Unie moet in haar onderzoeksagenda ook prioriteit geven aan de participatie aan grensoverschrijdende samenwerking teneinde transnationaal onderzoek mogelijk te maken dat op de behoeften van de volksgezondheid is afgestemd. **[Am. 5]**

(4) Bij deze herziening ligt de nadruk op bepalingen die relevant zijn om de specifieke doelstellingen ervan te verwezenlijken; daarom omvat de herziening alles behalve bepalingen inzake vervalste ***geneesmiddelen***, homeopathische ***producten*** en traditionele kruidengeneesmiddelen. Desalniettemin moet omwille van de duidelijkheid Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad [1] worden vervangen door een nieuwe richtlijn. De bepalingen inzake vervalste ***geneesmiddelen***, homeopathische ***producten*** en traditionele kruidengeneesmiddelen worden daarom in deze richtlijn gehandhaafd zonder de inhoud ervan ten opzichte van eerdere harmonisaties te wijzigen. In het licht van de veranderingen in de governance van het Bureau wordt het Comité voor kruidengeneesmiddelen echter vervangen door een werkgroep. **[Am. 6]**

(5) Alle regels op het gebied van vergunningverlening voor, vervaardiging van, toezicht op, en distributie en gebruik van geneesmiddelen moeten de bescherming van de volksgezondheid als voornaamste doelstelling hebben. Dergelijke regels moeten ook het vrije verkeer van geneesmiddelen waarborgen en ervoor zorgen dat de belemmeringen voor de handel in geneesmiddelen voor alle patiënten in de Unie worden weggenomen.

(6) In het regelgevingskader voor geneesmiddelen ***voor menselijk gebruik*** moet ook rekening worden gehouden met de behoeften van ondernemingen in de farmaceutische sector en de handel in geneesmiddelen binnen de Unie, zonder daarbij de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen in gevaar te brengen. **[Am. 7]**

(7) De EU en al haar lidstaten zijn als partijen bij het Verdrag van de Verenigde Naties inzake de rechten van personen met een handicap, in de mate van hun bevoegdheid gebonden door de bepalingen van dat verdrag. Hieronder vallen het recht op informatie zoals bepaald in artikel 21 en het recht op het hoogst haalbare gezondheidsniveau zonder discriminatie op grond van handicap, zoals bepaald in artikel 25.

(8) Bij deze herziening wordt het behaalde harmonisatieniveau gehandhaafd. Waar nodig en passend zorgt de herziening voor een verdere verkleining van de resterende verschillen door regels vast te stellen voor het toezicht op en de controle van geneesmiddelen en de rechten en plichten van de bevoegde autoriteiten van de lidstaten om naleving van de wettelijke eisen te waarborgen. In het licht van de ervaring met de toepassing van de geneesmiddelenwetgeving van de Unie en de evaluatie van de werking ervan, moet het regelgevingskader worden aangepast aan de wetenschappelijke en technologische vooruitgang, de huidige marktomstandigheden en de economische realiteit in de Unie. Wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen leiden tot de innovatie en ontwikkeling van geneesmiddelen, onder andere voor therapeutische gebieden waar nog onvervulde medische behoeften bestaan. Om deze ontwikkelingen te benutten, moet het farmaceutische kader van de Unie worden aangepast aan de wetenschappelijke ontwikkelingen zoals genomica en geavanceerde geneesmiddelen, bv. gepersonaliseerde geneesmiddelen ***en nieuwe gezondheidsbehandelingen***, en aan technologische veranderingen zoals gegevensanalyse, digitale hulpmiddelen en het gebruik van kunstmatige intelligentie. Deze aanpassingen dragen ook bij tot het concurrentievermogen van de farmaceutische industrie van de Unie. **[Am. 8]**

(8 bis) Deze richtlijn moet gericht zijn op het verbeteren van de open strategische autonomie van de Unie met betrekking tot haar doelstellingen aangaande de volksgezondheid. Uitbreiding van in de EU uitgevoerde klinische proeven en de lokale productie van farmaceutische bestanddelen zouden bijdragen aan een veerkrachtiger en duurzamer Europees gezondheidsecosysteem. **[Am. 9]**

(9) Voor geneesmiddelen bij zeldzame ziekten en geneesmiddelen voor kinderen moeten wat hun kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid betreft, dezelfde voorwaarden gelden als voor alle andere geneesmiddelen, bijvoorbeeld betreffende de procedures voor het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen, en de eisen voor de kwaliteit en voor de geneesmiddelenbewaking. Gezien de unieke kenmerken van deze groepen geneesmiddelen, gelden er echter ook specifieke eisen voor. Dergelijke eisen worden momenteel gedefinieerd in afzonderlijke wetgeving en moeten in het algemene rechtskader voor geneesmiddelen worden opgenomen om te zorgen voor duidelijkheid en samenhang van alle maatregelen die op deze geneesmiddelen van toepassing zijn. Aangezien er voor sommige geneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend voor gebruik bij kinderen, door de lidstaten

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

een vergunning is verleend, moeten er bovendien specifieke bepalingen in deze richtlijn worden opgenomen. ***De problemen in verband met geneesmiddelen voor kinderen moeten worden aangepakt. Deze ontstaan bijvoorbeeld doordat pediatrische klinische studies niet tijdig worden uitgevoerd en de voor een vergunning voor het in de handel brengen verplichte gegevens niet tijdig worden verkregen, waardoor de goedkeuringsprocedure van geneesmiddelen voor kinderen veel langer duurt dan bij volwassenen.*** **[Am. 10]**

(10) Het systeem van een richtlijn en een verordening voor de algemene geneesmiddelenwetgeving moet worden gehandhaafd om versnippering van de nationale wetgeving inzake geneesmiddelen voor menselijk gebruik te voorkomen, aangezien de wetgeving is gebaseerd op een systeem van door de Unie verleende en van door de lidstaten verleende nationale vergunningen voor het in de handel brengen. Door de lidstaten verleende nationale vergunningen voor het in de handel brengen worden verleend en beheerd op basis van nationale wetten voor de uitvoering van de geneesmiddelenwetgeving van de Unie. Uit de evaluatie van de algemene geneesmiddelenwetgeving is niet gebleken dat door de keuze van het rechtsinstrument specifieke problemen zijn veroorzaakt of dat er een gebrek aan harmonisatie is ontstaan. Bovendien bleek uit een advies van het Refit-platform ([2]) in 2019 dat er onder de lidstaten geen steun was om Richtlijn 2001/83/EG om te zetten in een verordening.

(11) Om innovatie mogelijk te maken en het concurrentievermogen van de farmaceutische industrie van de Unie en met name dat van kmo's te bevorderen, moet de richtlijn in synergie werken met de verordening. Met het oog hierop wordt een systeem van stimulansen voorgesteld waarmee innovatie wordt beloond, met name op het gebied van onvervulde medische behoeften ~~en~~***,*** innovatie die patiënten bereikt en waardoor de toegankelijkheid van geneesmiddelen in de hele Unie wordt bevorderd***, alsmede innovatie die voortkomt uit ontwikkeling in de Unie***. Om het regelgevingssysteem efficiënter en innovatievriendelijker te maken, is de richtlijn er ook op gericht om de administratieve lasten te verminderen en de procedures voor ondernemingen te vereenvoudigen. **[Am. 11]**

(11 bis) Deze richtlijn moet in overeenstemming zijn met de doelstellingen van de Unie met betrekking tot de bevordering van onderzoek, innovatie, digitalisering. handel, internationale ontwikkeling en het concurrentievermogen van de industrie. **[Am. 12]**

(12) De definities en het toepassingsgebied van Richtlijn 2001/83/EG moeten worden verduidelijkt om hoge normen voor de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen te verwezenlijken en om — zonder het algemene toepassingsgebied te wijzigen ***of afbreuk te doen aan de nationale bevoegdheden in dat verband*** — mogelijke lacunes in de regelgeving aan te pakken als gevolg van wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen, zoals geneesmiddelen met een gering productievolume, geneesmiddelen die aan bed worden vervaardigd of gepersonaliseerde geneesmiddelen die niet in een industrieel productieproces worden vervaardigd. **[Am. 13]**

(13) Om overlappende eisen voor geneesmiddelen in deze richtlijn en in de verordening te voorkomen, zijn de algemene normen voor de kwaliteit, ***de*** veiligheid***, de*** ~~en~~ werkzaamheid ***en het milieurisico*** van geneesmiddelen in deze richtlijn van toepassing op geneesmiddelen waarvoor een nationale vergunning voor het in de handel is afgegeven en ook op geneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven. Daarom gelden de eisen voor een aanvraag voor een geneesmiddel voor beide, en zijn ook de regels inzake de status ten aanzien van receptplichtigheid (voorschriftplichtigheid), productinformatie, wettelijke bescherming en regels inzake vervaardiging, levering, reclame, toezicht en andere nationale eisen van toepassing op geneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven. **[Am. 14]**

(14) Of een product aan de definitie van een geneesmiddel beantwoordt, moet per geval worden bepaald, rekening houdend met de in deze richtlijn genoemde factoren, zoals de aanbiedingsvorm van het product of de farmacologische, immunologische of metabole eigenschappen.

(15) Om rekening te houden met zowel de opkomst van nieuwe therapieën als het groeiende aantal zogenoemde "grensproducten", die zich tussen de geneesmiddelensector en andere sectoren bevinden, moeten bepaalde definities en afwijkingen worden gewijzigd om twijfel over de toepasselijke wetgeving te voorkomen***. In gevallen waarbij de regelgevingsstatus van een product toch nog onduidelijk is, gaan de bevoegde autoriteiten of het Bureau en de relevante adviesorganen die verantwoordelijk zijn voor andere regelgevingskaders, te weten medische hulpmiddelen en stoffen van menselijke oorsprong, over tot raadplegingen. In dergelijke gevallen moet het compendium in Verordening (EU) nr. 2024/1938 van het Europees Parlement en de Raad*** ([3]) ***worden geraadpleegd, voor zover relevant. Indien na het raadplegen van het compendium nog steeds twijfel over de regelgevingsstatus bestaat, moeten de desbetreffende instanties nadere raadplegingen houden om die regelgevingsstatus te bepalen. De Commissie en de lidstaten moeten de samenwerking tussen het Bureau, de***

([2]) De inspanningen van de EU om de wetgeving te vereenvoudigen — Jaarlijks lastenoverzicht 2019, https://commission.europa.eu/system/files/2020-08/annual_burden_survey_2019_4_digital.pdf

([3]) ***Verordening (EU) 2024/1938 van het Europees Parlement en de Raad van 13 juni 2024 betreffende kwaliteits- en veiligheidsnormen voor stoffen van menselijke oorsprong die bestemd zijn voor toepassing op de mens en tot intrekking van Richtlijn 2002/98/EG en Richtlijn 2004/23/EG (PB L, 2024/1938, 17.7.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj).***

bevoegde nationale autoriteiten en de uit hoofde van andere Uniewetgeving opgerichte adviesorganen faciliteren. De adviezen en aanbevelingen van het Bureau en de desbetreffende adviesorganen over de regelgevingsstatus van het product moeten openbaar worden gemaakt nadat de raadplegingen hebben plaatsgevonden. Wanneer een product volledig aan de definitie van een geneesmiddel beantwoordt en ook aan de definitie van andere gereguleerde producten voldoet, zijn omwille van de duidelijkheid de regels voor geneesmiddelen krachtens deze richtlijn van toepassing. Om de duidelijkheid van de toepasselijke regels te waarborgen, moet de consistentie van de terminologie van de geneesmiddelenwetgeving worden verbeterd en moet in die wetgeving duidelijk worden aangegeven welke producten buiten het toepassingsgebied van deze richtlijn vallen. **[Am. 15]**

(16) De nieuwe definitie van een stof van menselijke oorsprong in de [SoHO-verordening] omvat alle stoffen die op welke wijze dan ook uit het menselijk lichaam worden afgenomen, ongeacht of zij cellen bevatten en ongeacht of zij voldoen aan de definitie van "bloed", "weefsel" of "cel", bijvoorbeeld moedermelk, darmmicrobiota en andere SoHO die in de toekomst op de mens kunnen worden toegepast. Dergelijke stoffen van menselijke oorsprong, met uitzondering van weefsels en cellen, kunnen uit SoHO afgeleide geneesmiddelen, anders dan geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, worden wanneer de SoHO wordt onderworpen aan een industrieel proces dat systematisering, reproduceerbaarheid en routinematige bewerkingen of bewerkingen per partij omvat zodat een product met een gestandaardiseerde consistentie wordt geproduceerd. Wanneer een proces inhoudt dat een werkzaam bestanddeel wordt geëxtraheerd uit SoHO, anders dan weefsels en cellen, of dat de SoHO, anders dan weefsels en cellen, een transformatie ondergaat waarbij de intrinsieke eigenschappen ervan veranderen, moet het product van dit proces ook als een uit SoHO afgeleid geneesmiddel worden beschouwd. Wanneer een proces inhoudt dat er tijdens de bereiding van bloedbestanddelen elementen worden geconcentreerd, gescheiden of geïsoleerd, moet dit niet worden beschouwd als het veranderen van de intrinsieke eigenschappen.

(17) Om twijfel te voorkomen, moet de veiligheid en kwaliteit van menselijke organen bestemd voor transplantatie alleen worden geregeld bij Richtlijn 2010/53/EU van het Europees Parlement en de Raad ([4]), en de veiligheid en kwaliteit van stoffen van menselijke oorsprong bestemd voor medisch begeleide voortplanting alleen bij [de SoHO-verordening of indien die niet van kracht is, bij Richtlijn 2004/23/EG].

(18) Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die volgens een individueel medisch recept voor een op bestelling gemaakt product voor een bepaalde patiënt overeenkomstig specifieke kwaliteitsnormen op niet-routinematige basis worden bereid en in dezelfde lidstaat in een ziekenhuis onder de ~~exclusieve~~ professionele verantwoordelijkheid van een beoefenaar van een medisch beroep ***en een ziekenhuisapotheker*** worden gebruikt, moeten van het toepassingsgebied van deze richtlijn worden uitgesloten terwijl er tevens voor wordt gezorgd dat relevante regels van de Unie met betrekking tot de kwaliteit en de veiligheid niet worden ondergraven ("ziekenhuisvrijstelling"). De ervaring heeft geleerd dat er grote verschillen tussen de lidstaten bestaan bij de toepassing van de ziekenhuisvrijstelling. Om de toepassing van de ziekenhuisvrijstelling te verbeteren ***en te harmoniseren***, worden bij deze richtlijn maatregelen ingevoerd voor het verzamelen en rapporteren van gegevens alsook voor het jaarlijks evalueren van deze gegevens door de bevoegde autoriteiten en de bekendmaking ervan door het Bureau in een register. Bovendien moet het Bureau een verslag voorleggen over de uitvoering van de ziekenhuisvrijstelling op basis van bijdragen van de lidstaten om te onderzoeken of er een aangepast kader moet worden vastgesteld voor bepaalde minder complexe geneesmiddelen voor geavanceerde therapie ~~die in het kader van de ziekenhuisvrijstelling zijn ontwikkeld en gebruikt~~. Wanneer een vergunning voor de vervaardiging en het gebruik in het kader van een ziekenhuisvrijstelling van een geneesmiddel voor geavanceerde therapie om veiligheidsredenen wordt ingetrokken, stellen de relevante bevoegde autoriteiten de bevoegde autoriteiten van andere lidstaten daarvan in kennis. ***Bevoegde autoriteiten moeten academische instellingen en andere entiteiten zonder winstoogmerk steunen door middel van de vereisten van de clausule inzake de ziekenhuisvrijstelling.*** **[Am. 16]**

(18 bis) Het Bureau moet een programma opstellen dat tot doel heeft academische instellingen en andere entiteiten zonder winstoogmerk door de gecentraliseerde procedure voor het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen te loodsen. Dat programma moet kunnen voortbouwen op de resultaten van het proefprogramma van het Bureau voor meer steun aan academische en non-profitontwikkelaars van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, dat in september 2022 van start is gegaan. **[Am. 17]**

(19) Deze richtlijn mag geen afbreuk doen aan de bepalingen van Richtlijn 2013/59/Euratom van de Raad ([5]), waaronder de bepalingen betreffende de rechtvaardiging en optimalisatie van de bescherming van patiënten en andere personen bij wie sprake is van medische blootstelling aan ioniserende straling. Bij therapeutische toepassingen van radiofarmaceutica moeten regels voor vergunningen voor het in de handel brengen en voor dosering en toediening, met name aan de eisen van die richtlijn voldoen dat blootstellingen van doelvolumes

([4]) Richtlijn 2010/45/EU van het Europees Parlement en de Raad van 7 juli 2010 inzake kwaliteits- en veiligheidsnormen voor menselijke organen, bestemd voor transplantatie (PB L 207 van 6.8.2010, blz. 14).

([5]) Richtlijn 2013/59/Euratom van de Raad van 5 december 2013 tot vaststelling van de basisnormen voor de bescherming tegen de gevaren verbonden aan de blootstelling aan ioniserende straling, en houdende intrekking van de Richtlijnen 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom en 2003/122/Euratom (PB L 13 van 17.1.2014, blz. 1).

afzonderlijk moeten worden gepland en dat de toediening op passende wijze wordt gecontroleerd ermee rekening houdend dat de doses voor niet-doelvolumes en -weefsels zo laag moeten zijn als redelijkerwijs mogelijk is en dat zij in overeenstemming moeten zijn met het beoogde therapeutische doel van de blootstelling.

(20) In het belang van de volksgezondheid mag een geneesmiddel alleen in de Unie in de handel worden gebracht wanneer er een vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel is verleend en de kwaliteit, ***de*** veiligheid***, de*** ~~en~~ werkzaamheid ***en het milieurisico*** van het geneesmiddel zijn aangetoond. Er moet echter vrijstelling van deze eis worden verleend wanneer er sprake is van een dringende behoefte om een geneesmiddel toe te dienen om aan de specifieke behoeften van een patiënt te voldoen of om de bevestigde verspreiding van ziekteverwekkers, toxinen, chemische agentia of nucleaire straling die schade kunnen veroorzaken, tegen te gaan. Om te voorzien in speciale behoeften, moet lidstaten met name worden toegestaan om geneesmiddelen die worden geleverd naar aanleiding van een bonafide bestelling op eigen initiatief, die volgens de specificaties van een officieel erkend gezondheidswerker worden bereid en die bestemd zijn voor gebruik door patiënten die onder zijn of haar rechtstreekse, persoonlijke verantwoordelijkheid vallen, van de bepalingen van deze richtlijn uit te sluiten. Lidstaten moet worden toegestaan om tijdelijk toestemming te verlenen voor de distributie van geneesmiddelen waarvoor geen vergunning voor het in de handel brengen is verleend, om de vermeende of geconstateerde verspreiding van ziekteverwekkers, toxinen, chemische agentia of nucleaire straling die schade kunnen veroorzaken, tegen te gaan. **[Am. 18]**

(21) Besluiten over het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen moeten worden genomen op basis van objectieve wetenschappelijke criteria, namelijk kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het betrokken geneesmiddel, met uitsluiting van economische of andere overwegingen. Bij wijze van uitzondering moeten de lidstaten echter het gebruik van geneesmiddelen op hun grondgebied kunnen verbieden.

(22) Uit de gegevens en documenten die bij een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel moeten worden gevoegd, blijkt dat de therapeutische werkzaamheid van het geneesmiddel zwaarder weegt dan de mogelijke risico's. De baten-risicobalans van alle geneesmiddelen zal worden beoordeeld wanneer zij in de handel worden gebracht en op elk ander moment dat de bevoegde autoriteit dit nodig acht.

(22 bis) De samenstelling van klinische proeven verdient extra aandacht teneinde gendergelijkheid en alomvattende klinische gegevens te waarborgen. **[Am. 19]**

(23) Aangezien is gebleken dat marktwerking alleen niet voldoende is om adequaat onderzoek naar, de ontwikkeling van en de vergunningverlening voor geneesmiddelen voor de pediatrische populatie te stimuleren, is er een systeem van beloningen en stimulansen opgezet.

(24) Voor nieuwe geneesmiddelen en voor geneesmiddelen waarvoor reeds een vergunning is verleend en die door een octrooi of door een aanvullend beschermingscertificaat worden beschermd, moet daarom de eis worden ingevoerd dat bij de indiening van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen of een aanvraag voor een nieuwe therapeutische indicatie, een nieuwe farmaceutische vorm of een nieuwe wijze van toediening, de resultaten van onderzoek bij de pediatrische populatie overeenkomstig een goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek dan wel het bewijs dat een vrijstelling of opschorting is verkregen, moeten worden verstrekt. Om te voorkomen dat kinderen worden blootgesteld aan onnodige klinische proeven en vanwege de aard van de geneesmiddelen, mogen die eisen echter niet van toepassing zijn op generieke geneesmiddelen of gelijkwaardige biologische geneesmiddelen, geneesmiddelen waarvoor via de procedure inzake langdurig gebruik in de medische praktijk een vergunning is verleend, noch op homeopathische ***producten*** en traditionele kruidengeneesmiddelen waarvoor via de vereenvoudigde registratieprocedures van deze richtlijn een vergunning is verleend. **[Am. 20]**

(25) Om ervoor te zorgen dat de gegevens ter ondersteuning van de vergunning voor het in de handel brengen met betrekking tot het gebruik van een geneesmiddel bij kinderen waarvoor krachtens deze verordening een vergunning is verleend, correct tot stand zijn gekomen, moeten de bevoegde autoriteiten de naleving van het goedgekeurde plan voor pediatrisch onderzoek en eventuele vrijstellingen en opschortingen bij de validatiestap van de aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen controleren.

(26) Om naleving van alle maatregelen van het goedgekeurde plan voor pediatrisch onderzoek te belonen, moet voor geneesmiddelen die onder de bescherming van een aanvullende beschermingscertificaat vallen, indien relevante informatie over de resultaten van de uitgevoerde onderzoeken bij de productinformatie is gevoegd, een beloning worden toegekend in de vorm van een verlenging van zes maanden van het aanvullende beschermingscertificaat dat bij [Verordening (EG) nr. 469/2009 van het Europees Parlement en de Raad ([6]) — PB: gelieve referentie te vervangen door een nieuw instrument wanneer dit wordt aangenomen] is ingesteld.

([6]) Verordening (EG) nr. 469/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 6 mei 2009 betreffende het aanvullende beschermingscertificaat voor geneesmiddelen (PB L 152 van 16.6.2009, blz. 10).

(27) Bepaalde gegevens en documenten die doorgaans moeten worden ingediend bij een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen, hoeven niet te worden vereist indien een geneesmiddel een generiek geneesmiddel is of een gelijkwaardig biologisch geneesmiddel (biosimilar) waarvoor in de Unie een vergunning wordt of werd verleend. Zowel generieke geneesmiddelen als biosimilars spelen een belangrijke rol bij het waarborgen van de toegankelijkheid van geneesmiddelen voor een bredere patiëntenpopulatie ***tegen betaalbaardere prijzen*** en het scheppen van een concurrerende interne markt. In een gezamenlijke verklaring hebben de autoriteiten van de lidstaten bevestigd dat in de afgelopen 15 jaar uit de ervaring met goedgekeurde biosimilars is gebleken dat zij qua werkzaamheid, veiligheid en immunogeniteit vergelijkbaar zijn met hun referentiegeneesmiddel en derhalve onderling verwisselbaar zijn en in plaats van het referentiegeneesmiddel kunnen worden gebruikt (of omgekeerd), of door een ander biosimilar van hetzelfde referentiegeneesmiddel kunnen worden vervangen. **[Am. 21]**

(28) Uit ervaring is gebleken dat het raadzaam is duidelijk de gevallen te omschrijven waarin voor het verkrijgen van een vergunning voor een geneesmiddel dat in wezen gelijkwaardig is aan een geneesmiddel waarvoor reeds een vergunning is verleend, de resultaten van de toxicologische en farmacologische tests of klinische studies niet hoeven te worden verstrekt, waarbij ervoor moet worden gewaakt dat innoverende ondernemingen worden benadeeld. Voor deze gespecificeerde categorieën geneesmiddelen biedt een verkorte procedure aanvragers de mogelijkheid om zich te baseren op gegevens die door eerdere aanvragers zijn ingediend en om dus alleen enkele specifieke documenten in te dienen.

(29) Voor generieke geneesmiddelen hoeft alleen de equivalentie van het generieke geneesmiddel aan het referentiegeneesmiddel te worden aangetoond. Voor biologische geneesmiddelen worden alleen de resultaten van vergelijkbaarheidstests en -onderzoeken aan de bevoegde autoriteiten verstrekt. Voor hybride geneesmiddelen, dat wil zeggen in gevallen waarin het geneesmiddel niet onder de definitie van een generiek geneesmiddel valt of het ten opzichte van het referentiegeneesmiddel anders is wat betreft de concentratie, farmaceutische vorm, toedieningsweg of therapeutische indicaties, worden de resultaten van de passende niet-klinische tests of klinische studies verstrekt voor zover dat nodig is om een wetenschappelijke brug te slaan naar de gegevens waarop de vergunning voor het in de handel brengen van het referentiegeneesmiddel is gebaseerd. Hetzelfde geldt voor hybride biologische geneesmiddelen, dat wil zeggen in gevallen waarin een biosimilar vergeleken met het biologische referentiegeneesmiddel anders is wat betreft de sterkte, de farmaceutische vorm, de toedieningsweg of de therapeutische indicaties. In de laatste twee situaties blijkt uit de gegevens voor die wetenschappelijke brug dat de eigenschappen van de werkzame stof van het hybride geneesmiddel qua veiligheid of werkzaamheid niet aanzienlijk verschillen. Wanneer er wat die eigenschappen betreft wel sprake is van aanzienlijke verschillen, moet de aanvrager een volledige aanvraag indienen.

(30) De regelgevende besluitvorming inzake de ontwikkeling van, de vergunningverlening voor en het toezicht op geneesmiddelen kan worden ondersteund door de toegang tot en analyse van gezondheidsgegevens, in voorkomend geval met inbegrip van gegevens uit de praktijk, dat wil zeggen gezondheidsgegevens die buiten het kader van klinische studies worden gegenereerd. De bevoegde autoriteiten moeten dergelijke gegevens kunnen gebruiken, onder meer via de interoperabele infrastructuur van de Europese ruimte voor gezondheidsgegevens. ***Gegevens die door in-silicomethoden worden gegenereerd, zoals in voorkomend geval computermodellering en -simulatie, moleculaire modellering, mechanische modellering, digitale tweelingen en artificiële intelligentie, kunnen ook ter ondersteuning van de regelgevende besluitvorming worden aangewend.*** **[Am. 22]**

(31) In Richtlijn 2010/63/EU van het Europees Parlement en de Raad ([7]) worden bepalingen vastgesteld betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt op basis van de beginselen van vervanging, vermindering en verfijning. Voor elk onderzoek waarbij dieren worden gebruikt en dat essentiële gegevens over de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van een geneesmiddel oplevert, moet rekening worden gehouden met die beginselen van vervanging, vermindering en verfijning voor zover zij de verzorging en het gebruik van levende dieren voor wetenschappelijke doeleinden betreffen, en dat ontwerp en die uitvoering moeten ***alleen indien noodzakelijk worden gebruikt en*** worden geoptimaliseerd zodat de meest bevredigende resultaten met een minimaal aantal dieren worden geleverd***. Indien er wetenschappelijk verantwoorde testmethoden zonder dierproeven beschikbaar zijn, dient de aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen geen dierproeven uit te voeren. Indien er geen wetenschappelijk verantwoorde testmethoden zonder dierproeven beschikbaar zijn, moeten aanvragers die testmethoden met dierproeven gebruiken ervoor zorgen dat het beginsel van vervanging, vermindering en verfijning van dierproeven voor wetenschappelijke doeleinden is toegepast bij dierproeven die ter ondersteuning van de aanvraag worden uitgevoerd***. De procedures voor dergelijke onderzoeken moeten zodanig worden opgezet dat pijn, lijden, angst of blijvende schade bij dieren worden voorkomen; bij deze procedures moeten de beschikbare richtsnoeren van het EMA en de ICH worden gevolgd. De aanvrager en de houder van een vergunning voor het in de handel brengen moeten met name rekening houden met de beginselen die zijn vastgelegd in Richtlijn 2010/63/EU, met inbegrip van, waar mogelijk, de toepassing van nieuwe benaderingsmethoden (new approach methodologies) in plaats van dierproeven. Daarbij kan het gaan om: in-vitromodellen, zoals microfysiologische systemen, waaronder orgaan-op-chip, (2D- en 3D-) celkweekmodellen, organoïden, en modellen op basis van menselijke stamcellen, in-silicohulpmiddelen of ***groeperings- en*** "read-across"-modellen***, "aquatic egg"-modellen en ongewervelde soorten***. **[Am. 23]**

([7]) Richtlijn 2010/63/EU van het Europees Parlement en de Raad van 22 september 2010 betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt (PB L 276 van 20.10.2010, blz. 33).

(32) Er moeten procedures worden ingevoerd om, waar mogelijk, te vergemakkelijken dat dierproeven gezamenlijk worden uitgevoerd, zodat wordt voorkomen dat ***onnodig*** proeven met levende dieren ***worden uitgevoerd***, die onder Richtlijn 2010/63/EU vallen~~, onnodig worden gedupliceerd~~. Aanvragers en houders van een vergunning voor het in de handel brengen moeten alles in het werk stellen om de resultaten van dierproeven te hergebruiken en de resultaten van die proeven openbaar te maken. Voor verkorte aanvragen moeten aanvragers van een vergunning voor het in de handel brengen naar de relevante onderzoeken die voor het referentiegeneesmiddel zijn uitgevoerd, verwijzen. **[Am. 24]**

(33) Betreffende klinische proeven, met name die welke buiten de Unie worden uitgevoerd, met geneesmiddelen die bestemd zijn om in de Unie te worden toegelaten, moet bij de beoordeling van de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen worden nagegaan of deze proeven zijn uitgevoerd in overeenstemming met de beginselen van goede klinische praktijken en de ethische eisen die gelijkwaardig zijn aan de bepalingen van Verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad ([8]).

(34) Het is mogelijk om onder bepaalde omstandigheden vergunningen voor het in de handel brengen afhankelijk van specifieke verplichtingen of voorwaarden, op voorwaardelijke basis of onder uitzonderlijke omstandigheden te verlenen. De wetgeving moet het onder vergelijkbare omstandigheden mogelijk maken dat er voor geneesmiddelen met een standaardvergunning voor het in de handel brengen op voorwaardelijke basis of onder uitzonderlijke omstandigheden voor nieuwe therapeutische indicaties een vergunning wordt verleend. De geneesmiddelen waarvoor op voorwaardelijke basis of onder uitzonderlijke omstandigheden een vergunning is verleend, moeten in beginsel voldoen aan de eisen voor een standaardvergunning voor het in de handel brengen, met uitzondering van de specifieke afwijkingen of voorwaarden die zijn vermeld in de desbetreffende voorwaardelijke of uitzonderlijke vergunning voor het in de handel brengen, en worden onderworpen aan een specifieke evaluatie van de naleving van de opgelegde specifieke voorwaarden of verplichtingen. De gronden voor de weigering van een vergunning voor het in de handel brengen moeten in dergelijke gevallen van overeenkomstige toepassing zijn.

(34 bis) Wanneer de milieurisicobeoordeling voor een geneesmiddel dat vóór 30 oktober 2005 is toegelaten onvolledig of onvoldoende onderbouwd is, moet het mogelijk zijn om de nationale vergunning voor het in de handel brengen in te trekken. Voordat een besluit tot intrekking wordt genomen, moet echter goed worden bekeken in hoeverre de toegang van patiënten tot dergelijke geneesmiddelen daardoor zou worden beperkt. **[Am. 25]**

(35) Behalve voor de geneesmiddelen die aan de bij [herziene Verordening (EU) nr. 726/2004] ingestelde gecentraliseerde vergunningsprocedure zijn onderworpen, moet een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel door een bevoegde autoriteit in één lidstaat worden verleend. Om onnodige administratieve en financiële lasten voor de aanvragers en de bevoegde autoriteiten te vermijden, hoeft de volledige grondige beoordeling van een aanvraag voor een vergunning voor een geneesmiddel slechts eenmaal te gebeuren. Daarom is het passend om speciale procedures voor de wederzijdse erkenning van nationale vergunningen vast te stellen. Bovendien moet het met het oog op een gemeenschappelijke beoordeling onder leiding van een van de betrokken lidstaten mogelijk zijn dezelfde aanvraag gelijktijdig in verschillende lidstaten in te dienen.

(36) Bovendien moeten er overeenkomstig die procedures regels worden vastgesteld om in een coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures voor geneesmiddelen ("de coördinatiegroep") onverwijld onenigheden tussen de bevoegde autoriteiten op te lossen. Bij een verschil van mening tussen lidstaten omtrent de kwaliteit, de veiligheid of de werkzaamheid van een geneesmiddel behoort er op Unieniveau een wetenschappelijke beoordeling te gebeuren om tot één enkel, voor de betrokken lidstaten bindend besluit over de geschilpunten te komen. Dit besluit moet tot stand komen met gebruikmaking van een snelle procedure, waarbij zorg wordt gedragen voor nauwe samenwerking tussen de Commissie en de lidstaten.

(37) In bepaalde gevallen waar sprake is van grote meningsverschillen die niet overbrugd kunnen worden, moet de zaak worden geëscaleerd en onderworpen worden aan een wetenschappelijk advies van het Bureau dat vervolgens via een besluit van de Commissie wordt uitgevoerd.

(38) De lidstaten moeten, met het oog op een betere bescherming van de volksgezondheid en het voorkomen van onnodige overlapping bij het onderzoek van aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen, systematisch voor elk geneesmiddel waarvoor zij een vergunning verlenen, beoordelingsverslagen opstellen die op verzoek door hen moeten worden uitgewisseld. Een lidstaat moet bovendien het onderzoek van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel, die op dat tijdstip in een andere lidstaat daadwerkelijk wordt behandeld, kunnen opschorten met de bedoeling het besluit van laatstgenoemde lidstaat te erkennen.

([8]) Verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG (PB L 158 van 27.5.2014, blz. 1).

(39) In het belang van een zo breed mogelijke toegang tot geneesmiddelen moet een lidstaat die er belang bij heeft toegang te krijgen tot een bepaald geneesmiddel waarvoor een vergunning wordt verleend via de gedecentraliseerde procedure en de procedure voor wederzijdse erkenning, kunnen kiezen voor die procedure.

(40) Om de beschikbaarheid van geneesmiddelen met name op kleinere markten te verbeteren, moet, in gevallen waarin de aanvrager in een bepaalde lidstaat geen aanvraag voor een vergunning voor een geneesmiddel in het kader van de procedure voor wederzijdse erkenning indient, die lidstaat de mogelijkheid hebben om, wegens gegronde redenen in verband met de volksgezondheid, een vergunning te verlenen voor het in de handel brengen van dat geneesmiddel.

(41) Bij generieke geneesmiddelen waarbij voor het referentiegeneesmiddel een vergunning voor het in de handel brengen is verleend via de gecentraliseerde procedure, moeten de aanvragers van een vergunning voor het in de handel brengen onder bepaalde voorwaarden wel tussen beide procedures kunnen kiezen. De procedure voor wederzijdse erkenning of de gedecentraliseerde procedure moet eveneens facultatief toegankelijk blijven voor bepaalde geneesmiddelen, zelfs als zij een therapeutische innovatie betekenen of een voordeel voor de samenleving of voor de patiënt opleveren. Aangezien generieke geneesmiddelen een groot deel van de geneesmiddelenmarkt uitmaken, moet in het licht van de opgedane ervaring de toegang van deze producten tot de markt van de Unie worden vergemakkelijkt. Daarom moeten de procedures om andere betrokken lidstaten bij een dergelijke procedure te betrekken, verder worden vereenvoudigd.

(42) De vereenvoudiging van de procedures mag geen gevolgen hebben voor de normen of de kwaliteit van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen om de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid te waarborgen en daarom moet de wetenschappelijke beoordelingsperiode worden gehandhaafd. Er wordt echter voorzien dat de totale duur van de procedure voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen zal worden verkort van 210 tot 180 dagen.

(43) De lidstaten moeten zorgen voor toereikende financiering van de bevoegde autoriteiten voor het uitvoeren van hun taken uit hoofde van deze richtlijn en [herziene Verordening (EU) nr. 726/2004]. Daarnaast moeten de lidstaten ervoor zorgen dat de bevoegde autoriteiten voldoende middelen toegewezen krijgen voor hun bijdragen aan de werkzaamheden van het Bureau, rekening houdend met de op kosten gebaseerde vergoeding die zij van het Bureau ontvangen.

(44) Bij eerdere wijzigingen van de geneesmiddelenwetgeving van de Unie is de toegankelijkheid van geneesmiddelen aangepakt door te voorzien in een versnelde beoordeling van aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen of door toe te staan dat er voorwaardelijke vergunningen voor het in de handel brengen worden verleend voor geneesmiddelen voor onvervulde medische behoeften. Hoewel door deze maatregelen de vergunningverlening voor innovatieve en veelbelovende therapieën ***in sommige gebieden*** is versneld, ***worden bepaalde prioriteiten op het gebied van de volksgezondheid nog steeds niet aangepakt en*** bereiken deze geneesmiddelen niet altijd de patiënt en varieert de toegankelijkheid van deze geneesmiddelen voor patiënten in de Unie. De toegankelijkheid van geneesmiddelen voor patiënten is van vele factoren afhankelijk. Houders van een vergunning voor het in de handel brengen zijn niet verplicht een geneesmiddel in alle lidstaten in de handel te brengen; zij kunnen besluiten hun geneesmiddelen in een of meer lidstaten niet in de handel te brengen of ze daar weer uit de handel te nemen***, vaak om commerciële redenen***. Andere factoren die van invloed zijn op de marktintroductie en de toegankelijkheid voor patiënten, zijn het nationale prijsstellings- en vergoedingsbeleid, de omvang van de populatie, de organisatie van zorgstelsels en nationale administratieve procedures. ***Bovendien kunnen een complex regelgevingsklimaat en de bijbehorende administratieve lasten kmo's, onderzoeksinstellingen en academische instellingen ervan weerhouden om veelbelovende innovatieve behandelingen te ontwikkelen en een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen aan te vragen.*** **[Am. 26]**

(44 bis) Teneinde de beschikbaarheid van geneesmiddelen te vergroten en bij te dragen tot een vermindering van de ongelijke toegangsmogelijkheden binnen de Unie, moeten houders van een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen op verzoek een aanvraag omtrent prijsstelling en vergoeding indienen in de lidstaten. **[Am. 27]**

(45) Zoals ook wordt benadrukt in de conclusies van de Raad ([9]) en een resolutie van het Europees Parlement ([10]) is de aanpak van de ongelijke toegankelijkheid van geneesmiddelen voor patiënten een belangrijke prioriteit geworden van de farmaceutische strategie voor Europa. De lidstaten hebben opgeroepen tot herziene mechanismen en stimulansen voor de ontwikkeling van geneesmiddelen die zijn afgestemd op onvervulde medische behoeften en tegelijkertijd de duurzaamheid van zorgstelsels en de toegankelijkheid en beschikbaarheid van betaalbare geneesmiddelen voor patiënten in alle lidstaten waarborgen. ***De monitoring en evaluatie van de toegang tot geneesmiddelen op het niveau van de Unie is belangrijk om inzicht te krijgen in de door middel van stimulansen bereikte resultaten.*** **[Am. 28]**

([9]) Conclusies van de Raad over het versterken van het evenwicht in de farmaceutische systemen in de Europese Unie en haar lidstaten (PB C 269 van 23.7.2016, blz. 31); conclusies van de Raad over de toegang tot geneesmiddelen en medische hulpmiddelen voor een sterkere en veerkrachtige EU (2021/C 269 I/02).

([10]) Resolutie van het Europees Parlement van 2 maart 2017 over EU-opties voor een betere toegang tot geneesmiddelen (2016/2057(INI)). Tekort aan geneesmiddelen, 2020/2071(INI).

(46) Bij de toegankelijkheid van geneesmiddelen speelt betaalbaarheid ook een grote rol. Wat dit betreft eerbiedigt de geneesmiddelenwetgeving van de Unie de bevoegdheid van de lidstaten op het gebied van prijsstelling en vergoeding. Als aanvulling hierop wordt met deze wetgeving een positief effect beoogd op de betaalbaarheid en duurzaamheid van zorgstelsels met behulp van maatregelen om de concurrentie van generieke geneesmiddelen en biosimilars te ondersteunen. De toegankelijkheid van geneesmiddelen voor patiënten moet ook als gevolg van de concurrentie van generieke geneesmiddelen en biosimilars verbeteren.

(46 bis) De lidstaten passen bij de prijsstelling en vergoeding van geneesmiddelen diverse procedures en maatregelen toe. Deze procedures en maatregelen hebben aanzienlijke gevolgen voor de toegang tot geneesmiddelen, met name wat betreft de snelheid van deze toegang. Evenzo passen de lidstaten specifieke procedures en maatregelen toe ter bevordering van de concurrentie van generieke geneesmiddelen en biosimilars. Gezien de bevoegdheden van de lidstaten en gezien de verschillen die kunnen worden vastgesteld bij de toegang tot geneesmiddelen in de Unie, moet er in grotere mate prioriteit worden gegeven aan de uitwisseling van beste praktijken tussen de nationale bevoegde autoriteiten op dit gebied. In dit verband moet de Commissie een duidelijke rol spelen bij het faciliteren van de uitwisseling van beste praktijken. **[Am. 29]**

(47) Om de dialoog tussen alle spelers betrokken bij de levenscyclus van geneesmiddelen te waarborgen, zullen in het geneesmiddelencomité besprekingen worden gevoerd over beleidskwesties in verband met de toepassing van de regels met betrekking tot de verlenging van de wettelijke gegevensbescherming ~~voor marktintroductie~~. De Commissie kan organen die verantwoordelijk zijn voor de evaluatie van gezondheidstechnologie als bedoeld in Verordening (EU) 2021/2282, of nationale organen die verantwoordelijk zijn voor prijsstelling en vergoeding, indien nodig, uitnodigen om deel te nemen aan de beraadslagingen van het geneesmiddelencomité. **[Am. 30]**

(48) Hoewel besluiten over prijsstelling en vergoeding onder de bevoegdheid van de lidstaten vallen, zijn in de farmaceutische strategie voor Europa maatregelen aangekondigd ter ondersteuning van de samenwerking tussen de lidstaten om de betaalbaarheid te verbeteren***. Hoewel de prijs in een bepaalde lidstaat het resultaat is van de voorkeuren van het nationale gezondheidsstelsel van die lidstaat, zou meer coördinatie op het gebied van prijsstelling en aankoop kunnen bijdragen tot een gelijkere en tijdigere toegang tot geneesmiddelen, ook voor lidstaten met een lagere koopkracht. De Commissie kan initiatieven als het Beneluxa-initiatief voor farmaceutisch beleid en de Verklaring van Valletta ondersteunen***. De Commissie heeft de groep van nationale bevoegde autoriteiten inzake prijsstelling en terugbetaling en betalers van openbare gezondheidszorg (de NCAPR) omgevormd van een ad-hocforum tot een permanente vrijwillige samenwerking om informatie en beste praktijken uit te wisselen op het gebied van prijsstellings-, betalings- en aanbestedingsbeleid om de betaalbaarheid en kosteneffectiviteit van geneesmiddelen en de duurzaamheid van zorgstelsels te verbeteren. De Commissie zet zich in om deze samenwerking te intensiveren en de uitwisseling van informatie tussen nationale instanties verder te ondersteunen, met inbegrip van de openbare aanbestedingen voor geneesmiddelen, waarbij zij de bevoegdheden van de lidstaten op dit gebied volledig respecteert. De Commissie ***moet richtsnoeren opstellen over de beste manier om de "economisch voordeligste inschrijving" bij openbare aanbestedingen uit te voeren, die erop gericht is de beste prijs-kwaliteitsverhouding te verkrijgen in plaats van alleen naar het criterium van de laagste prijs te kijken. De Commissie*** kan de leden van de NCAPR ook uitnodigen om deel te nemen aan de beraadslagingen van het farmaceutisch comité over onderwerpen die van invloed kunnen zijn op het prijsstellings- of vergoedingsbeleid, zoals de stimulans voor een marktintroductie. ***Gezamenlijke aanbestedingen moeten erop gericht zijn dat ze niet ten koste gaan van de toegang tot geneesmiddelen voor landen die niet aan de desbetreffende inschrijvingsproces deelnemen.*** **[Am. 31]**

(49) Gezamenlijke aanbestedingen, zowel binnen een land als tussen landen, kunnen, met name voor kleinere landen, de toegankelijkheid, betaalbaarheid en de voorzieningszekerheid van geneesmiddelen verbeteren. Lidstaten die belangstelling hebben voor gezamenlijk aanbestedingen voor geneesmiddelen kunnen gebruikmaken van Richtlijn 2014/24/EU ([11]) die voorziet in aankoopprocedures voor overheidsinkopers, de gezamenlijk aanbestedingsovereenkomst ([12]) en de voorgestelde herziening van het Financieel Reglement ([13]). Op verzoek van de lidstaten kan de Commissie geïnteresseerde lidstaten ondersteunen door de coördinatie te vergemakkelijken om de toegang tot geneesmiddelen voor patiënten in de Unie en de uitwisseling van informatie mogelijk te

([11]) Richtlijn 2014/24/EU van het Europees Parlement de Raad van 26 februari 2014 betreffende het plaatsen van overheidsopdrachten en tot intrekking van Richtlijn 2004/18/EG (PB L 94 van 28.3.2014, blz. 65).

([12]) Verordening (EU) 2022/2371 van het Europees Parlement en de Raad van 23 november 2022 inzake ernstige grensoverschrijdende bedreigingen van de gezondheid en tot intrekking van Besluit nr. 1082/2013/EU (PB L 314 van 6.12.2022, blz. 26).

([13]) COM(2022) 223 final.

maken, met name voor geneesmiddelen bij zeldzame en chronische ziekten. ***In geval van gezamenlijke aankoop van geneesmiddelen als medische tegenmaatregel vanwege ernstige grensoverschrijdende bedreigingen van de gezondheid is Verordening (EU) 2022/2371 van het Europees Parlement en de Raad*** [14] ***van toepassing.*** **[Am. 32]**

(50) Het is nodig om een op criteria gebaseerde definitie van "onvervulde medische behoefte" vast te stellen om de ontwikkeling te stimuleren van geneesmiddelen voor therapeutische gebieden waar onvoldoende aandacht voor is. Om ervoor te zorgen dat het begrip "onvervulde medische behoefte" de wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen en de huidige kennis weergeeft op het gebied van ziekten waar onvoldoende aandacht voor is, ***en uitbreidingen van de gegevensbescherming voorkomt die vanwege de onduidelijke interpretatie van "onvervulde medische behoefte" niet in overeenstemming met deze doelstelling zouden zijn,*** moet de Commissie na een wetenschappelijke beoordeling door het Bureau ~~door middel van uitvoeringshandelingen~~ de criteria voor een bevredigende methode voor diagnose, preventie of behandeling, "resterende hoge mortaliteit en morbiditeit" en "relevante patiëntenpopulatie" specificeren ~~en actualiseren~~. Het Bureau zal een breed scala van autoriteiten of organen die betrokken zijn bij de levenscyclus van geneesmiddelen, om input vragen in het kader van het raadplegingsproces dat krachtens [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] is vastgesteld en het zal ook rekening houden met de wetenschappelijke initiatieven op EU-niveau of tussen lidstaten in verband met de analyse van onvervulde medische behoeften, ziektelast en het stellen van prioriteiten voor onderzoek en ontwikkeling. ***Het Bureau moet ook andere relevante belanghebbenden om input vragen, met inbegrip van relevante patiëntenpopulaties.*** De lidstaten kunnen vervolgens de criteria voor "onvervulde medische behoeften" gebruiken om specifieke therapeutische aandachtsgebieden te identificeren***, maar deze hoeven niet automatisch effect te hebben op de beslissingen van lidstaten over de prijsstelling en vergoeding van geneesmiddelen waarbij andere factoren, met name de evaluaties van gezondheidstechnologie, in aanmerking moeten worden genomen dan de in deze richtlijn neergelegde definitie***. **[Am. 33]**

(50 bis) Het begrip "morbiditeit" in de definitie van "onvervulde medische behoeften" moet meerdere factoren omvatten. Morbiditeit moet aspecten van de levenskwaliteit van patiënten, een hoge ziekte- en behandelingslast en het onvermogen om dagelijkse levensactiviteiten uit te voeren omvatten. De beoordeling van "onvervulde medische behoeften" moet dan ook relevante gegevens over de ervaringen van patiënten in aanmerking nemen. **[Am. 34]**

(51) Door nieuwe therapeutische indicaties toe te voegen voor geneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend, wordt bijgedragen aan de toegang van patiënten tot aanvullende therapieën en daarom moet deze toevoeging worden gestimuleerd.

(51 bis) De herbestemming van geneesmiddelen waarop geen octrooi rust met het oog op de ontwikkeling van nieuwe behandelingsmogelijkheden moet worden ondersteund, aangezien daarmee de toegang tot behandelingen op betaalbare wijze kan worden verruimd en patiënten daar in belangrijke mate van kunnen profiteren. **[Am. 35]**

(52) Voor de ~~oorspronkelijke~~ aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen voor een geneesmiddel dat een nieuwe werkzame stof bevat, moet het indienen van klinische proeven waarbij een empirisch onderbouwde bestaande behandeling als comparator is gebruikt, worden gestimuleerd om het genereren van relevant vergelijkend klinisch bewijsmateriaal te bevorderen, waarmee latere beoordelingen van gezondheidstechnologie en besluiten over prijsstelling en vergoeding door de lidstaten kunnen worden ondersteund. ***De nationale bevoegde autoriteiten en het Bureau moeten waar mogelijk het gebruik van vergelijkend onderzoek dat de nieuwe werkzame stof afzet tegen de bestaande behandeling bevorderen bij het verstrekken van advies op regelgevingsgebied voorafgaand aan de vergunningverlening voor geneesmiddelen.*** **[Am. 36]**

(53) Een houder van een vergunning voor het in de handel brengen moet ***binnen de grenzen van zijn verantwoordelijkheden*** gedurende de gehele levensduur van een geneesmiddel een passende en continue voorziening van dat middel waarborgen ~~onafhankelijk van het feit of er voor dat geneesmiddel een leveringsstimulans geldt~~. **[Am. 37]**

(54) Micro-, kleine en middelgrote ondernemingen ("kmo's"), entiteiten zonder winstoogmerk of entiteiten met beperkte ervaring met het systeem van de Unie moeten extra tijd krijgen om een ***aanvraag inzake prijsstelling en vergoeding voor een*** geneesmiddel in ~~de handel te brengen~~***te dienen*** in de lidstaten waar de vergunning voor het in de handel brengen geldig is, ~~zodat zij aanvullende wettelijke gegevensbescherming kunnen krijgen~~***en indien een lidstaat hierom verzoekt***. **[Am. 38]**

(55) ~~Wanneer~~ De houders van een vergunning voor het in de handel brengen en de lidstaten ~~de bepalingen inzake stimulansen voor het in de handel brengen toepassen,~~ moeten ~~zij~~ alles in het werk stellen om tot een onderling overeengekomen geneesmiddelenvoorziening te komen, die in overeenstemming is met de behoeften van de betrokken lidstaat, zonder dat daarbij de andere partij onnodig wordt vertraagd of belemmerd om gebruik te maken van haar rechten krachtens deze richtlijn. **[Am. 39]**

---

[14] ***Verordening (EU) 2022/2371 van het Europees Parlement en de Raad van 23 november 2022 inzake ernstige grensoverschrijdende gezondheidsbedreigingen en tot intrekking van Besluit nr. 1082/2013/EU (PB L 314 van 6.12.2022, blz. 26).***

~~(56) De lidstaten zullen de mogelijkheid hebben om met het oog op verlenging van de gegevensbescherming voor marktintroductie ontheffing te verlenen van de voorwaarde voor marktintroductie op hun grondgebied. Dit kan gebeuren door middel van een verklaring van geen bezwaar om de periode van wettelijke gegevensbescherming te verlengen. Dit zal naar verwachting met name het geval zijn in situaties waarin de marktintroductie in een bepaalde lidstaat praktisch gezien onmogelijk is of omdat er bijzondere redenen zijn waarom een lidstaat wenst dat de marktintroductie op een later tijdstip plaatsvindt.~~ **[Am. 40]**

(57) De ~~afgifte door~~***aanvraag inzake prijsstelling en vergoeding in*** de lidstaten ~~van documenten met betrekking tot de verlenging van de gegevensbescherming met het oog op de levering van geneesmiddelen in alle lidstaten waar een vergunning voor het in de handel brengen geldig is en met name de ontheffing van de voorwaarden voor een dergelijke verlenging,~~ doet op geen enkel moment afbreuk aan de bevoegdheden van de lidstaten met betrekking tot de voorziening van en prijsbepaling voor geneesmiddelen of tot het opnemen van geneesmiddelen in de nationale ziektekostenverzekeringsregelingen. ~~De lidstaten zien niet af van de mogelijkheid om op enig moment vóór, tijdens of na de verlenging van de gegevensbeschermingsperiode een verzoek in te dienen voor vrijgave of levering van het betrokken product.~~ **[Am. 41]**

(58) Een alternatieve manier om aan te tonen dat er wordt geleverd, houdt verband met het opnemen van geneesmiddelen in een positieve lijst van geneesmiddelen die onder de nationale ziektekostenverzekeringsregeling vallen overeenkomstig Richtlijn 89/105/EEG ***van de Raad*** ([15]). De desbetreffende onderhandelingen tussen ondernemingen en de lidstaat moeten te goeder trouw worden gevoerd ***en alle partijen moeten zich aan de termijnen in Richtlijn 89/105/EEG houden***. **[Am. 42]**

(58 bis) Grensoverschrijdende gezondheidszorg vormt een belangrijke manier voor patiënten om toegang te krijgen tot geneesmiddelen die anders niet voor hen beschikbaar zouden zijn. Ter bevordering van de toegang tot geneesmiddelen, met name in het geval van kleine patiëntenpopulaties, zoals pediatrische patiënten of patiënten die aan een zeldzame ziekte lijden en die wat de toegang tot geneesmiddelen betreft vaak aan het kortste eind trekken, of wanneer de toediening van een geneesmiddel bijzondere competenties of infrastructuur vereist, moet de volledige uitvoering van Richtlijn 2011/24/EU van het Europees Parlement en de Raad ([16]) worden ondersteund. In dit verband is het van belang rekening te houden met alle alternatieve manieren om geneesmiddelen beschikbaar te stellen aan patiënten. De bevoegde autoriteiten van de lidstaten moeten daarom gebruikmaken van de NCAPR om goede praktijken uit te wisselen met betrekking tot de uitvoering van overeenkomsten en onderhandelingen inzake grensoverschrijdende toegang. **[Am. 43]**

~~(59) Een lidstaat die van oordeel is dat voor zijn grondgebied niet aan de leveringsvoorwaarden is voldaan, moet op zijn laatst in de procedure van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik een met redenen omklede verklaring van niet-naleving van de wijziging in verband met de verstrekking van de betrokken stimulans indienen.~~ **[Am. 44]**

(60) De Commissie en de lidstaten monitoren de gegevens en de kennis die door de toepassing van het stimuleringssysteem worden verworven om, onder meer door middel van uitvoeringshandelingen, de toepassing van deze bepalingen te verbeteren. De Commissie stelt in dit verband een lijst van nationale contactpunten op.

(61) Wanneer een relevante autoriteit in de Unie ***conform in het Unierecht neergelegde voorwaarden en met inachtneming van internationale overeenkomsten*** een dwanglicentie heeft verleend ~~om een noodsituatie op het gebied van de volksgezondheid aan te pakken~~, kan wettelijke gegevensbescherming, indien deze nog steeds van kracht is, het effectieve gebruik van de dwanglicentie verhinderen, aangezien die bescherming een belemmering vormt voor het verlenen van een vergunning voor generieke geneesmiddelen en dus voor de toegankelijkheid van de geneesmiddelen die nodig zijn om de crisis te bestrijden. ~~Wanneer een dwanglicentie is verleend om een noodsituatie op het gebied van de volksgezondheid aan te pakken, moet daarom~~***Derhalve moet*** de gegevens- en marktbescherming worden opgeschort. Een dergelijke opschorting van de wettelijke gegevensbescherming mag alleen met betrekking tot de verleende dwanglicentie en de begunstigde ervan worden toegestaan. De opschorting moet in overeenstemming zijn met het doel, de territoriale reikwijdte, de duur en het onderwerp van de verleende dwanglicentie. **[Am. 45]**

(62) De opschorting van de wettelijke gegevensbescherming mag alleen voor de duur van de dwanglicentie worden toegestaan ***in de lidstaten waaraan de dwanglicentie is verleend***. Een "opschorting" van de gegevens- en marktbescherming ~~bij een noodsituatie op het gebied van de volksgezondheid~~***in overeenstemming met een door een relevante autoriteit in de Unie conform in het Unierecht neergelegde voorwaarden en met inachtneming van internationale overeenkomsten verleende dwanglicentie*** betekent dat de gegevens- en marktbescherming geen gevolgen hebben voor de specifieke licentiehouder van de dwanglicentie zolang die dwanglicentie van kracht

([15]) ***Richtlijn 89/105/EEG van de Raad van 21 december 1988 betreffende de doorzichtigheid van maatregelen ter regeling van de prijsstelling van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en de opneming daarvan in de nationale stelsels van gezondheidszorg (PB L 40 van 11.2.1989, blz. 8).***

([16]) ***Richtlijn 2011/24/EU van het Europees Parlement en de Raad van 9 maart 2011 betreffende de toepassing van de rechten van patiënten bij grensoverschrijdende gezondheidszorg (PB L 88 van 4.4.2011, blz. 45).***

is. Wanneer de dwanglicentie vervalt, worden de gegevens- en marktbescherming weer van kracht. De opschorting mag niet leiden tot een verlenging van de oorspronkelijke duur van de gegevens- en marktbescherming. **[Am. 46]**

(63) Momenteel is het voor aanvragers van een vergunning voor het in de handel brengen van generieke geneesmiddelen, biosimilars, hybride of hybride biologische geneesmiddelen mogelijk om onderzoeken en proeven uit te voeren en gevolg te geven aan de daaruit voortvloeiende praktische eisen die nodig zijn om wettelijke goedkeuringen voor die geneesmiddelen te verkrijgen gedurende de beschermingstermijn van het octrooi of het aanvullend beschermingscertificaat (ABC) van het referentiegeneesmiddel, zonder dat dit als een inbreuk op een octrooi of ABC wordt beschouwd. Er is echter sprake van een versnipperde toepassing van deze beperkte vrijstelling in de Unie en het wordt noodzakelijk geacht het toepassingsgebied ervan te verduidelijken om het op de markt brengen van generieke geneesmiddelen, biosimilars, hybride of hybride biologische geneesmiddelen die op een referentiegeneesmiddel berusten, te vergemakkelijken teneinde een geharmoniseerde toepassing in alle lidstaten te waarborgen, zowel wat betreft de begunstigden als wat betreft de bestreken activiteiten. De vrijstelling moet beperkt blijven tot het uitvoeren van onderzoeken, proeven en andere activiteiten die nodig zijn voor het wettelijke goedkeuringsproces, de evaluatie van gezondheidstechnologie en verzoeken voor prijsstelling en vergoeding, hoewel hiervoor een aanzienlijke hoeveelheid in testproductie moet worden vervaardigd om aan te tonen dat de vervaardiging betrouwbaar is. Tijdens de beschermingstermijn van het octrooi of het ABC van het referentiegeneesmiddel kunnen de resulterende geneesmiddelen die zijn verkregen met het oog op het wettelijk goedkeuringsproces niet commercieel worden gebruikt.

(64) Door de vrijstelling ~~wordt het~~***worden alle noodzakelijke stappen mogelijk om tijdige toegang tot generiek geneesmiddelen te ondersteunen,*** onder andere ~~mogelijk~~ om onderzoek uit te voeren ter ondersteuning van de prijsstelling en vergoeding, evenals de vervaardiging of aankoop van door octrooien beschermde werkzame stoffen met als doel in die periode vergunningen voor het in de handel brengen te verkrijgen en zo bij te dragen aan het ***tijdig op de markt komen van geneesmiddelen, met name het*** op de markt komen van generieke geneesmiddelen en biosimilars zodra de bescherming door een octrooi of een aanvullend beschermingscertificaat wegvalt. **[Am. 47]**

(65) ***De tijdige beschikbaarheid van generieke geneesmiddelen en biosimilars is als prioriteit aangemerkt in de Conclusies van de Raad over het versterken van het evenwicht in de farmaceutische systemen in de Europese Unie en haar lidstaten*** [17]***, in de Conclusies van de Raad over de toegang tot geneesmiddelen en medische hulpmiddelen voor een sterkere en veerkrachtige EU*** [18] ***en in de Resolutie van het Europees Parlement van 2 maart 2017 over EU-opties voor een betere toegang tot geneesmiddelen*** [19]**.** De bevoegde autoriteiten mogen de validatie van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen waarin wordt verwezen naar gegevens van een referentiegeneesmiddel, alleen weigeren op grond van de in deze richtlijn vermelde gronden. Hetzelfde geldt voor elk besluit om de vergunning voor het in de handel brengen te verlenen, te wijzigen, te schorsen, te beperken of in te trekken. De bevoegde autoriteiten kunnen niet op andere gronden een besluit nemen. Deze besluiten kunnen met name niet worden gebaseerd op de octrooi- of ABC-status van het referentiegeneesmiddel. ***Het is dan ook passend om die praktijk uitdrukkelijk te verbieden.*** **[Am. 48]**

(65 bis) De "één gezondheid"-benadering is nodig om antimicrobiële resistentie, op dit ogenblik een van de ingrijpendste gezondheidsbedreigingen, te bestrijden. Naar schatting sterven jaarlijks meer dan 35 000 mensen binnen de Unie/de Europese Economische Ruimte en meer dan 1,2 miljoen mensen wereldwijd als direct gevolg van een infectie met een bacterie die resistent is tegen antibiotica [20]***. Nauwe samenwerking is vereist tussen alle sectoren en wereldwijd. Deze richtlijn voorziet in gecoördineerde maatregelen om preventie en minimalisering van het milieurisico in de hele toeleveringsketen en bij gebruik en verwijdering, voorlichtingscampagnes onder patiënten, consumenten en gezondheidswerkers, alsmede verstandig en verantwoord gebruik van antimicrobiële stoffen te waarborgen.*** **[Am. 49]**

(66) Om het probleem van resistentie tegen antimicrobiële stoffen aan te pakken, moeten antimicrobiële stoffen worden verpakt in hoeveelheden die geschikt zijn voor de behandelingscyclus die relevant is voor dat product, ***met inbegrip, waar mogelijk, van verstrekking per eenheid,*** en moeten de nationale regels inzake receptplichtige antimicrobiële stoffen waarborgen dat zij worden verstrekt op een wijze die overeenstemt met de in het recept beschreven hoeveelheden. ***Verstrekking in het exacte aantal benodigde eenheden kan helpen bij de bestrijding van antimicrobiële resistentie en de aanpak van de milieugevolgen.*** **[Am. 50]**

([17]) ***PB C 269 van 23.7.2016, blz. 31.***
([18]) ***PB C 269 I van 7.7.2021, blz. 3.***
([19]) ***PB C 263 van 25.7.2018, blz. 4.***
([20]) ***Murray, C.J.L., Ikuta, K.S., Sharara, F., et al., "Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis", Lancet, Vol. 399, nr. 10325, blz. 629.***

(67) Het verstrekken van informatie over het passende gebruik en de passende bewaring en verwijdering van antimicrobiële stoffen aan gezondheidswerkers en aan patiënten is een gezamenlijke verantwoordelijkheid van de houders van vergunningen voor het in de handel brengen en de lidstaten~~, die~~. ***De lidstaten moeten*** voor een passend ~~inzamelingssysteem~~***inzamelings- en verwijderingssysteem*** voor alle geneesmiddelen ~~moeten~~ zorgen. **[Am. 51]**

(67 bis) Apothekers en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten een rol vervullen bij het beheer van antimicrobiële stoffen, onder meer door advies te geven over het verstandig gebruik van antibiotica en andere antimicrobiële stoffen en over de correcte verwijdering ervan. **[Am. 52]**

(68) Hoewel bij deze richtlijn het gebruik van antimicrobiële stoffen wordt beperkt door ~~bepaalde categorieën van deze~~***antibiotica en antimicrobiële*** stoffen ***met een vastgesteld resistentierisico*** receptplichtig te maken, moeten de bevoegde autoriteiten van de lidstaten gezien de toename van de resistentie tegen antimicrobiële stoffen in de Unie ***een aantal*** verdere maatregelen overwegen, ~~bijvoorbeeld~~***met inbegrip van*** een uitbreiding van het aantal antimicrobiële stoffen dat receptplichtig is***, het beperken van het gebruik van bepaalde antimicrobiële stoffen tot ziekenhuizen, verplichte opleiding van gezondheidswerkers op het gebied van de milieueffecten van het gebruik van geneesmiddelen en het beheer van het gebruik van antimicrobiële stoffen***, of het verplichte gebruik van diagnostische tests voorafgaand aan het voorschrijven ervan. De ***lidstaten moeten tevens zorgen voor maatregelen die waarborgen dat het voorschrijven van antibiotica niet wordt beïnvloed door enige economische stimuleringsmaatregel die direct of indirect wordt verstrekt aan personen die geneesmiddelen voorschrijven, gezien de risico's die verbonden zijn aan resistentie tegen antimicrobiële stoffen, en die potentiële risico's voor het milieu voorkomen, in overeenstemming met de strategische aanpak van de Europese Unie van geneesmiddelen in het milieu. Daarnaast kan het gecombineerd gebruik van meerdere antimicrobiële werkzame stoffen een bijzonder risico inhouden met betrekking tot de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie. Een dergelijk gecombineerd gebruik moet derhalve alleen worden voorgeschreven in uitzonderlijke gevallen waarin de baten-risicobalans van de combinatie gunstig is. De*** bevoegde autoriteiten van de lidstaten moeten ***de beschikbaarheid van snelle diagnostische tests in de lidstaten bevorderen en*** dergelijke verdere maatregelen overwegen aan de hand van het niveau van resistentie tegen antimicrobiële stoffen op hun grondgebied en de behoeften van patiënten. **[Am. 53]**

(69) De verontreiniging van water en bodem met farmaceutische residuen is een opkomend milieuprobleem en er zijn wetenschappelijke gegevens dat de aanwezigheid van deze stoffen in het milieu als gevolg van de vervaardiging, het gebruik en de verwijdering ervan een risico vormt voor het milieu en de volksgezondheid. Uit de evaluatie van de wetgeving is gebleken dat de bestaande maatregelen ter beperking van de gevolgen van de levenscyclus van geneesmiddelen voor het milieu en de volksgezondheid moeten worden uitgebreid. Maatregelen krachtens deze ~~verordening~~***richtlijn*** vormen een aanvulling op de belangrijkste milieuwetgeving, met name op de kaderrichtlijn water (2000/60/EG ([21])), de richtlijn milieukwaliteitsnormen (2008/105/EG ([22])), de grondwaterrichtlijn (2006/118/EG ([23])), de richtlijn behandeling stedelijk afvalwater (91/271/EEG ([24])), de drinkwaterrichtlijn ((EU)2020/2184 ([25])) ~~en~~***,*** de richtlijn industriële emissies (2010/75/EU ([26])) ***en de kaderrichtlijn afvalstoffen (2008/98/EG)*** ([27])***)***. **[Am. 54]**

(69 bis) De uitstoot van werkzame stoffen tijdens de productie kan een bedreiging vormen voor het milieu en de volksgezondheid. Derhalve moeten de milieurisico's gedurende de gehele levenscyclus van geneesmiddelen, vanaf de vervaardiging en het gebruik tot de verwijdering, worden beoordeeld en aangepakt. **[Am. 55]**

(69 ter) Eenheidsverpakkingen voor geneesmiddelen, met name in ziekenhuisapotheken waar dergelijke geneesmiddelen in bulk worden verpakt en gedistribueerd, zouden kunnen leiden tot het gebruik van minder verpakkingsmaterialen en bijgevolg invloed hebben op de milieuvoetafdruk van geneesmiddelen, met inbegrip van het bijbehorende afval. Deze kunnen ook bijdragen tot het beperken van geneesmiddelentekorten en de resistentie

([21]) Richtlijn 2000/60/EG van het Europees Parlement en de Raad van 23 oktober 2000 tot vaststelling van een kader voor communautaire maatregelen betreffende het waterbeleid (PB L 327 van 22.12.2000, blz. 1).

([22]) Richtlijn 2008/105/EG van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 2008 inzake milieukwaliteitsnormen op het gebied van het waterbeleid tot wijziging en vervolgens intrekking van de Richtlijnen 82/176/EEG, 83/513/EEG, 84/156/EEG, 84/491/EEG en 86/280/EEG van de Raad, en tot wijziging van Richtlijn 2000/60/EG (PB L 348 van 24.12.2008, blz. 84).

([23]) Richtlijn 2006/118/EG van het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2006 betreffende de bescherming van het grondwater tegen verontreiniging en achteruitgang van de toestand (PB L 372 van 27.12.2006, blz. 19).

([24]) Richtlijn 91/271/EEG van de Raad van 21 mei 1991 inzake de behandeling van stedelijk afvalwater (PB L 135 van 30.5.1991, blz. 40).

([25]) Richtlijn (EU) 2020/2184 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 2020 betreffende de kwaliteit van voor menselijke consumptie bestemd water (herschikking) (PB L 435 van 23.12.2020, blz. 1).

([26]) Richtlijn 2010/75/EU van het Europees Parlement en de Raad van 24 november 2010 inzake industriële emissies (geïntegreerde preventie en bestrijding van verontreiniging) (herschikking) (PB L 334 van 17.12.2010, blz. 17).

([27]) ***Richtlijn 2008/98/EG van het Europees Parlement en de Raad van 19 november 2008 betreffende afvalstoffen en tot intrekking van een aantal richtlijnen (PB L 312 van 22.11.2008, blz. 3).***

tegen antimicrobiële stoffen. Het gebruik van één doseringseenheid met alle relevante informatie, in een ziekenhuisomgeving, kan bovendien een verbetering opleveren van het risico van medische fouten en daarmee een verbetering van de bescherming van patiënten. De lidstaten moeten het gebruik van voorgesneden blisterverpakkingen per doseringseenheid bevorderen in ziekenhuizen en, in toenemende mate, in de verstrekkende apotheken, indien nodig. **[Am. 56]**

(69 quater) Het gebruik van geneesmiddelen, waaronder antimicrobiële stoffen, in de menselijke en diergeneeskunde heeft de afgelopen twintig jaar geleid tot een toename van de concentraties daarvan in het milieu (bodem, sedimenten en wateroppervlakken), en de concentraties in het milieu zullen waarschijnlijk verder stijgen naarmate de bevolking groeit en vergrijst. De lozing van geneesmiddelen in het milieu kan niet alleen schadelijk zijn voor ecosystemen en wilde dieren, maar kan ook de doeltreffendheid van dergelijke geneesmiddelen ondermijnen. Door de scheikundige en metabole stabiliteit van bepaalde geneesmiddelen komt tot 90 % van de werkzame stoffen ervan na gebruik in hun oorspronkelijke vorm vrij in het milieu. **[Am. 57]**

(70) Aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen in de Unie moeten een milieurisicobeoordeling en risicobeperkende maatregelen omvatten. Indien een aanvrager niet een volledige of voldoende onderbouwde milieurisicobeoordeling indient of geen risicobeperkende maatregelen voorstelt om de in de milieurisicobeoordeling vastgestelde risico's in voldoende mate aan te pakken, moet de vergunning voor het in de handel brengen worden geweigerd. De milieurisicobeoordeling moet worden geactualiseerd wanneer er nieuwe gegevens of kennis over relevante risico's beschikbaar komen.

(70 bis) In uitzonderlijke gevallen waarin de milieurisicobeoordeling onvolledig is omdat er gegevens ontbreken, en dit naar behoren kan worden gemotiveerd en onderbouwd door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, moet het nog steeds mogelijk zijn om het geneesmiddel in het belang van de volksgezondheid in de handel te brengen indien aan bepaalde voorwaarden en verplichtingen na vergunningverlening wordt voldaan. Wanneer een geneesmiddel is toegelaten en de milieurisicobeoordeling vanwege ontbrekende gegevens onvolledig is, moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de ingevulde milieurisicobeoordeling binnen de met de autoriteiten overeengekomen termijn indienen en alle andere verplichtingen na de verlening van de vergunning nakomen. **[Am. 58]**

(71) Aanvragers van vergunningen voor het in de handel brengen moeten rekening houden met milieurisicobeoordelingsprocedures van andere EU-rechtskaders die van toepassing kunnen zijn op chemische stoffen afhankelijk van hun gebruik. Naast deze verordening zijn er vier andere belangrijke kaders: i) industriële chemische stoffen die onder Verordening (EG) nr. 1907/2006 (Reach-verordening) vallen; ii) biociden (Verordening (EU) nr. 528/2012); iii) pesticiden (Verordening (EG) nr. 1107/2009), en ~~iv)~~ diergeneesmiddelen (Verordening (EU) 2019/6). De Commissie heeft in het kader van de Green Deal een "één stof — één beoordeling"-benadering voorgesteld voor chemische stoffen ([28]) om de efficiëntie van het registratiesysteem te bevorderen en kosten en het onnodig testen op dieren te beperken. ***De milieurisicobeoordeling omvat de productierisico's. Naleving van de relevante wetgeving op het niveau van de Unie en van de lidstaten betreffende milieubescherming in de vervaardigingsfase moet globaal worden aangemerkt als relevante risicobeperkende maatregel op productiegebied. Dit moet ook gelden voor productie in derde landen met een niveau van milieubescherming dat gelijkwaardig is aan dat van de Unie. Milieuvriendelijkere geneesmiddelen zouden een positieve bijdrage aan de menselijke gezondheid leveren.*** **[Am. 59]**

(72) De emissies en lozingen van antimicrobiële stoffen in het milieu vanaf productielocaties kunnen leiden tot resistentie tegen antimicrobiële stoffen ("AMR"), wat een mondiaal probleem is ongeacht de plaats van de emissies en lozingen. Daarom moet de reikwijdte van de milieurisicobeoordeling worden uitgebreid zodat deze ook het risico op selectie van resistente micro-organismen (AMR-selectie) gedurende de volledige levenscyclus van antimicrobiële stoffen, met inbegrip van de vervaardiging, bestrijkt. ***Ten tijde van de vaststelling van deze richtlijn bestaat er, met het oog op de milieurisicobeoordeling, geen wetenschappelijk overeengekomen methode voor het meten van antimicrobiële resistentie, behalve voor antibioticaresistentie. Derhalve moet de Commissie, na raadpleging van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA), het Europees Centrum voor ziektepreventie en -bestrijding (ECDC) en het Europees Milieuagentschap (EEA), richtsnoeren uitvaardigen voor de uitvoering van milieurisicobeoordelingen voor AMR-selectie voor andere microbiële stoffen dan bacteriën.*** **[Am. 60]**

(73) Het voorstel bevat ook bepalingen voor een risicogebaseerde aanpak betreffende de verplichtingen van de milieurisicobeoordeling voor houders van vergunningen voor het in de handel brengen die vóór oktober 2005 zijn verleend, en voor het opzetten van een systeem van milieurisicobeoordelingsmonografieën voor werkzame stoffen. Dit systeem van milieurisicobeoordelingsmonografieën moet beschikbaar zijn voor aanvragers zodat zij dit bij het uitvoeren van een milieurisicobeoordeling voor een nieuwe aanvraag kunnen gebruiken.

([28]) Mededeling van de Commissie aan het Europees Parlement, de Europese Raad, de Raad, het Europees Economisch en Sociaal Comité en het Comité van de Regio's "De Europese Green Deal", (COM(2019) 640 final).

(74) Voor geneesmiddelen waarvoor vóór oktober 2005 een vergunning is verleend zonder een milieurisicobeoordeling, moeten specifieke bepalingen worden ingevoerd om een risicogebaseerd prioriteringsprogramma op te zetten voor het indienen of actualiseren van de milieurisicobeoordeling door de houders van een vergunning voor het in de handel brengen.

(74 bis) Volgens het Verdrag van Aarhus betreffende toegang tot informatie, inspraak bij besluitvorming en toegang tot de rechter inzake milieuaangelegenheden ([29]), heeft het publiek recht op het verkrijgen van informatie over milieuaangelegenheden, met inbegrip van de milieurisicobeoordeling van een geneesmiddel. **[Am. 61]**

(75) Cyprus, Ierland, Malta en Noord-Ierland zijn van oudsher afhankelijk van de levering van geneesmiddelen vanuit of via andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland. Om tekorten aan geneesmiddelen te voorkomen en uiteindelijk een hoog niveau van bescherming van de volksgezondheid te waarborgen, moeten er na de terugtrekking van het Verenigd Koninkrijk van Groot-Brittannië en Noord-Ierland uit de Europese Unie en de Europese Gemeenschap voor Atoomenergie specifieke afwijkingen van deze richtlijn worden opgenomen voor geneesmiddelen die vanuit of via andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland aan Cyprus, Ierland, Malta en Noord-Ierland worden geleverd. Om een uniforme toepassing van het recht van de Unie in de lidstaten te waarborgen, mogen de in Cyprus, Ierland en Malta geldende afwijkingen slechts van tijdelijke aard zijn.

(76) Om ervoor te zorgen dat alle kinderen in de Unie toegang hebben tot de geneesmiddelen waarvoor specifiek voor pediatrisch gebruik een vergunning is verleend, moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, wanneer een goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek heeft geleid tot de verlening van een vergunning voor een pediatrische indicatie voor een geneesmiddel dat reeds voor andere therapeutische indicaties in de handel is gebracht, worden verplicht het geneesmiddel binnen twee jaar na de datum van goedkeuring van de indicatie op dezelfde markten in de handel te brengen.

(77) In het belang van de volksgezondheid moet ervoor worden gezorgd dat veilige en werkzame geneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend voor pediatrische indicaties, beschikbaar blijven. Daarom moeten er voorzieningen worden getroffen om ervoor te zorgen dat, wanneer de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voornemens is een dergelijk geneesmiddel uit de markt te nemen, de pediatrische populatie daarover kan blijven beschikken. Daartoe moet het Bureau tijdig van dit voornemen in kennis worden gesteld en dit voornemen openbaar maken.

(78) Om onnodige administratieve en financiële lasten voor zowel de houders van vergunningen voor het in de handel brengen als de bevoegde autoriteiten te voorkomen, moeten bepaalde stroomlijningsmaatregelen worden ingevoerd, in overeenstemming met het beginsel “standaard digitaal”. Er moet een elektronische aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen en voor wijzigingen aan de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen worden ingevoerd.

(79) In de regel hoeven er geen risicomanagementplannen voor generieke geneesmiddelen en biosimilars te worden opgesteld en ingediend, aangezien er voor het referentiegeneesmiddel een dergelijk plan bestaat, behalve in specifieke gevallen waarin wel een risicomanagementplan moet worden verstrekt. Bovendien moet doorgaans een vergunning voor het in de handel brengen voor onbepaalde tijd worden verleend; bij wijze van uitzondering kan alleen om gerechtvaardigde redenen in verband met de veiligheid van het geneesmiddel worden besloten dat er één keer moet worden verlengd.

(80) Bij een risico voor de volksgezondheid moeten de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of de bevoegde autoriteiten op eigen initiatief urgente veiligheids- of werkzaamheidsbeperkingen kunnen opleggen. In dat geval moeten, wanneer de verwijzingsprocedure wordt ingeleid, dubbele beoordelingen worden voorkomen.

(81) Om in de behoeften van patiënten te voorzien, wordt een steeds groter aantal innovatieve geneesmiddelen afgeleid van of gecombineerd met andere producten die uit hoofde van meer dan één rechtskader van de Unie kunnen worden vervaardigd of getest en gereguleerd. Op dezelfde locaties wordt steeds vaker toezicht gehouden door autoriteiten die uit hoofde van verschillende rechtskaders van de Unie zijn opgericht. Om een veilige en efficiënte productie van en toezicht op dergelijke producten te waarborgen en om een passende levering aan patiënten mogelijk te maken, is het van belang om voor samenhang te zorgen. Er kan alleen voor samenhang en voldoende afstemming worden gezorgd door middel van passende samenwerking bij de ontwikkeling van praktijken en beginselen die uit hoofde van verschillende rechtskaders van de Unie worden toegepast. Om die reden moet een passende samenwerking in verschillende bepalingen van deze richtlijn worden ingebed, zoals de bepalingen betreffende advies voor classificatie, toezicht of de ontwikkeling van richtsnoeren.

([29]) ***PB L 124 van 17.5.2005, blz. 4.***

(82) Voor producten die bestaan uit een combinatie van een geneesmiddel en een medisch hulpmiddel, moet de toepasbaarheid van de twee respectieve regelgevingskaders worden gespecificeerd en moet een passende interactie tussen de twee toepasselijke regelgevingskaders worden gewaarborgd. Hetzelfde moet gelden voor combinaties van geneesmiddelen met andere producten dan medische hulpmiddelen.

(83) Om ervoor te zorgen dat de bevoegde autoriteiten over alle informatie beschikken die nodig is voor de beoordeling van integrale combinaties van een geneesmiddel met een medisch hulpmiddel of van combinaties van geneesmiddelen met andere producten dan medische hulpmiddelen, moet de aanvrager van een vergunning voor het in de handel brengen gegevens indienen waaruit blijkt dat de integrale combinatie van het geneesmiddel met het medische hulpmiddel of de combinatie van een geneesmiddel met het andere product veilig en doeltreffend kan worden gebruikt. De bevoegde autoriteit moet de baten-risicobalans van de integrale combinatie beoordelen, rekening houdend met de geschiktheid van het gebruik van het geneesmiddel samen met het medische hulpmiddel of het andere product.

(84) Om ervoor te zorgen dat de bevoegde autoriteiten over alle informatie beschikken die nodig is voor hun beoordeling van geneesmiddelen uitsluitend voor gebruik met een medisch hulpmiddel (dat wil zeggen geneesmiddelen die in een verpakking met een medisch hulpmiddel worden aangeboden of die met een medisch hulpmiddel moeten worden gebruikt waarnaar in de samenvatting van de productkenmerken wordt verwezen), verstrekt de aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen gegevens waaruit blijkt dat het geneesmiddel, rekening houdend met het gebruik ervan in combinatie met het medische hulpmiddel, veilig en doeltreffend kan worden gebruikt. De bevoegde autoriteit moet de baten-risicobalans van het geneesmiddel beoordelen, rekening houdend met het gebruik van het geneesmiddel samen met het medische hulpmiddel.

(85) In de richtlijn wordt ook verduidelijkt dat een medisch hulpmiddel dat een onderdeel is van een integrale combinatie, moet voldoen aan de algemene veiligheids- en prestatie-eisen van bijlage I bij Verordening (EU) 2017/745 van het Europees Parlement en de Raad ([30]). Een medisch hulpmiddel dat uitsluitend met een medisch hulpmiddel wordt gebruikt, moet aan alle eisen van Verordening (EU) 2017/745 voldoen. Een geneesmiddel dat uitsluitend met een medisch hulpmiddel wordt gebruikt en waarvan de werking niet ondersteunend is bij die van het medische hulpmiddel, moet aan de eisen van deze richtlijn en van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] voldoen, rekening houdend met het gebruik ervan met het medische hulpmiddel en onverminderd de specifieke eisen van Verordening (EU) 2017/745.

(86) Voor al deze producten (integrale combinaties van een geneesmiddel met een medisch hulpmiddel, geneesmiddelen uitsluitend voor gebruik met medische hulpmiddelen en combinaties van een geneesmiddel met een ander product dan een medisch hulpmiddel) moet de bevoegde autoriteit ook de aanvrager van een vergunning voor het in de handel brengen kunnen verzoeken alle benodigde aanvullende informatie te verstrekken en moet de aanvrager van een vergunning voor het in de handel brengen verplicht worden de gevraagde informatie in te dienen. Voor een geneesmiddel dat uitsluitend met een medisch hulpmiddel wordt gebruikt en waarvan de werking niet ondersteunend is bij die van het medische hulpmiddel, verstrekt de aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen op verzoek van de bevoegde autoriteit ook alle aanvullende informatie betreffende het medische hulpmiddel die relevant is voor de monitoring na de verlening van een vergunning voor het geneesmiddel, rekening houdend met het gebruik ervan in combinatie met het geneesmiddel, en onverminderd de specifieke eisen van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004].

(87) Voor integrale combinaties van een geneesmiddel met een medisch hulpmiddel en voor combinaties van een geneesmiddel met een ander product dan een medisch hulpmiddel moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de algemene verantwoordelijkheid dragen voor het volledige product wat betreft de conformiteit van het geneesmiddel met de eisen van deze richtlijn en [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] en moet hij of zij gedurende de gehele beoordelingsprocedure en de levenscyclus van het geneesmiddel de coördinatie van de informatiestroom tussen de sectoren waarborgen.

(88) Om de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel in alle stadia van de vervaardiging en distributie te waarborgen, is de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, indien nodig, verantwoordelijk voor het traceren van een werkzame stof, een hulpstof of een andere stof die bij de vervaardiging van het geneesmiddel wordt gebruikt en die is bestemd als onderdeel van het geneesmiddel of die naar verwachting in het geneesmiddel aanwezig zal zijn, bijvoorbeeld onzuiverheden, afbraakproducten of contaminanten.

([30]) Verordening (EU) 2017/745 van het Europees Parlement en de Raad van 5 april 2017 betreffende medische hulpmiddelen, tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG, Verordening (EG) nr. 178/2002 en Verordening (EG) nr. 1223/2009, en tot intrekking van Richtlijnen 90/385/EEG en 93/42/EEG van de Raad (PB L 117 van 5.5.2017, blz. 1).

(89) In het belang van de volksgezondheid moeten de houders van een vergunning voor het in de handel brengen in alle stadia van de vervaardiging en distributie de traceerbaarheid kunnen waarborgen van elke stof die in een geneesmiddel wordt gebruikt, bestemd is als onderdeel van een geneesmiddel of die daarin naar verwachting aanwezig zal zijn, en moeten zij alle natuurlijke of rechtspersonen die hun deze stoffen hebben geleverd, kunnen identificeren. Daarom moeten er procedures worden ingesteld en systemen opgezet om die informatie te verstrekken indien dit met het oog op de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van geneesmiddelen nodig zou zijn.

(90) Er wordt ingezien dat de ontwikkeling van geneesmiddelen een gebied is waar noch de wetenschappelijke noch de technologische ontwikkeling stil staat. In de afgelopen decennia zijn er nieuwe categorieën geneesmiddelen verschenen, zoals biologische geneesmiddelen, biosimilars, geneesmiddelen voor geavanceerde therapie of in de toekomst faagtherapieën. Voor die categorieën producten kunnen in sommige gevallen aangepaste regels nodig zijn om ten volle rekening te houden met hun specifieke kenmerken. Daarom moet een toekomstgericht rechtskader bepalingen bevatten om op basis van strikte criteria en een machtiging van de Commissie die wordt gestuurd door de wetenschappelijke input van het Europees Geneesmiddelenbureau, dergelijke aangepaste kaders mogelijk te maken.

(91) In vergelijking met standaard geneesmiddelen kunnen deze aanpassingen aangepaste, aangescherpte, of opgeschorte eisen betreffen of eisen waarvan ontheffing is verleend. Het kan met name gaan om wijzigingen van de eisen voor dossiers voor dergelijke geneesmiddelen, de wijze waarop de aanvragers de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van deze geneesmiddelen aantonen, of op maat gesneden productiecontroles en eisen inzake goede productiepraktijken, alsook aanvullende controlemethoden vóór en tijdens de toediening en het gebruik ervan. De aanpassingen mogen echter niet verder reiken dan wat nodig is voor het bereiken van de doelstelling om aanpassingen aan de specifieke kenmerken uit te voeren.

(92) Om de paraatheid en respons bij gezondheidsbedreigingen, met name de opkomst van resistentie tegen antimicrobiële stoffen, te vergroten, kunnen aangepaste kaders relevant zijn om de snelle verandering van de samenstelling van antimicrobiële stoffen te vergemakkelijken om hun werkzaamheid te behouden. Door gevestigde platforms te gebruiken zou een efficiënte en tijdige aanpassing van die geneesmiddelen aan de klinische context mogelijk worden.

(93) Om het gebruik van middelen voor zowel aanvragers van een vergunning voor het in de handel brengen als bevoegde autoriteiten te optimaliseren en dubbele beoordeling van chemische werkzame stoffen van geneesmiddelen***, waaronder ook cel- en gentherapieën vallen,*** te voorkomen, moeten aanvragers van een vergunning voor het in de handel brengen kunnen vertrouwen op een basisdossiercertificaat voor werkzame stoffen of een monografie van de Europese farmacopee, in plaats van de relevante gegevens in te dienen zoals vereist overeenkomstig bijlage II. Het Bureau kan een certificaat basisdossier werkzame stof verlenen wanneer de relevante gegevens over de betrokken werkzame stof nog niet worden bestreken door een monografie van de Europese Farmacopee of door een ander certificaat basisdossier werkzame stof. De Commissie moet de bevoegdheid krijgen om de procedure voor de unieke beoordeling van een basisdossier werkzame stof vast te stellen. Om het gebruik van hulpbronnen verder te optimaliseren, moet de Commissie de bevoegdheid krijgen om het gebruik van een certificeringsregeling ook toe te staan voor aanvullende ***basisdossiers, met inbegrip van*** basiskwaliteitsdossiers, d.w.z. voor werkzame stoffen anders dan chemische werkzame stoffen, of voor andere stoffen die aanwezig zijn in of worden gebruikt bij de vervaardiging van een geneesmiddel, zoals overeenkomstig bijlage II vereist, bijvoorbeeld in het geval van nieuwe hulpstoffen, adjuvantia, ***basismaterialen, virale vectoren en andere grondstoffen, kweekmedia,*** radiofarmaceutische uitgangsstoffen en tussenproducten van de werkzame stof, wanneer het tussenproduct zelf een chemische werkzame stof is of in verbinding met een biologische stof wordt gebruikt***, en voor basismaterialen en grondstoffen die worden gebruikt voor de ontwikkeling van cel- en gentherapie***. **[Am. 62]**

(94) Om redenen van volksgezondheid en juridische coherentie, en met het oog op beperking van de administratieve belasting en verbetering van de voorspelbaarheid voor de marktdeelnemers, moeten voor wijzigingen van alle soorten vergunningen voor het in de handel brengen geharmoniseerde regels gelden.

(95) De voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel kunnen worden gewijzigd nadat deze is verleend. Hoewel de kernelementen van een wijziging in deze richtlijn zijn vastgelegd, moet de Commissie de bevoegdheid krijgen om deze elementen aan te vullen door verdere noodzakelijke elementen vast te stellen, het systeem aan de wetenschappelijke en technologische vooruitgang, met inbegrip van digitalisering, aan te passen, en ervoor te zorgen dat onnodige administratieve lasten voor zowel de houders van vergunningen voor het in de handel brengen als de bevoegde autoriteiten worden vermeden.

(96) Wetenschappelijke en technologische vooruitgang op het gebied van gegevensanalyse en gegevensinfrastructuur biedt waardevolle ondersteuning bij de ontwikkeling van, vergunningverlening voor en het toezicht op geneesmiddelen. De digitale transformatie heeft gevolgen gehad voor de besluitvorming op regelgevingsgebied, waardoor deze gegevensgestuurd wordt en de regelgevende autoriteiten gedurende de hele levenscyclus van een geneesmiddel veel meer mogelijkheden hebben om toegang te krijgen tot bewijsmateriaal. In deze richtlijn wordt

de bevoegdheid van de bevoegde autoriteiten van de lidstaten erkend om onafhankelijk van de aanvrager van een vergunning voor het in de handel brengen of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende gegevens te raadplegen en te analyseren. Op basis hiervan moeten de bevoegde autoriteiten van de lidstaten het initiatief nemen om de samenvatting van de productkenmerken te actualiseren indien nieuwe gegevens over de werkzaamheid of veiligheid van invloed zijn op de baten-risicobalans van een geneesmiddel.

(97) De toegang tot gegevens van afzonderlijke patiënten uit klinische studies in een gestructureerd formaat waardoor er statistische analyses kunnen worden gedaan, kan regelgevers helpen om het ingediende bewijsmateriaal te begrijpen en kan helpen om regelgevende besluitvorming betreffende de baten-risicobalans van een geneesmiddel te onderbouwen. De invoering van een dergelijke mogelijkheid in de wetgeving is belangrijk om gegevensgestuurde baten-risicobeoordelingen in alle fasen van de levenscyclus van een geneesmiddel beter mogelijk te maken. Bij deze richtlijn krijgen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten daarom de bevoegdheid om als onderdeel van de beoordeling van de oorspronkelijke aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen en aanvragen na verlening van een vergunning voor het in de handel brengen, dergelijke gegevens op te vragen. Gezien de gevoelige aard van gezondheidsgegevens moeten de bevoegde autoriteiten hun verwerkingsactiviteiten beveiligen en ervoor zorgen dat zij voldoen aan de gegevensbeschermingsbeginselen van rechtmatigheid, behoorlijkheid en transparantie, doelbinding, minimale gegevensverwerking, juistheid, opslagbeperking, integriteit en vertrouwelijkheid. Wanneer de verwerking van persoonsgegevens noodzakelijk is voor de toepassing van deze richtlijn, moet deze gebeuren overeenkomstig het recht van de Unie inzake de bescherming van persoonsgegevens. Verwerking van persoonsgegevens krachtens deze richtlijn moet gebeuren in overeenstemming met Verordening (EU) 2016/679 ([31]) en Verordening (EU) 2018/1725 ([32]) van het Europees Parlement en de Raad.

(98) Geneesmiddelenbewakingsregels zijn nodig voor de bescherming van de volksgezondheid om bijwerkingen van geneesmiddelen die in de Unie in de handel zijn gebracht, te voorkomen, op te sporen en te beoordelen, aangezien er pas een volledig beeld van het veiligheidsprofiel van geneesmiddelen kan worden verkregen nadat zij in de handel zijn gebracht.

(99) Teneinde de veiligheid van geneesmiddelen die in gebruik zijn, blijvend te waarborgen moet ervoor worden gezorgd dat de systemen voor geneesmiddelenbewaking in de Unie voortdurend worden aangepast aan de vorderingen op het gebied van wetenschap en techniek.

(100) Er moet rekening worden gehouden met wijzigingen ten gevolge van een internationale harmonisatie van definities, terminologie en technologische ontwikkelingen op het gebied van geneesmiddelenbewaking.

(101) De toename van het gebruik van elektronische netwerken voor de communicatie van informatie over bijwerkingen van in de Unie in de handel gebrachte geneesmiddelen is bedoeld om het mogelijk te maken dat de bevoegde autoriteiten tegelijkertijd over dezelfde informatie beschikken. ***In dat verband moeten de lidstaten belanghebbenden die een bijwerking van een geneesmiddel hebben gemeld, direct informeren wanneer het veiligheidsprofiel van de geneesmiddelen is geactualiseerd.*** **[Am. 63]**

(102) Het is in het belang van de Unie om ervoor te zorgen dat de systemen voor geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning is verleend en voor geneesmiddelen waarvoor via andere procedures een vergunning is verleend, verenigbaar zijn.

(103) De houders van vergunningen voor het in de handel brengen moeten proactief verantwoordelijk zijn voor de lopende geneesmiddelenbewaking voor de door hen in de handel gebrachte geneesmiddelen.

(104) Het gebruik van kleurstoffen in geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik is momenteel geregeld bij Richtlijn 2009/35/EG van het Europees Parlement en de Raad ([33]) en is beperkt tot kleurstoffen die zijn toegelaten overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1333/2008 van het Europees Parlement en de Raad inzake

([31]) Verordening (EU) 2016/679 van het Europees Parlement en de Raad van 27 april 2016 betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens en tot intrekking van Richtlijn 95/46/EG (algemene verordening gegevensbescherming) (PB L 119 van 4.5.2016, blz. 1).

([32]) Verordening (EU) 2018/1725 van het Europees Parlement en de Raad van 23 oktober 2018 betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens door de instellingen, organen en instanties van de Unie en betreffende het vrije verkeer van die gegevens, en tot intrekking van Verordening (EG) nr. 45/2001 en Besluit nr. 1247/2002/EG (PB L 295 van 21.11.2018, blz. 39).

([33]) Richtlijn 2009/35/EG van het Europees Parlement en de Raad van 23 april 2009 betreffende stoffen die kunnen worden toegevoegd aan geneesmiddelen om deze te kleuren (PB L 109 van 30.4.2009, blz. 10).

levensmiddelenadditieven ([34]), waarvoor specificaties zijn vastgesteld in Verordening (EU) nr. 231/2012 van de Commissie ([35]). Het gebruik van andere hulpstoffen dan kleurstoffen in geneesmiddelen is onderworpen aan de Unieregels inzake geneesmiddelen en wordt beoordeeld in het kader van de algemene beoordeling van het baten-risicoprofiel van een geneesmiddel.

(105) Uit ervaring is gebleken dat het beginsel van het gebruik van die als levensmiddelenadditieven toegelaten kleurstoffen in geneesmiddelen tot op zekere hoogte moet worden gehandhaafd. Er moet echter ook worden voorzien in een specifieke beoordeling van het gebruik van kleurstoffen in geneesmiddelen wanneer een levensmiddelenadditief uit de EU-lijst van levensmiddelenadditieven wordt geschrapt. Daarom moet het EMA in dit specifieke geval zijn eigen beoordeling voor het gebruik van de kleurstof in geneesmiddelen uitvoeren, waarbij rekening wordt gehouden met het advies van de EFSA en de daaraan ten grondslag liggende wetenschappelijke gegevens, alsook met eventueel aanvullende wetenschappelijke gegevens en waarbij met name aandacht wordt besteed aan het gebruik van de kleurstof in geneesmiddelen. Het EMA moet ook verantwoordelijk zijn voor het in de gaten houden van wetenschappelijke gegevens voor de kleurstoffen die voorbehouden zijn voor gebruik in specifieke geneesmiddelen. Richtlijn 2009/35/EG moet derhalve worden ingetrokken.

(106) Wat het toezicht en de inspecties betreft, staat de vervaardiging en de invoer van grondstoffen of tussenproducten en ook van functionele hulpstoffen onder toezicht vanwege hun ondersteunende werking bij de werkzame stof en vanwege de mogelijke effecten van deze stoffen op de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen.

(107) Alle regelgeving op het gebied van de vervaardiging en distributie van geneesmiddelen moet met name gericht zijn op de bescherming van de volksgezondheid.

(108) Het is van belang dat in de lidstaten het toezicht en de controle op de vervaardiging en distributie van geneesmiddelen worden uitgeoefend door officiële vertegenwoordigers van de bevoegde autoriteit wiens kwalificaties aan de minimumeisen voldoen.

(109) Er kunnen zich situaties voordoen waarbij de vervaardigings- of teststappen van geneesmiddelen moeten plaatsvinden op locaties in de nabijheid van patiënten, bijvoorbeeld bij geneesmiddelen voor geavanceerde therapie met een korte houdbaarheid. Om patiënten in de hele Unie te bereiken, kan het in die situaties nodig zijn deze vervaardigings- of teststappen te decentraliseren naar meerdere locaties. Wanneer de vervaardigings- of teststappen gedecentraliseerd zijn, moeten deze worden uitgevoerd onder de verantwoordelijkheid van de bevoegde persoon van een centrale locatie waarvoor een vergunning is verleend***. Daarnaast moeten de bevoegde autoriteiten van de lidstaten die toezicht houden op de gedecentraliseerde locatie, om de soepele werking van de gedecentraliseerde locaties binnen dit kader met de voor andere rechtskaders van de Unie relevante activiteiten te waarborgen, hun activiteiten en toezichthoudende taken afstemmen met de relevante autoriteiten die verantwoordelijk zijn voor het toezicht op de productie- of testactiviteiten krachtens andere handelingen van de Unie***. Voor de gedecentraliseerde locaties mag geen afzonderlijke vergunning voor de vervaardiging worden vereist anders dan de vergunning die voor de centrale locatie is verleend, maar ze moeten worden geregistreerd door de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de gedecentraliseerde locatie is gevestigd. Bij geneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk bestaan uit of zijn afgeleid van autologe SoHO, moeten de gedecentraliseerde locaties wat betreft de activiteiten in verband met onderzoek naar de historie van donoren en beoordeling van hun geschiktheid, het testen van donoren en de inzameling, of alleen wat betreft inzameling bij producten die voor autoloog gebruik zijn vervaardigd, worden geregistreerd als een SoHO-entiteit zoals gedefinieerd in en overeenkomstig [de SoHO-verordening]. **[Am. 64]**

(110) De kwaliteit van de geneesmiddelen die in de Unie worden vervaardigd of beschikbaar zijn, moet worden gewaarborgd door te eisen dat de werkzame stoffen die bij de samenstelling ervan worden gebruikt, ten aanzien van die geneesmiddelen aan de beginselen van goede productiepraktijken voldoen. Het is noodzakelijk gebleken de bepalingen van de Unie inzake inspecties aan te scherpen en een databank van de Unie met de resultaten van die inspecties aan te leggen.

(111) De controle op de naleving van de wettelijke eisen voor de vervaardiging, de distributie en het gebruik van geneesmiddelen door relevante entiteiten via een toezichtsysteem is van fundamenteel belang om ervoor te zorgen dat de doelstellingen van deze richtlijn daadwerkelijk worden verwezenlijkt. Daarom moeten de bevoegde autoriteiten van de lidstaten de bevoegdheid hebben om inspecties ter plaatse of op afstand uit te voeren in het kader van het toezichtsysteem in alle stadia van de vervaardiging, de distributie en het gebruik van geneesmiddelen of werkzame stoffen, en moeten zij op de resultaten van inspecties vertrouwen, die door bevoegde autoriteiten van betrouwbare derde landen worden uitgevoerd. Om de doeltreffendheid van de inspecties te waarborgen, moeten de bevoegde autoriteiten gezamenlijke inspecties en ook, indien noodzakelijk, onaangekondigde inspecties kunnen uitvoeren.

([34]) Verordening (EG) nr. 1333/2008 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 2008 inzake levensmiddelenadditieven (PB L 354 van 31.12.2008, blz. 16).

([35]) Verordening (EU) nr. 231/2012 van de Commissie van 9 maart 2012 tot vaststelling van de specificaties van de in de bijlagen II en III bij Verordening (EG) nr. 1333/2008 van het Europees Parlement en de Raad opgenomen levensmiddelenadditieven (PB L 83 van 22.3.2012, blz. 1).

(112) De frequentie van de controles moet door de bevoegde autoriteiten worden vastgesteld aan de hand van het risico en de mate van naleving die in verschillende situaties wordt verwacht. Die aanpak moet die bevoegde autoriteiten in staat stellen om middelen in te zetten waar de risico's het grootst zijn. In sommige gevallen moet het toezichtsysteem ongeacht het niveau van de risico's of van de vermoedelijke mate van niet-naleving worden toegepast, bijvoorbeeld voorafgaand aan de verlening van vergunningen voor de vervaardiging.

(113) Het Europees Directoraat voor de kwaliteit van medicijnen en gezondheidszorg controleert in het kader van de procedure voor de "Certification of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia" door middel van inspecties of de door de aanvrager ingediende gegevens die door de Raad van Europa zijn vastgesteld, bevestigen dat monografieën geschikt zijn om de chemische zuiverheid, microbiologische kwaliteit en het risico op TSE (indien relevant) te controleren. Het gaat ook na of de vervaardiging aan de goede productiepraktijken voor werkzame stoffen voldoet. Afhankelijk van het resultaat van de inspectie wordt een certificaat van naleving of niet-naleving van goede productiepraktijken afgegeven door het Europees Directoraat voor de kwaliteit van medicijnen en gezondheidszorg of door de lidstaat die aan de inspectie deelneemt.

(114) Elke onderneming die geneesmiddelen vervaardigt of invoert, moet een mechanisme instellen waardoor het mogelijk wordt te waarborgen dat alle informatie die over een geneesmiddel wordt verstrekt, aan de goedgekeurde gebruiksvoorwaarden voldoet.

(115) De voorwaarden voor het afleveren van geneesmiddelen aan het publiek moeten worden geharmoniseerd.

(116) In dat opzicht heeft eenieder die zich in de Unie verplaatst, het recht een redelijke hoeveelheid rechtmatig verkregen geneesmiddelen voor eigen gebruik mee te nemen. Ook moet het voor een in een lidstaat gevestigd persoon mogelijk zijn zich een redelijke hoeveelheid geneesmiddelen voor persoonlijk gebruik uit een andere lidstaat te laten toezenden.

(117) Krachtens [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] zijn bepaalde geneesmiddelen aan een vergunning van de Unie voor het in de handel brengen onderworpen. In dit verband moet worden vastgesteld wat de status ten aanzien van receptplichtigheid is van geneesmiddelen waarvoor een vergunning van de Unie voor het in de handel brengen is afgegeven. Derhalve is het belangrijk om de criteria te bepalen op grond waarvan de besluiten van de Unie zullen worden genomen.

(118) Daarom moeten, uitgaande van de ter zake reeds door de Raad van Europa vastgestelde beginselen en van de harmonisatiewerkzaamheden in het kader van de Verenigde Naties betreffende verdovende middelen en psychotrope stoffen — het Enkelvoudig Verdrag van de Verenigde Naties inzake verdovende middelen van 1961 en het Verdrag van de Verenigde Naties inzake psychotrope stoffen van 1971 — de basisbeginselen die van toepassing zijn op de status ten aanzien van receptplichtigheid van geneesmiddelen in de Unie of in de betrokken lidstaat, worden geharmoniseerd.

(119) Talrijke groothandelsverrichtingen op het gebied van geneesmiddelen kunnen gelijktijdig verscheidene lidstaten bestrijken.

(120) Om te waarborgen dat de geneesmiddelen onder passende omstandigheden worden bewaard, vervoerd en behandeld moet er controle worden uitgeoefend op de gehele distributieketen van geneesmiddelen, van de vervaardiging of de invoer ervan in de Unie tot de aflevering aan het publiek. De daartoe vast te stellen eisen zullen het uit de handel nemen van ondeugdelijke producten aanzienlijk vergemakkelijken en zullen het mogelijk maken doeltreffender op te treden tegen namaakproducten.

(121) Ieder die aan de groothandel in geneesmiddelen deelneemt, moet een bijzondere vergunning bezitten. Apothekers en personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren en zich tot die activiteit beperken, moeten worden ontheven van deze vergunningsplicht. Apothekers en personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren, moeten een register van de tot inslag van geneesmiddelen leidende transacties bijhouden teneinde de controle op de gehele distributieketen van geneesmiddelen mogelijk te maken.

(122) Aan de vergunning voor het in de handel brengen moeten bepaalde essentiële voorwaarden worden verbonden, en het is de verantwoordelijkheid van de betrokken lidstaat om erop toe te zien dat aan die voorwaarden wordt voldaan. Iedere lidstaat moet de door de andere lidstaten verleende vergunningen erkennen.

(123) Sommige lidstaten leggen bepaalde "verplichtingen inzake openbare dienstverlening" op aan groothandelaren die geneesmiddelen leveren aan apothekers en aan personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren. Deze lidstaten moeten die verplichtingen kunnen blijven opleggen aan op hun grondgebied gevestigde groothandelaren. Zij moeten die verplichtingen ook kunnen opleggen aan groothandelaren uit andere lidstaten,

op voorwaarde dat zij hun geen strengere verplichtingen opleggen dan aan hun eigen groothandelaren en voor zover deze verplichtingen omwille van de bescherming van de volksgezondheid als gerechtvaardigd kunnen worden beschouwd en in verhouding staan tot het doel van deze bescherming.

(123 bis) Apothekers en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg spelen een belangrijke rol in de eerstelijnszorg, met name bij het samenstellen, verstrekken en verkopen van geneesmiddelen die patiënten nodig hebben, het geven van advies over het juiste gebruik en de mogelijke bijwerkingen ervan en het ondersteunen van patiënten met acute en chronische ziekten. In ziekenhuizen organiseren ziekenhuisapothekers farmaceutisch overleg en stellen zij gepersonaliseerde farmaceutische plannen op, in samenwerking met andere gezondheidswerkers, patiënten en verzorgers. Ziekenhuisapothekers en openbare apothekers kunnen een belangrijke rol spelen bij het gebruik van elektronische bijsluiters, alsook bij het begrijpen van de informatie in papieren bijsluiters. **[Am. 65]**

(124) Er moeten regels worden vastgesteld voor de wijze waarop de etikettering moet geschieden en de bijsluiter moet worden opgesteld. ***In het belang van de gebruikers en met name de patiëntendoelgroepen moet de bijsluiter gemakkelijk leesbaar, duidelijk te begrijpen en onuitwisbaar zijn. Gebruikers grijpen naar een bijsluiter om advies te krijgen. Dat betekent dat zij de relevante informatie moeten kunnen vinden zonder de volledige bijsluiter te lezen. Ter wille van de leesbaarheid kan het nuttig zijn om in een bijsluiter een typografische hiërarchie en een leesbaar lettertype te hanteren. Ontwerpkeuzen moeten primair de functionaliteit en leesbaarheid dienen, niet de esthetiek.*** **[Am. 66]**

(125) ***Het is van cruciaal belang nauwkeurige informatie te delen met het grote publiek om vertrouwen in de wetenschap en het regelgevingssysteem te kweken en de gezondheidswijsheid van patiënten en consumenten te ondersteunen. Voor zover relevant moeten de bevoegde autoriteiten tevens actuele informatie uitwisselen met gezondheidswerkers, onder wie apothekers, en de wetenschappelijke gemeenschap.*** De bepalingen inzake de voorlichting van patiënten moeten de gebruikers een hoog beschermingsniveau bieden, dat wil zeggen dat zij aan de hand van volledige en begrijpelijke informatie een juist gebruik van de geneesmiddelen mogelijk moeten maken. **[Am. 67]**

(126) Het in de handel brengen van geneesmiddelen waarvan de etikettering en de bijsluiter aan deze richtlijn voldoen, mag niet om redenen die verband houden met de etikettering of de bijsluiter, worden verboden of verhinderd.

(127) Het gebruik van elektronische en technologische mogelijkheden anders dan papieren bijsluiters***, die een aanvulling vormen op de papieren bijsluiters die van vitaal belang zijn voor patiënten met beperkte geletterdheid inzake digitale gezondheid,*** kan de toegankelijkheid en de distributie van geneesmiddelen bevorderen en moet, vergeleken met papieren productinformatie, altijd zorgen voor een gelijke of betere kwaliteit van de informatie voor alle patiënten. ***Het waarborgen van de bescherming van persoonsgegevens overeenkomstig Verordening (EU) 2016/679 en het voorkomen van het identificeren, profileren of volgen van personen is in dat verband noodzakelijk.*** **[Am. 68]**

(128) In de lidstaten is sprake van uiteenlopende niveaus van digitale geletterdheid en internettoegang. Bovendien kunnen de behoeften van patiënten en gezondheidswerkers uiteenlopen. Daarom moeten de lidstaten over een discretionaire bevoegdheid beschikken bij de vaststelling van maatregelen om de elektronische verstrekking van productinformatie mogelijk te maken en er tegelijkertijd voor te zorgen dat er geen patiënten aan hun lot wordt overgelaten, waarbij zij rekening houden met de behoeften van de verschillende leeftijdscategorieën en de verschillende niveaus van digitale geletterdheid van de bevolking, en ervoor zorgen dat productinformatie voor alle patiënten gemakkelijk toegankelijk is. ***Een bijsluiter moet elektronisch beschikbaar worden gesteld en op papier worden bijgevoegd, tenzij een lidstaat, na raadpleging, besluit alleen*** de ~~lidstaten moeten~~ elektronische productinformatie ~~gelcidelijk mogelijk maken, waarbij zij~~***beschikbaar te stellen. Elektronische productinformatie moet beschikbaar worden gesteld met volledige inachtneming van*** de regels inzake de bescherming van persoonsgegevens ~~volledig in acht nemen en zich houden aan~~***en van de*** geharmoniseerde normen die op EU-niveau zijn ontwikkeld. ***De informatie in digitaal formaat moet voor alle patiënten gemakkelijk toegankelijk zijn. Op basis van de bevindingen van proefprojecten in ziekenhuizen moet de verplichting om een papieren bijsluiter te verstrekken, niet worden opgelegd in geval van geneesmiddelen die niet bedoeld zijn om door de patiënt zelf te worden toegediend.*** **[Am. 69]**

(129) ~~Wanneer~~ De lidstaten ~~besluiten dat~~***moeten*** de bijsluiter ~~in beginsel~~***elektronisch en op papier beschikbaar stellen, tenzij een lidstaat besluit alleen de elektronische productinformatie beschikbaar te stellen. Wanneer de bijsluiter*** alleen elektronisch beschikbaar ~~mag worden~~***wordt*** gesteld, moeten ~~zij~~***de lidstaten*** er ook voor zorgen dat er op verzoek en zonder extra kosten voor patiënten een papieren versie van de bijsluiter beschikbaar wordt gesteld. Zij moeten er ook voor zorgen dat de informatie in digitaal formaat voor alle patiënten gemakkelijk toegankelijk is, bijvoorbeeld door in de buitenverpakking van het product een digitaal leesbare streepjescode op te nemen die de patiënt naar de elektronische versie van de bijsluiter leidt. **[Am. 70]**

(130) Het gebruik van meertalige verpakkingen kan een instrument zijn voor de toegankelijkheid van geneesmiddelen, met name voor kleine markten en noodsituaties op het gebied van de volksgezondheid. Wanneer er meertalige verpakkingen worden gebruikt, kunnen de lidstaten toestaan dat op de etikettering en de bijsluiter een officiële taal van de Unie wordt gebruikt, die algemeen wordt begrepen in de lidstaten waar de meertalige verpakking in de handel wordt gebracht. ***Hoewel elektronische informatie over geneesmiddelen de herdistributie van verpakkingen over de lidstaten kan vergemakkelijken, kunnen de taalvereisten op etiketten een uitdaging blijven. De verlening van vrijstelling van de vereiste inzake een officiële taal, alsook de verplichting om de algemene internationale benaming te gebruiken voor geneesmiddelen die niet bedoeld zijn om door de patiënt zelf te worden toegediend kunnen, in aanvulling op verstrekking van elektronische productinformatie, de beschikbaarheid van geneesmiddelen verbeteren en de herdistributie over de lidstaten vergemakkelijken.*** **[Am. 71]**

(131) Om een hoge mate van transparantie over overheidssteun voor onderzoek en ontwikkeling van geneesmiddelen te waarborgen, moet de verslaglegging over overheidsbijdragen aan de ontwikkeling van een bepaald geneesmiddel een eis zijn voor alle geneesmiddelen. Aangezien het echter in de praktijk moeilijk is om ***in derde landen*** vast te stellen hoe indirecte overheidsfinancieringsinstrumenten, zoals belastingvoordelen, een bepaald product hebben ondersteund, moet de verslagleggingsverplichting ***inzake financiële steun van entiteiten van buiten de Unie*** alleen betrekking hebben op directe overheidsfinanciering, zoals directe subsidies of contracten. Daarom waarborgen de bepalingen van deze richtlijn, onverminderd de regels inzake de bescherming van vertrouwelijke en persoonsgegevens, transparantie met betrekking tot ~~alle rechtstreekse~~ financiële steun die van overheidsinstanties of overheidsorganen ***of fondsen of organisaties voor liefdadigheid of zonder winstoogmerk*** wordt ontvangen om activiteiten voor onderzoek en ontwikkeling van geneesmiddelen uit te voeren. **[Am. 72]**

(132) Om de juistheid te garanderen van de informatie die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen openbaar wordt gemaakt, moet de opgegeven informatie worden onderworpen aan een audit door een onafhankelijke auditor.

(133) Om een geharmoniseerde en consistente verslaglegging over overheidsbijdragen aan de ontwikkeling van een bepaald geneesmiddel te waarborgen, moet de Commissie uitvoeringshandelingen kunnen vaststellen om te verduidelijken aan welk formaat en aan welke beginselen de houder van een vergunning voor het in de handel brengen zich bij de verslaglegging over deze informatie moet houden.

(134) Deze richtlijn doet geen afbreuk aan de toepassing van maatregelen die zijn vastgesteld krachtens Richtlijn 2006/114/EG van het Europees Parlement en de Raad ([36]) of krachtens Richtlijn 2005/29/EG van het Europees Parlement en de Raad ([37]). Daarom moeten de bepalingen van deze richtlijn betreffende reclame voor geneesmiddelen in voorkomend geval worden beschouwd als een lex specialis ten opzichte van Richtlijn 2005/29/EG.

(135) Reclame, zelfs voor geneesmiddelen die niet receptplichtig zijn, kan invloed hebben op de volksgezondheid en kan de concurrentie verstoren. Daarom moet reclame voor geneesmiddelen aan bepaalde criteria voldoen. Personen die bevoegd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven, toe te dienen of af te leveren, kunnen dankzij hun kennis, opleiding en ervaring de gegevens uit de reclame naar behoren beoordelen. Reclame voor geneesmiddelen die gericht is op personen die geen behoorlijk oordeel kunnen vellen over de risico's die met het gebruik ervan verbonden zijn, kan aanleiding geven tot een verkeerd gebruik of tot overconsumptie van geneesmiddelen, en dit kan schade toebrengen aan de volksgezondheid. Daarom moet publieksreclame voor geneesmiddelen die alleen op medisch recept verkrijgbaar zijn, worden verboden. Bovendien moet het verboden zijn om monsters voor promotiedoeleinden aan het grote publiek te verstrekken; ook telewinkelen voor geneesmiddelen is krachtens Richtlijn 2010/13/EU van het Europees Parlement en de Raad ([38]) verboden. Er moet worden toegestaan, mits aan bepaalde beperkende voorwaarden is voldaan, dat aan personen die bevoegd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren, gratis monsters van geneesmiddelen worden verstrekt teneinde hen in staat te stellen met nieuwe geneesmiddelen vertrouwd te geraken en ervaring met het gebruik ervan te verkrijgen.

([36]) Richtlijn 2006/114/EG van het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2006 inzake misleidende reclame en vergelijkende reclame (PB L 376 van 27.12.2006, blz. 21).

([37]) Richtlijn 2005/29/EG van het Europees Parlement en de Raad van 11 mei 2005 betreffende oneerlijke handelspraktijken van ondernemingen jegens consumenten op de interne markt en tot wijziging van Richtlijn 84/450/EEG van de Raad, Richtlijnen 97/7/EG, 98/27/EG en 2002/65/EG van het Europees Parlement en de Raad en van Verordening (EG) nr. 2006/2004 van het Europees Parlement en de Raad ("Richtlijn oneerlijke handelspraktijken") (PB L 149 van 11.6.2005, blz. 22).

([38]) Richtlijn 2010/13/EU van het Europees Parlement en de Raad van 10 maart 2010 betreffende de coördinatie van bepaalde wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen in de lidstaten inzake het aanbieden van audiovisuele mediadiensten (richtlijn audiovisuele mediadiensten) (PB L 95 van 15.4.2010, blz. 1).

(135 bis) Duidelijke, onpartijdige en onafhankelijke informatie van gezondheidswerkers aan het publiek over een geneesmiddel en het correcte gebruik daarvan kan een belangrijke rol spelen bij de voorlichting aan burgers en bij de bestrijding van desinformatie, met name bij noodsituaties op gezondheidsgebied, zoals de COVID-19-pandemie. De lidstaten moeten erop toezien dat gezondheidswerkers ongehinderd in staat zijn om duidelijke, onpartijdige en onafhankelijke informatie over te brengen, of dat nu in een direct gesprek met een patiënt is of in een breder communicatieverband. **[Am. 73]**

(136) Reclame voor geneesmiddelen moet gericht zijn op de verspreiding van objectieve en onpartijdige informatie over het geneesmiddel. Daartoe moet het uitdrukkelijk verboden zijn om een ander geneesmiddel in een kwaad daglicht te plaatsen of te suggereren dat het geneesmiddel waarvoor reclame wordt gemaakt, veiliger of werkzamer zou kunnen zijn dan een ander geneesmiddel. Geneesmiddelen mogen alleen worden vergeleken als dergelijke informatie wordt vermeld in de samenvatting van de productkenmerken ***voor de relevante indicaties en patiëntenpopulatie*** van het geneesmiddel waarvoor reclame wordt gemaakt. Dit verbod geldt voor alle geneesmiddelen, ook voor biosimilars, en het zou daarom misleidend zijn als er in de reclameboodschap wordt vermeld dat de biosimilar niet uitwisselbaar zou zijn met het oorspronkelijke biologische geneesmiddel of een andere biosimilar van hetzelfde biologische geneesmiddel. Aanvullende strenge regels inzake negatieve en vergelijkende reclame voor concurrerende geneesmiddelen zullen claims die personen kunnen misleiden die bevoegd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven, toe te dienen of af te leveren, verbieden. **[Am. 74]**

(137) Het verspreiden van informatie waarmee de aankoop van geneesmiddelen wordt aangemoedigd, moet worden beschouwd als reclame voor geneesmiddelen, zelfs wanneer die informatie geen betrekking heeft op een specifiek geneesmiddel, maar op niet-gespecificeerde geneesmiddelen.

(138) Geneesmiddelenreclame moet aan strikte voorwaarden en aan afdoend en doeltreffend toezicht worden onderworpen. Daarbij moet worden uitgegaan van de monitoringmechanismen die bij Richtlijn 2006/114/EG zijn ingesteld.

(138 bis) Vanwege de mondiale reikwijdte van de sociale media worden patiënten en consumenten steeds vaker geconfronteerd met beroemdheden die reclame maken voor geneesmiddelen. De Commissie moet de blootstelling aan en de effecten van geneesmiddelenreclame en -promoties op internet beoordelen en concrete regels vaststellen om die reclame- en promotiepraktijken te reguleren. **[Am. 75]**

(139) Artsenbezoekers spelen bij de stimulering van de verkoop van geneesmiddelen een belangrijke rol. Er moeten hun derhalve bepaalde verplichtingen worden opgelegd, in het bijzonder de verplichting om de bezochte persoon een samenvatting van de productkenmerken ter hand te stellen.

(139 bis) Zelfs een minimale aansporing kan leiden tot bevooroordeelde beslissingen met betrekking tot het voorschrijfgedrag van artsen. Om belangenconflicten te voorkomen, moeten de lidstaten dan ook een transparantieregister opzetten waarin waardeoverdrachten in verband met reclameactiviteiten die gericht zijn op personen die bevoegd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven, worden bijgehouden. De Commissie moet een webportaal opzetten waarop alle nationale registers over de waardeoverdracht met betrekking tot personen die bevoegd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven, worden vermeld. **[Am. 76]**

(140) Innovatieve "combinatiegeneesmiddelen" en andere ontwikkelde geneesmiddelen zijn complex wat betreft de samenstelling en toediening ervan. Daarom moeten naast personen die bevoegd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven, ook personen die bevoegd zijn om geneesmiddelen toe te dienen, vertrouwd zijn met alle kenmerken van die geneesmiddelen, met name met veilige toediening en veilig gebruik, waaronder de volledige instructies voor de patiënten. Daartoe is informatie over receptplichtige geneesmiddelen ook duidelijk toegestaan voor personen die bevoegd zijn om ze toe te dienen.

(141) Personen die bevoegd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven, toe te dienen of af te leveren, moeten toegang hebben tot een neutrale, objectieve informatiebron over op de markt verkrijgbare geneesmiddelen. Het is echter aan de lidstaten om in het licht van hun specifieke situatie alle daartoe noodzakelijke maatregelen te nemen.

(142) Om ervoor te zorgen dat er op het moment van de verlening van een vergunning voor het in de handel brengen naar behoren rekening wordt gehouden met de informatie over het gebruik van geneesmiddelen bij kinderen, moet daarom voor nieuwe geneesmiddelen en voor geneesmiddelen waarvoor reeds een vergunning is verleend en die door een octrooi of door een aanvullend beschermingscertificaat worden beschermd, de eis worden ingevoerd dat bij de indiening van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen of een aanvraag voor een nieuwe therapeutische indicatie, een nieuwe farmaceutische vorm of een nieuwe wijze van toediening, de resultaten van onderzoek bij de pediatrische populatie overeenkomstig een goedgekeurd plan voor

pediatrisch onderzoek dan wel het bewijs dat een vrijstelling of opschorting is verkregen, moeten worden verstrekt. Om ervoor te zorgen dat de gegevens ter ondersteuning van de vergunning voor het in de handel brengen met betrekking tot het gebruik van een geneesmiddel bij kinderen volledig zijn, moeten de bevoegde autoriteiten die verantwoordelijk zijn voor het verlenen van een vergunning voor een geneesmiddel de naleving van het goedgekeurde plan voor pediatrisch onderzoek en eventuele vrijstellingen en opschortingen bij de validatiestap van de aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen controleren.

(143) Om gezondheidswerkers en patiënten informatie te verstrekken over het veilige en doeltreffende gebruik van geneesmiddelen bij de pediatrische populatie, moet passende informatie over de resultaten van de overeenkomstig een plan voor pediatrisch onderzoek uitgevoerde onderzoeken, ongeacht of zij het gebruik van het geneesmiddel bij kinderen al dan niet ondersteunen, in de samenvatting van de productkenmerken en, in voorkomend geval, in de bijsluiter worden opgenomen. In de productinformatie moet ook informatie over ontheffingen worden opgenomen. Wanneer alle maatregelen in het plan voor pediatrisch onderzoek zijn nageleefd, moet dit in de vergunning voor het in de handel brengen worden vermeld; op basis van deze vermelding moeten bedrijven vervolgens beloningen kunnen ontvangen.

(144) Relevante gegevens en informatie die zijn verzameld via klinische studies die zijn uitgevoerd vóór de invoering in de Unie van een verordening betreffende pediatrische geneesmiddelen en die door de bevoegde autoriteiten zijn ontvangen, moeten onverwijld worden beoordeeld en in aanmerking worden genomen bij eventuele wijzigingen van bestaande vergunningen voor het in de handel brengen.

(145) Om eenvormige voorwaarden voor de uitvoering van deze ~~verordening~~***richtlijn*** te waarborgen, moeten aan de Commissie uitvoeringsbevoegdheden worden toegekend. Die bevoegdheden moeten worden uitgeoefend in overeenstemming met Verordening (EU) nr. 182/2011 van het Europees Parlement en de Raad ([39]). **[Am. 77]**

(146) Aangezien de algemene goedkeuringstermijnen voor geneesmiddelen moeten worden verkort, moet de tijd tussen het advies van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik en de definitieve beslissing over een besluit van de Commissie betreffende nationale vergunningen voor het in de handel brengen, met name voor verwijzingen, in beginsel worden teruggebracht tot 46 dagen.

(147) Op basis van het advies van het Bureau moet de Commissie door middel van uitvoeringshandelingen een besluit over de verwijzing vaststellen. In gerechtvaardigde gevallen mag de Commissie het advies voor verder onderzoek terugzenden of in haar besluit van het advies van het Bureau afwijken. Rekening houdend met de noodzaak om geneesmiddelen snel beschikbaar te maken voor patiënten, moet worden erkend dat de voorzitter van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik de beschikbare regelingen uit hoofde van Verordening (EU) nr. 182/2011 zal gebruiken en met name de mogelijkheid om het advies van het Comité in te winnen via een schriftelijke procedure en binnen een korte termijn die, in beginsel, niet meer dan tien kalenderdagen zal bedragen.

(148) De Commissie moet de bevoegdheid krijgen om in bijlage II, teneinde deze aan te passen aan de vooruitgang van de wetenschap en van de techniek, elke daartoe benodigde wijziging aan te brengen.

(149) Teneinde bepaalde niet-essentiële elementen van deze richtlijn aan te vullen of te wijzigen, moet aan de Commissie de bevoegdheid worden verleend om overeenkomstig artikel 290 VWEU handelingen vast te stellen ten aanzien van de nadere bepaling van de procedure voor het onderzoek van de aanvraag voor een certificaat van het basisdossier werkzame stof, de bekendmaking van dergelijke certificaten, de procedure voor veranderingen in het basisdossier werkzame stof en het bijbehorende certificaat en toegang tot het basisdossier werkzame stof en het bijbehorende beoordelingsrapport; de nadere bepaling van aanvullende ~~basiskwaliteitsdossiers~~***basisdossiers*** voor het verstrekken van informatie over een component van een geneesmiddel, de procedure voor het onderzoek van de aanvraag voor een certificaat ~~aanvullend~~ basiskwaliteitsdossier ***of een certificaat basisdossier platformtechnologie***, de bekendmaking van dergelijke certificaten, de procedure voor wijzigingen in het ~~basiskwaliteitsdossier~~***basisdossier*** en het bijbehorende certificaat, en de toegang tot het ~~basiskwaliteitsdossier~~***basisdossier*** en het bijbehorende beoordelingsverslag; de bepaling in welke situaties werkzaamheidsonderzoek na verlening van een vergunning vereist kan zijn; de nadere bepaling van de categorieën van geneesmiddelen waarvoor een aan specifieke verplichtingen onderworpen vergunning voor het in de handel brengen kan worden verleend en de nadere bepaling van de procedures en eisen voor het verlenen van een dergelijke vergunning en voor de verlenging ervan; de nadere bepaling van de vrijstellingen van wijziging en van de categorieën waarin wijzigingen moeten worden ingedeeld, de vaststelling van procedures voor het onderzoeken van aanvragen voor wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen, alsook de nadere bepaling van

([39]) Verordening (EU) nr. 182/2011 van het Europees Parlement en de Raad van 16 februari 2011 tot vaststelling van de algemene voorschriften en beginselen die van toepassing zijn op de wijze waarop de lidstaten de uitoefening van de uitvoeringsbevoegdheden door de Commissie controleren (PB L 55 van 28.2.2011, blz. 13).

de voorwaarden en procedures voor samenwerking met derde landen en internationale organisaties voor het onderzoeken van aanvragen voor dergelijke wijzigingen. Het is van bijzonder belang dat de Commissie bij haar voorbereidende werkzaamheden tot passende raadplegingen overgaat, onder meer op deskundigenniveau, en dat die raadplegingen gebeuren in overeenstemming met de beginselen die zijn vastgelegd in het Interinstitutioneel Akkoord van 13 april 2016 over beter wetgeven ([40]). Met name om te zorgen voor gelijke deelname aan de voorbereiding van gedelegeerde handelingen ontvangen het Europees Parlement en de Raad alle documenten op hetzelfde tijdstip als de deskundigen van de lidstaten, en hebben hun deskundigen systematisch toegang tot de vergaderingen van de deskundigengroepen van de Commissie die zich bezighouden met de voorbereiding van de gedelegeerde handelingen. **[Am. 78]**

(150) Met deze richtlijn wordt beoogd het recht op toegang tot preventieve gezondheidszorg en op medische verzorging onder de door de nationale wetgevingen en praktijken gestelde voorwaarden mogelijk te maken, en om bij de vaststelling en uitvoering van al het beleid en elk optreden van de Unie een hoog niveau van bescherming van de menselijke gezondheid te verzekeren, zoals vastgelegd in artikel 35 van het Handvest van de grondrechten van de Europese Unie.

(151) Aangezien de doelstellingen van deze richtlijn, namelijk het vaststellen van regels betreffende geneesmiddelen voor het waarborgen van de bescherming van de volksgezondheid en het milieu alsook de werking van de interne markt, niet voldoende door de lidstaten kunnen worden verwezenlijkt omdat nationale regels zouden leiden tot het terugdraaien van harmonisatie, een ongelijke toegankelijkheid van geneesmiddelen voor patiënten en belemmeringen voor de interne markt, maar vanwege hun effecten beter door de Unie worden verwezenlijkt, kan de Unie, overeenkomstig het in artikel 5 van het Verdrag betreffende de Europese Unie neergelegde subsidiariteitsbeginsel, maatregelen nemen. Overeenkomstig het in hetzelfde artikel neergelegde evenredigheidsbeginsel gaat deze richtlijn niet verder dan nodig is om deze doelstelling te verwezenlijken.

(152) Overeenkomstig de gezamenlijke politieke verklaring van 28 september 2011 van de lidstaten en de Commissie over toelichtende stukken ([41]) hebben de lidstaten zich ertoe verbonden om in gerechtvaardigde gevallen de kennisgeving van hun omzettingsmaatregelen vergezeld te doen gaan van één of meer stukken waarin het verband tussen de onderdelen van een richtlijn en de overeenkomstige delen van de nationale omzettingsinstrumenten wordt toegelicht. Met betrekking tot deze richtlijn acht de wetgever de toezending van die stukken gerechtvaardigd,

HEBBEN DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

Hoofdstuk I:
Onderwerp, toepassingsgebied en definities

Artikel 1
Onderwerp en toepassingsgebied

1. In deze richtlijn zijn regels vastgesteld voor het in de handel brengen, de vervaardiging, de invoer, de uitvoer, de levering, de distributie, de geneesmiddelenbewaking, de controle en het gebruik van geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

2. Deze richtlijn is van toepassing op geneesmiddelen voor menselijk gebruik, bestemd om in ***lidstaten in*** de handel te worden gebracht. **[Am. 79]**

3. Naast de in lid 2 bedoelde geneesmiddelen is hoofdstuk XI ook van toepassing op grondstoffen, werkzame stoffen, hulpstoffen en tussenproducten.

4. In gevallen waarin een product, rekening houdend met alle kenmerken ervan, aan de definitie van een "geneesmiddel" en aan de definitie van een product dat onder de toepassing van andere wetgeving van de Unie valt, beantwoordt, en er sprake is van strijdigheid tussen deze richtlijn en ander Unierecht, hebben de bepalingen van deze richtlijn voorrang.

In gevallen waarin, rekening houdend met alle kenmerken ervan, vragen rijzen over de regelgevingsstatus van een stof of product, raadpleegt de bevoegde autoriteit of, in het geval van een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen, het Bureau andere relevante adviserende en regelgevende organen om tot een beslissing over de regelgevingsstatus van de stof of het product in kwestie te komen. Bij alle beslissingen over dergelijke vragen maakt de bevoegde autoriteit of het Bureau de standpunten van de geraadpleegde andere autoriteiten of organen openbaar. **[Am. 80]**

([40]) PB L 123 van 12.5.2016, blz. 1.
([41]) PB C 369 van 17.12.2011, blz. 14.

5. Deze richtlijn is niet van toepassing op:

a) geneesmiddelen die in de apotheek volgens medisch recept voor een bepaalde patiënt worden bereid, ("magistrale bereiding");

b) een geneesmiddel dat in de apotheek overeenkomstig een farmacopee wordt bereid en bestemd is voor rechtstreekse verstrekking aan de klanten van die apotheek ***of aan een andere apotheek die voornemens is het geneesmiddel rechtstreeks aan de patiënt te verstrekken*** ("officinale bereiding"); **[Am. 81]**

c) een geneesmiddel voor onderzoek zoals gedefinieerd in artikel 2, punt 5, van Verordening (EU) nr. 536/2014.

c bis) een geneesmiddel dat in naar behoren gemotiveerde gevallen vooraf is bereid door de farmaceutische dienst van een ziekenhuis ("ziekenhuisbereiding"), en door de farmaceutische dienst van dat ziekenhuis op medisch recept wordt verstrekt aan een of meer patiënten. **[Am. 82]**

6. De in lid 5, ~~punt a)~~***punten a) en b)***, bedoelde geneesmiddelen mogen in naar behoren gemotiveerde gevallen vooraf worden bereid door een apotheek die een ziekenhuis bedient, op basis van de geschatte medische recepten in dat ziekenhuis voor de zeven dagen die op de bereiding volgen ***of binnen een andere termijn wanneer de stabiliteit van het geneesmiddel dat rechtvaardigt***. **[Am. 83]**

7. De lidstaten nemen de nodige maatregelen voor de ontwikkeling van de productie en het gebruik van geneesmiddelen die zijn bereid uit stoffen van menselijke oorsprong afkomstig van vrijwillige, onbetaalde donaties ***in overeenstemming met Verordening (EU) 2024/1938.*** **[Am. 84]**

8. Deze richtlijn en alle verordeningen waarnaar in deze richtlijn wordt verwezen, laten de toepassing onverlet van de nationale wetgeving waarbij het gebruik van specifieke soorten stoffen van menselijke oorsprong of dierlijke cellen dan wel de verkoop, de verstrekking of het gebruik van geneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit deze dierlijke cellen of stoffen van menselijke oorsprong bestaan of daaruit zijn bereid, wordt verboden of beperkt om redenen die niet aan de orde worden gesteld in het bovengenoemde Unierecht. De lidstaten delen de desbetreffende nationale wetgeving aan de Commissie mee.

9. De bepalingen van deze richtlijn laten de bevoegdheden van de autoriteiten van de lidstaten onverlet, zowel ten aanzien van de vaststelling van de prijzen van de geneesmiddelen als ten aanzien van de opneming van de geneesmiddelen in het toepassingsgebied van de nationale ziekteverzekeringsstelsels op basis van gezondheids-, economische en sociale overwegingen.

10. Deze richtlijn laat de toepassing onverlet van nationale wetgeving die het volgende verbiedt of beperkt:

~~a) de verkoop, de aflevering of het gebruik van geneesmiddelen als anticonceptivum of abortivum;~~ **[Am. 85]**

b) het gebruik van een specifieke soorten stoffen van menselijke oorsprong of dierlijke cellen, om redenen die niet aan de orde worden gesteld in het bovengenoemde Unierecht;

c) de verkoop, de levering of het gebruik van geneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit deze dierlijke cellen of stoffen van menselijke oorsprong bestaan of daaruit zijn bereid, om redenen die niet aan de orde worden gesteld in het bovengenoemde Unierecht.

Artikel 2

Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die in het kader van een ziekenhuisvrijstelling zijn bereid

1. In afwijking van artikel 1, lid 1, is alleen dit artikel van toepassing op geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die ~~volgens een individueel medisch recept voor een op bestelling gemaakt product voor een bepaalde patiënt~~ overeenkomstig de eisen van lid 3 op niet-routinematige basis worden bereid en in dezelfde lidstaat in een ziekenhuis onder de exclusieve professionele verantwoordelijkheid van een beoefenaar van een medisch beroep ***en, voor zover relevant, van een ziekenhuisapotheker*** worden gebruikt***. Teneinde aan het criterium van "op niet-routinematige basis" te voldoen, wordt de vrijstelling alleen verleend wanneer het gaat om een individueel medisch recept voor een op bestelling gemaakt product dat aan de speciale behoefte van een bepaalde patiënt beantwoordt*** ("geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die in het kader van een ziekenhuisvrijstelling zijn bereid"). **[Am. 86]**

2. Voor de vervaardiging van een geneesmiddel voor geavanceerde therapie dat in het kader van een ziekenhuisvrijstelling is bereid, is een goedkeuring van de bevoegde autoriteit van de lidstaat vereist ("goedkeuring van ziekenhuisvrijstelling"). De lidstaten stellen het Bureau in kennis van dergelijke goedkeuringen en latere wijzigingen.

De aanvraag voor een goedkeuring van ziekenhuisvrijstelling wordt ingediend bij de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar het ziekenhuis is gevestigd. ***De aanvraag bevat gegevens over de kwaliteit, veiligheid en verwachte werkzaamheid van de geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die in het kader van de ziekenhuisvrijstelling worden bereid.*** **[Am. 87]**

3. De lidstaten zorgen ervoor dat geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die in het kader van een ziekenhuisvrijstelling zijn bereid, voldoen aan de ~~eisen die~~***goede praktijken bij bereiding in de apotheek die op ziekenhuisprocessen zijn afgestemd maar toch nog*** gelijkwaardig zijn aan de in de artikelen 5 en 15 van Verordening (EG) nr. 1394/2007 ***van het Europees Parlement en de Raad*** ([42]) bedoelde goede praktijken bij het vervaardigen en de traceerbaarheid van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, en aan eisen inzake geneesmiddelenbewaking die gelijkwaardig zijn aan die welke op het niveau van de Unie zijn vastgesteld overeenkomstig [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004]. ***Dit omvat inspecties ter plaatse, alsmede traceerbaarheids- en geneesmiddelenbewakingsplannen en de evaluatie van de door de aanvrager gegenereerde preklinische en klinische gegevens.*** **[Am. 88]**

4. De lidstaten zorgen ervoor dat de gegevens over het gebruik, de veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die in het kader van een ziekenhuisvrijstelling zijn bereid, ***alsook alle relevante gegevens van follow-ups van patiënten gedurende een voldoende lange periode na toediening van het geneesmiddel voor geavanceerde therapie,*** ten minste eenmaal per jaar door de houder van de goedkeuring van een ziekenhuisvrijstelling worden verzameld en aan de bevoegde autoriteit van de lidstaat worden gemeld***. De gegevens worden op een gestructureerde en gestandaardiseerde manier verzameld en gemeld zodat robuuste, betrouwbare en vergelijkbare resultaten en conclusies kunnen worden verkregen***. De bevoegde autoriteit van de lidstaat evalueert deze gegevens en controleert of de geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die in het kader van een ziekenhuisvrijstelling zijn bereid, voldoen aan de in lid 3 bedoelde eisen. ***De bevoegde autoriteiten zorgen er met het oog op passende rapportagemechanismen voor dat er wetenschappelijk en regelgevend advies wordt verstrekt aan non-profitorganisaties en academische instellingen.*** **[Am. 89]**

5. Indien de goedkeuring van een ziekenhuisvrijstelling wordt ingetrokken wegens zorgen betreffende de veiligheid of werkzaamheid, stelt de bevoegde autoriteit van de lidstaten, die de ziekenhuisvrijstelling heeft goedgekeurd, het Bureau en de bevoegde autoriteiten van de andere lidstaten daarvan in kennis.

6. De bevoegde autoriteit van de lidstaat verstrekt het Bureau jaarlijks de gegevens met betrekking tot het gebruik, de veiligheid en de werkzaamheid van een geneesmiddel voor geavanceerde therapie dat in het kader van de goedkeuring van een ziekenhuisvrijstelling is bereid. Er wordt door het Bureau in samenwerking met de bevoegde autoriteiten van de lidstaten en de Commissie een register voor die gegevens ***en voor informatie over de goedkeuring, opschorting of intrekking van ziekenhuisontheffingen*** opgezet en beheerd***, die door middel van updates regelmatig wordt geactualiseerd. Het register is openbaar toegankelijk, met uitzondering van persoonsgegevens en informatie van commercieel vertrouwelijke aard.*** **[Am. 90]**

7. De Commissie stelt uitvoeringshandelingen vast waarin het volgende wordt bepaald:

~~a) nadere gegevens over de aanvraag tot goedkeuring van een ziekenhuisvrijstelling als bedoeld in lid 1, tweede alinea, met inbegrip van de gegevens betreffende de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van de geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die in het kader van de ziekenhuisvrijstelling zijn bereid met het oog op de goedkeuring en de latere wijzigingen;~~ **[Am. 91]**

b) het formaat voor het verzamelen en rapporteren van de in lid 4 bedoelde gegevens;

c) de modaliteiten voor de uitwisseling van kennis tussen houders van goedkeuringen voor ziekenhuisvrijstellingen binnen dezelfde lidstaat of verschillende lidstaten;

c bis) de modaliteiten voor richtsnoeren voor academische instellingen en andere non-profitorganisaties via de vereisten van de clausule inzake ziekenhuisvrijstelling. **[Am. 92]**

~~d) de modaliteiten voor de bereiding en het gebruik in het kader van een ziekenhuisvrijstelling en op niet-routinematige basis van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.~~ **[Am. 93]**

Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 214, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

Uiterlijk op... [24 maanden na de inwerkingtreding van deze richtlijn] stelt de Commissie overeenkomstig artikel 215 gedelegeerde handelingen vast om deze richtlijn aan te vullen met:

a) nadere gegevens over de aanvraag tot goedkeuring van een ziekenhuisvrijstelling als bedoeld in lid 1, tweede alinea, met inbegrip van de gegevens betreffende de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van de geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die in het kader van de ziekenhuisvrijstelling zijn bereid met het oog op de goedkeuring en de latere wijzigingen;

b) de modaliteiten voor een geharmoniseerde invoering van de bereiding en het gebruik in het kader van een ziekenhuisvrijstelling en op niet-routinematige basis van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie. **[Am. 94]**

([42]) Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad van 13 november 2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 (PB L 324 van 10.12.2007, blz. 1).

8. Het Bureau dient op basis van de bijdragen van de lidstaten en de in lid 4 bedoelde gegevens bij de Commissie een verslag in over de ervaring die is opgedaan met de goedkeuring van ziekenhuisvrijstellingen. ***Dit verslag wordt openbaar gemaakt.*** Het eerste verslag wordt drie jaar na [PB: gelieve de datum in te voegen = 18 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] en vervolgens om de vijf jaar ingediend. **[Am. 95]**

8 bis. In afwijking van lid 1 mogen lidstaten in naar behoren gemotiveerde gevallen van medische behoeften en bij gebrek aan andere oplossingen voor een bepaalde patiënt de grensoverschrijdende uitwisseling toestaan van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die in het kader van een ziekenhuisvrijstelling zijn bereid. In de ontvangende lidstaat worden een tweede beoefenaar van een medisch beroep en een ziekenhuisapotheker aangewezen die de exclusieve professionele verantwoordelijkheid dragen voor het gebruik en de verzameling van follow-upgegevens voor het geneesmiddel voor geavanceerde therapie. Informatie over de grensoverschrijdende uitwisseling wordt door de bevoegde autoriteiten van beide lidstaten ingediend en wordt door de bevoegde autoriteit van de lidstaat waaruit het geneesmiddel voor geavanceerde therapie afkomstig is, opgenomen in het in lid 6 bedoelde openbare register. **[Am. 96]**

Artikel 3

Uitzonderingen onder bepaalde omstandigheden

1. Een lidstaat mag om in speciale behoeften te voorzien, geneesmiddelen die worden geleverd naar aanleiding van een bonafide bestelling op eigen initiatief, die volgens de specificaties van een officieel erkend gezondheidswerker worden bereid en die bestemd zijn voor gebruik door patiënten die onder zijn of haar rechtstreekse, persoonlijke verantwoordelijkheid vallen ***of die overeenkomstig de specificaties van een bevoegde autoriteit zijn bereid***, uitsluiten van het toepassingsgebied van deze richtlijn. In dat geval moedigen de lidstaten gezondheidswerkers en patiënten echter aan om gegevens over de veiligheid van het gebruik van dergelijke geneesmiddelen overeenkomstig artikel 97 aan de bevoegde autoriteit van de lidstaat te rapporteren***, en zetten zij daar kanalen voor op***. **[Am. 97]**

Voor overeenkomstig dit lid geleverde allergene geneesmiddelen kunnen de bevoegde autoriteiten van de lidstaat verzoeken om de relevante informatie overeenkomstig bijlage II in te dienen.

2. De lidstaten kunnen onverminderd artikel 30 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] tijdelijk toestemming verlenen voor het gebruik en de distributie van geneesmiddelen waarvoor geen vergunning voor het in de handel brengen is verleend om een vermeende of geconstateerde verspreiding van ziekteverwekkers, toxinen, chemische agentia of nucleaire straling die schade kunnen veroorzaken, tegen te gaan.

3. De lidstaten zorgen ervoor dat houders van een vergunning voor het in de handel brengen, fabrikanten en gezondheidswerkers worden ontheven van civiel- en administratiefrechtelijke verantwoordelijkheid voor de gevolgen van het gebruik van een geneesmiddel anders dan voor de toegelaten therapeutische indicaties of voor het gebruik van een geneesmiddel waarvoor geen vergunning voor het in de handel brengen is verleend, wanneer het gebruik ervan door een bevoegde autoriteit wordt aanbevolen of verlangd om de vermeende of geconstateerde verspreiding van ziekteverwekkers, toxinen, chemische agentia of nucleaire straling die schade kunnen veroorzaken, tegen te gaan. Deze bepalingen zijn van toepassing ongeacht de vraag of er al dan niet een nationale of gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen is verleend.

4. Het bepaalde in lid 3 is niet van invloed op de aansprakelijkheid voor producten met gebreken, zoals bepaald in [Richtlijn 85/374/EEG van de Raad ([43]) — PB gelieve de referentie te vervangen door het nieuwe instrument COM(2022) 495 zodra dit is vastgesteld].

Artikel 4

Definities

1. Voor de toepassing van deze richtlijn wordt verstaan onder:

1) "geneesmiddel": elke stof of combinatie van stoffen die aan ten minste één van de volgende voorwaarden voldoet:

   a) elke enkelvoudige of samengestelde substantie die wordt aangediend als hebbende therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij de mens, of

([43]) Richtlijn 85/374/EEG van de Raad van 25 juli 1985 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen der lidstaten inzake de aansprakelijkheid voor producten met gebreken (PB L 210 van 7.8.1985, blz. 29).

b) elke enkelvoudige of samengestelde substantie die bij de mens kan worden gebruikt of aan de mens kan worden toegediend om hetzij fysiologische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen, hetzij om een medische diagnose te stellen;

2) "stof": elke stof, ongeacht de oorsprong ervan, namelijk:

a) menselijke oorsprong, bv. weefsels en cellen, menselijk bloed, menselijke afscheidingsproducten en menselijke bloedproducten;

b) dierlijke oorsprong, bv. gehele dieren, organen en delen daarvan, dierlijke weefsels en cellen, dierlijke afscheidingsproducten, toxinen, dierlijk bloed en dierlijke bloedproducten;

c) plantaardige oorsprong, bv. planten, met inbegrip van algen, delen van planten, secreten en exsudaten van planten, extracten;

d) chemische oorsprong, elementen, in de natuur voorkomende chemische stoffen en chemische producten verkregen door chemische omzetting of synthese;

e) afkomstig van micro-organismen, bv. bacteriën, virussen en protozoën;

f) afkomstig van schimmels, met inbegrip van microschimmels (gisten);

3) "werkzame stof": een substantie die of een mengsel van substanties dat bestemd is om gebruikt te worden bij de vervaardiging van een geneesmiddel en die/dat bij gebruik bij de vervaardiging ervan een werkzaam bestanddeel van dat middel wordt, waarbij dat werkzame bestanddeel bestemd is om een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen om fysiologische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen, of bestemd is om een medische diagnose te stellen;

4) "grondstof": elke stof waaruit een werkzame stof wordt vervaardigd of geëxtraheerd;

5) "hulpstof": elk ander bestanddeel van een geneesmiddel dan de werkzame stof;

6) "functionele hulpstof": een hulpstof die bijdraagt tot de werking van een geneesmiddel of deze verbetert, of waarvan de werking die van de werkzame stof ondersteunt, maar die als zodanig geen therapeutische werking heeft;

7) "geneesmiddel voor geavanceerde therapie": een geneesmiddel voor geavanceerde therapie als gedefinieerd in artikel 2, lid 1, punt a), van Verordening (EG) nr. 1394/2007;

8) "allergeenproduct": alle geneesmiddelen die bestemd zijn om een specifieke, verworven wijziging in de immunologische reactie op een allergeen vast te stellen of teweeg te brengen;

9) "bevoegde autoriteiten": het Bureau en de bevoegde autoriteiten van de lidstaten;

10) "het Bureau": het Europees Geneesmiddelenbureau;

11) "niet-klinisch": onderzoeken of tests in verband met het onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van een geneesmiddel, die in vitro***, ex vivo***, in silico of in chemico worden uitgevoerd, of niet bij mensen uitgevoerde in-vivotests. Dergelijke tests kunnen eenvoudige en complexe analyses op basis van menselijke cellen betreffen, evenals microfysiologische systemen waaronder orgaan-op-chip (organ on a chip), computermodellen ***en andere in-silicomethoden***, andere testmethoden gebaseerd op niet-menselijke en menselijke biologie, ***met inbegrip van "aquatic egg"-modellen en ongewervelde soorten,*** en dierproeven; **[Am. 98]**

12) "referentiegeneesmiddel": een geneesmiddel waarvoor op grond van artikel 5 en overeenkomstig artikel 6 in de Unie een vergunning wordt of werd verleend;

13) "generiek geneesmiddel": een geneesmiddel met dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling wat betreft werkzame stoffen en dezelfde farmaceutische vorm als het referentiegeneesmiddel;

14) "biologisch geneesmiddel": een geneesmiddel waarvan de werkzame stof wordt geproduceerd door of geëxtraheerd uit een biologische bron en waarvoor een combinatie van fysisch, chemisch, en biologisch onderzoek alsook de bijbehorende controlestrategie nodig kan zijn vanwege de complexiteit, de karakterisering en de bepaling van de kwaliteit van een dergelijk geneesmiddel;

15) "verklaring van toegang": een authentiek document, ondertekend door de eigenaar van de gegevens of zijn of haar vertegenwoordiger, waarin wordt verklaard dat die gegevens door een bevoegde autoriteit of de Commissie voor de toepassing van deze richtlijn mogen worden gebruikt ten gunste van derden;

16) "vastedosiscombinatiegeneesmiddel": een geneesmiddel dat bestaat uit een combinatie van werkzame stoffen en bestemd is om als één farmaceutische vorm in de handel te worden gebracht;

17) "verpakking met meerdere geneesmiddelen": een verpakking die meer dan één geneesmiddel onder één enkele verzonnen naam bevat en die bestemd is om bij een medische behandeling te worden gebruikt waarbij de geneesmiddelen in de verpakking voor de medische behandelingen gelijktijdig of opeenvolgend worden toegediend;

18) "radiofarmaceuticum": een geneesmiddel dat, wanneer het gebruiksklaar is, een of meer radionucliden (radioactieve isotopen) bevat, die daarin voor medische doeleinden is/zijn geïncorporeerd;

19) "radionuclidegenerator": een systeem dat een gebonden ouderradionuclide bevat waaruit een dochterradionuclide ontstaat, die door elutie of door een andere methode wordt verkregen en die in een radiofarmaceuticum wordt gebruikt;

20) "kit": een preparaat dat moet worden gereconstrueerd of gecombineerd met radionucliden in het uiteindelijke radiofarmaceuticum, doorgaans voorafgaand aan de toediening ervan;

21) "radionuclide-uitgangsstof": alle andere radionucliden voor het radioactief labelen van een andere stof, voorafgaand aan de toediening ervan;

22) "antimicrobiële stof": een geneesmiddel met een rechtstreekse werking op micro-organismen, die wordt gebruikt voor de behandeling of preventie van infecties of infectieziekten, met inbegrip van antibiotica, antivirale***, antischimmel- en antiprotozoaire middelen*** ~~en antischimmelmiddelen~~; **[Am. 99]**

23) "integrale combinatie van een geneesmiddel met een medisch hulpmiddel": een combinatie van een geneesmiddel met een medisch hulpmiddel, zoals omschreven in Verordening (EU) 2017/745, en wanneer:

   a) deze twee een integraal product vormen en wanneer de werking van het geneesmiddel de hoofdfunctie is en niet ondersteunend is bij die van het medische hulpmiddel, of

   b) het geneesmiddel bestemd is om via het medisch hulpmiddel te worden toegediend en de twee zodanig in de handel worden gebracht dat zij één enkel integraal product vormen, dat uitsluitend bestemd is voor gebruik in die combinatie en wanneer het medisch hulpmiddel niet kan worden hergebruikt;

24) "gecombineerd geneesmiddel voor geavanceerde therapie": een product als gedefinieerd in artikel 2 van Verordening (EG) nr. 1394/2007, met inbegrip van gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die een geneesmiddel voor gentherapie bevatten;

25) "geneesmiddel uitsluitend voor gebruik met een medisch hulpmiddel": een geneesmiddel dat in een verpakking met een medisch hulpmiddel wordt aangeboden of dat met een specifiek medisch hulpmiddel moet worden gebruikt, zoals bedoeld in Verordening (EU) 2017/745, en waarnaar in de samenvatting van de productkenmerken wordt verwezen;

26) "combinatie van een geneesmiddel met een ander product dan een medisch hulpmiddel": een combinatie van een geneesmiddel met een ander product dan een medisch hulpmiddel (zoals omschreven in Verordening (EU) 2017/745) ***en Verordening (EU) 2017/746 van het Europees Parlement en de Raad*** [44] en waarbij beide bestemd zijn voor gebruik in die combinatie overeenkomstig de samenvatting van de productkenmerken; **[Am. 100]**

27) "immunologisch geneesmiddel":

   a) een vaccin of een allergeenproduct, of

   b) een geneesmiddel dat bestaat uit toxinen of serums en dat wordt gebruikt om passieve immuniteit te verkrijgen of om vast te stellen hoe de immuunstatus is;

28) "vaccin": een geneesmiddel dat bedoeld is om een immuunrespons op te roepen voor de preventie — met inbegrip van postexpostieprofylaxe — en de behandeling van door een infectieus agens veroorzaakte ziekten;

29) "geneesmiddel voor gentherapie": een geneesmiddel~~, met uitzondering van vaccins tegen infectieziekten, dat geheel of gedeeltelijk bestaat uit:~~ ***van type 1 of type 2;***

   ~~a) een stof of een combinatie van stoffen bestemd om het gastheergenoom op sequentiespecifieke wijze te wijzigen, of die geheel of gedeeltelijk bestaan uit cellen die dergelijke wijzigingen hebben ondergaan, of~~

   ~~b) een recombinant of synthetisch nucleïnezuur dat bij mensen wordt gebruikt of aan mensen wordt toegediend met het oog op het reguleren, vervangen of toevoegen van een genetische sequentie en waarvan het effect wordt overgebracht door transcriptie of vertaling van het overgedragen genetische materiaal, of dat geheel of gedeeltelijk bestaat uit cellen die deze wijzigingen hebben ondergaan;~~ **[Am. 101]**

([44]) ***Verordening (EU) 2017/746 van het Europees Parlement en de Raad van 5 april 2017 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek en tot intrekking van Richtlijn 98/79/EG en Besluit 2010/227/EU van de Commissie (PB L 117 van 5.5.2017, blz. 176).***

29 bis) "geneesmiddel voor gentherapie van type 1": een geneesmiddel dat geheel of gedeeltelijk bestaat uit een stof of een combinatie van stoffen die het gastheergenoom op sequentiespecifieke wijze wijzigt, of dat geheel of gedeeltelijk bestaat uit cellen die dergelijke wijzigingen hebben ondergaan; **[Am. 102]**

29 ter) "geneesmiddel voor gentherapie van type 2": een geneesmiddel, met uitzondering van een vaccin tegen infectieziekten, dat geheel of gedeeltelijk bestaat uit een recombinant of synthetisch nucleïnezuur dat bij mensen wordt gebruikt of aan mensen wordt toegediend met het oog op het reguleren, vervangen of toevoegen van een genetische sequentie en waarvan het effect wordt overgebracht door transcriptie of vertaling van het overgedragen genetische materiaal, of dat geheel of gedeeltelijk bestaat uit cellen die deze wijzigingen hebben ondergaan; **[Am. 103]**

30) "geneesmiddel voor somatische celtherapie": een biologisch geneesmiddel met de volgende eigenschappen:

a) het geneesmiddel bestaat geheel of gedeeltelijk uit cellen of weefsels die wezenlijk gemanipuleerd zijn, waarbij hun voor het beoogde klinische gebruik relevante biologische eigenschappen, fysiologische functies of structurele eigenschappen zijn gewijzigd, dan wel uit cellen of weefsels die niet bestemd zijn om bij de ontvanger voor dezelfde essentiële functie(s) te worden gebruikt als die waarvoor zij bij de donor dienden;

b) het geneesmiddel wordt aangediend als hebbende eigenschappen om een ziekte te behandelen, te voorkomen of te diagnosticeren door het farmacologische, immunologische of metabolische effect van deze cellen of weefsels, of wordt daarvoor bij de mens gebruikt dan wel aan de mens toegediend.

Voor de toepassing van punt a) worden in het bijzonder de in bijlage I bij Verordening (EG) nr. 1394/2007 genoemde manipulaties niet als wezenlijke manipulaties beschouwd;

30 bis) "platformtechnologie": een technologie of verzameling van technologieën die uitgebreid, goed getypeerd en reproduceerbaar is en die wordt gebruikt ter ondersteuning van de ontwikkeling, het vervaardigingsproces, de kwaliteitscontrole of het testen van geneesmiddelen of bestanddelen daarvan, die gebaseerd is op eerdere kennis en die volgens dezelfde onderliggende wetenschappelijke beginselen is vastgesteld; **[Am. 104]**

30 ter) "basisdossier platformtechnologie": een door de eigenaar van de platformtechnologie opgesteld document dat gegevens bevat over een platformtechnologie waarvoor een redelijke wetenschappelijke zekerheid bestaat dat de onderliggende wetenschappelijke beginselen voor de vaststelling van de platformtechnologie hetzelfde blijven voor alle geneesmiddelen en dat die altijd van toepassing zijn, ongeacht de componenten die voor een geneesmiddel aan het platform worden toegevoegd; **[Am. 105]**

31) "van SoHO-afgeleid geneesmiddel anders dan geneesmiddelen voor geavanceerde therapie": een geneesmiddel dat geheel of gedeeltelijk bestaat uit of is afgeleid van een stof van menselijke oorsprong, zoals omschreven in Verordening [SoHO-verordening], anders dan weefsels en cellen en dat een gestandaardiseerde consistentie heeft en wordt bereid door:

a) een methode waarbij gebruik wordt gemaakt van een industrieel proces dat onder andere het poolen van donaties inhoudt, ***voor doeleinden die verder gaan dan de verwerking van stoffen van menselijke oorsprong voor concentraten of inactivering van ziekteverwekkers, of***~~of~~ **[Am. 106]**

b) een proces waarbij een werkzaam bestanddeel afkomstig van de stof van menselijke oorsprong wordt geëxtraheerd of waarbij de stof van menselijke oorsprong wordt omgezet door de inherente eigenschappen ervan te wijzigen;

32) "risicomanagementplan": nauwkeurige beschrijving van het risicomanagementsysteem;

33) "milieurisicobeoordeling": de beoordeling van de risico's voor het milieu of de risico's voor de volksgezondheid die voortvloeien uit het vrijkomen van het geneesmiddel in het milieu als gevolg van ***de vervaardiging,*** het gebruik en de verwijdering van het geneesmiddel en het vaststellen van maatregelen om deze risico's te voorkomen, te beperken en te matigen. Bij de milieurisicobeoordeling van een geneesmiddel met antimicrobiële werking wordt ook het risico op selectie in het milieu van resistente micro-organismen als gevolg van de vervaardiging, het gebruik en het verwijderen van dat geneesmiddel beoordeeld; **[Am. 107]**

34) "resistentie tegen antimicrobiële stoffen": het vermogen van een micro-organisme om te overleven of te groeien in aanwezigheid van een concentratie van een antimicrobiële stof, die doorgaans voldoende is ***of eerder voldoende was*** om de groei van dat micro-organisme te remmen of het te doden; **[Am. 108]**

35) "risico's verbonden aan het gebruik van het geneesmiddel": alle risico's:

a) die verbonden zijn aan de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van het geneesmiddel voor de gezondheid van de patiënt of de volksgezondheid;

b) op ongewenste effecten op het milieu als gevolg van het geneesmiddel;

c) op ongewenste effecten op de volksgezondheid als gevolg van het vrijkomen van het geneesmiddel in het milieu, met inbegrip van resistentie tegen antimicrobiële stoffen;

36) “basisdossier werkzame stof”: een document dat een gedetailleerde beschrijving bevat van het vervaardigingsproces, de kwaliteitscontrole tijdens de vervaardiging en van de procesvalidatie en dat door de fabrikant van de werkzame stof in een afzonderlijk document is opgesteld;

37) “plan voor pediatrisch onderzoek”: een onderzoeks- en ontwikkelingsprogramma gericht op het verkrijgen van de gegevens die nodig zijn voor het vaststellen van de voorwaarden waaronder voor een geneesmiddel voor behandeling van de pediatrische populatie een vergunning kan worden verleend;

38) “pediatrische populatie”: de bevolkingsgroep in de leeftijd vanaf de geboorte tot 18 jaar;

39) “medisch recept”: elk recept voor geneesmiddelen dat door een daartoe bevoegde beoefenaar is afgegeven;

40) “misbruik van geneesmiddelen”: een aanhoudend of incidenteel opzettelijk overmatig gebruik van geneesmiddelen dat gepaard gaat met schadelijke lichamelijke of psychische effecten;

41) “baten-risicobalans”: een afweging van de positieve therapeutische werking van het geneesmiddel in verhouding tot de risico’s bedoeld in punt 35, a);

42) “vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen”: de persoon, gewoonlijk plaatselijk vertegenwoordiger genoemd, die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen is aangewezen om hem of haar in de desbetreffende lidstaat te vertegenwoordigen;

43) “bijsluiter”: de informatie ten behoeve van de gebruiker, die het geneesmiddel vergezelt;

44) “buitenverpakking”: de verpakking waarin de primaire verpakking wordt geplaatst;

45) “primaire verpakking”: de recipiënt of enige andere verpakkingsvorm die rechtstreeks met het geneesmiddel in aanraking komt;

46) “etikettering”: informatie op de primaire verpakking of de buitenverpakking;

47) “naam van het geneesmiddel”: de naam, die een fantasienaam kan zijn, die geen verwarring doet ontstaan met de algemene benaming, dan wel een algemene of wetenschappelijke benaming vergezeld van een merk of van de naam van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen;

48) “algemene benaming”: de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming voor een werkzame stof;

49) “concentratie van het geneesmiddel”: het gehalte aan werkzame stoffen in een geneesmiddel dat per doseringseenheid kwantitatief wordt uitgedrukt in volume- of gewichtseenheden, naargelang van de doseringsvorm;

50) “vervalst geneesmiddel”: een geneesmiddel met een valse voorstelling van:

a) de identiteit ervan, met inbegrip van de verpakking, etikettering, naam of samenstelling van dat geneesmiddel wat betreft alle bestanddelen, met inbegrip van de hulpstoffen, en de concentratie van die bestanddelen;

b) de oorsprong ervan, waaronder de fabrikant, het land van vervaardiging, het land van oorsprong of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, of

c) de geschiedenis ervan, waaronder de dossiers en documenten met betrekking tot de gebruikte distributiekanalen;

Deze definitie heeft geen betrekking op onbedoelde kwaliteitsgebreken en laat schendingen van intellectuele-eigendomsrechten onverlet.

51) “noodsituatie op het gebied van de volksgezondheid”: een noodsituatie op het gebied van de volksgezondheid die op het niveau van de Unie krachtens artikel 23, lid 1, van Verordening (EU) 2022/2371 van het Europees Parlement en de Raad ([45]) door de Commissie is erkend;

52) “entiteit die geen economische activiteit uitoefent”: elke natuurlijke of rechtspersoon die geen economische activiteit uitoefent en die:

a) geen onderneming is noch onder zeggenschap staat van een onderneming, en,

b) die geen overeenkomsten heeft gesloten met een onderneming betreffende sponsoring of deelname aan de ontwikkeling van geneesmiddelen;

53) “kleine, middelgrote en micro-ondernemingen”: kleine, middelgrote en micro-ondernemingen als omschreven in artikel 2 van Aanbeveling 2003/361/EG van de Commissie ([46]);

([45]) Verordening (EU) 2022/2371 van het Europees Parlement en de Raad van 23 november 2022 inzake ernstige grensoverschrijdende gezondheidsbedreigingen en tot intrekking van Besluit nr. 1082/2013/EU (PB L 314 van 6.12.2022, blz. 26).

([46]) Aanbeveling van de Commissie van 6 mei 2003 betreffende de definitie van kleine, middelgrote en micro-ondernemingen (PB L 124 van 20.5.2003, blz. 36).

54) “wijziging” of “wijziging van de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen”: elke wijziging van:

a) de inhoud van de gegevens en documenten als bedoeld in artikel 6, lid 2, de artikelen 9 tot en met 14, artikel 62, bijlage I en bijlage II bij deze richtlijn en artikel 6 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004], of

b) de voorwaarden van het besluit tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel, met inbegrip van de samenvatting van de productkenmerken en eventuele voorwaarden, verplichtingen of beperkingen die van invloed zijn op de vergunning voor het in de handel brengen, of wijzigingen in de etikettering of de bijsluiter die verband houden met de wijzigingen in de samenvatting van de productkenmerken;

55) “veiligheidsonderzoek na verlening van een vergunning”: een onderzoek dat in verband met een geneesmiddel waarvoor een vergunning is verleend, wordt uitgevoerd om een gevaar voor de veiligheid vast te stellen, te typeren of te kwantificeren, het veiligheidsprofiel van het geneesmiddel te bevestigen of de doeltreffendheid van risicomanagementmaatregelen te meten;

56) “geneesmiddelenbewakingssysteem”: een systeem dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de lidstaten gebruiken om de in hoofdstuk IX vermelde taken en verantwoordelijkheden te vervullen en dat is ontworpen om de veiligheid van geneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend, te monitoren en eventuele wijzigingen in de baten-risicobalans ervan vast te stellen;

57) “basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem”: een gedetailleerde beschrijving van het geneesmiddelenbewakingssysteem dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen gebruikt voor een of meer geneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend;

58) “risicomanagementsysteem”: een reeks geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden en -interventies om de risico’s van een geneesmiddel vast te stellen, te typeren, te vermijden of te minimaliseren, met inbegrip van de beoordeling van de doeltreffendheid van deze werkzaamheden en interventies;

59) “bijwerking”: een reactie op een geneesmiddel die schadelijk en onbedoeld is;

60) “ernstige bijwerking”: een bijwerking die tot de dood leidt, levensgevaar oplevert, waarvoor opname in een ziekenhuis of verlenging van een verblijf in een ziekenhuis is vereist, die blijvende of aanzienlijke invaliditeit of onvermogen veroorzaakt of bestaat uit een aangeboren of geboorteafwijking;

61) “onverwachte bijwerking”: een bijwerking waarvan de aard, de ernst of het gevolg niet verenigbaar is met de samenvatting van de productkenmerken;

62) “homeopathisch geneesmiddel”: een geneesmiddel dat volgens een in de Europese Farmacopee of, bij ontstentenis daarvan, in de in de lidstaten officieel in gebruik zijnde farmacopees beschreven homeopathisch productieproces uit homeopathische grondstoffen, wordt verkregen; [**Am. 109 - *niet van toepassing op de Nederlandse versie***]

63) “traditioneel kruidengeneesmiddel”: een kruidengeneesmiddel dat aan de voorwaarden van artikel 134, lid 1, voldoet;

64) “kruidengeneesmiddel”: een geneesmiddel dat als werkzame bestanddelen uitsluitend een of meer kruidensubstanties, een of meer kruidenpreparaten of een combinatie van een of meer kruidensubstanties en een of meer kruidenpreparaten bevat;

65) “kruidensubstanties”: alle voornamelijk hele, gebroken of gesneden planten, delen van planten, algen, schimmels en korstmossen, meestal in verse of gedroogde vorm; bepaalde exsudaten die niet aan een specifieke behandeling zijn onderworpen, worden ook als kruidensubstantie beschouwd. Kruidensubstanties worden nauwkeurig op basis van het gebruikte deel van de plant en de botanische naam en volgens het binominale systeem (geslacht, soort, variëteit en auteur) gedefinieerd;

66) “kruidenpreparaten”: preparaten die worden verkregen door kruidensubstanties te onderwerpen aan behandelingen zoals extractie, distillatie, expressie, fractionering, zuivering, concentratie of fermentatie, met inbegrip van vermalen of poedervormige kruidensubstanties, tincturen, extracten, etherische oliën, geperste sappen en bewerkte exsudaten;

67) “een overeenkomstig traditioneel kruidengeneesmiddel”: een traditioneel kruidengeneesmiddel met dezelfde werkzame stoffen, ongeacht de gebruikte hulpstoffen, een identiek of soortgelijk beoogd effect, een gelijkwaardige concentratie en dosering en een identieke of soortgelijke toedieningsweg als het traditionele kruidengeneesmiddel waarvoor de aanvraag wordt ingediend;

68) “groothandel in geneesmiddelen”: alle activiteiten die erin bestaan geneesmiddelen aan te schaffen, te houden, te leveren of uit te voeren, al dan niet met winstoogmerk, met uitzondering van het leveren van geneesmiddelen aan het publiek. Deze activiteiten worden verricht met fabrikanten of hun depothouders, met importeurs, met andere groothandelaren of met apothekers en personen die in de betrokken lidstaat gemachtigd of gerechtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek te leveren;

69) "bemiddeling in geneesmiddelen": alle activiteiten in verband met de verkoop of aankoop van geneesmiddelen, uitgezonderd groothandel, waarbij geen sprake is van fysieke omgang met de geneesmiddelen en die bestaan in het onafhankelijk namens een andere natuurlijke of rechtspersoon onderhandelen;

70) "verplichting inzake openbare dienstverlening": permanent een assortiment geneesmiddelen garanderen, waarmee in de behoeften van een bepaald geografisch gebied kan worden voorzien en om in dit gehele gebied de gevraagde bestellingen op zeer korte termijn af te leveren. [**Am. 110 - *niet van toepassing op de Nederlandse versie***]

2. De Commissie is bevoegd om overeenkomstig artikel 215 gedelegeerde handelingen vast te stellen om de definities in lid 1, punten 2 tot en met 6, 8, 14 ~~en,~~ 16 tot en met ~~31~~***28 en 30***, in het licht van de technische en wetenschappelijke vooruitgang te wijzigen waarbij rekening wordt gehouden met de definities die op Unie- en internationaal niveau zijn overeengekomen zonder het toepassingsgebied van de definities uit te breiden. **[Am. 111]**

Hoofdstuk II

Eisen voor aanvragen voor nationale en gecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen

Afdeling 1

Algemene bepalingen

Artikel 5

Vergunningen voor het in de handel brengen

1. Een geneesmiddel wordt in een lidstaat slechts in de handel gebracht wanneer door de bevoegde autoriteit van die lidstaat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend overeenkomstig hoofdstuk III ("nationale vergunning voor het in de handel brengen") of wanneer er een vergunning voor het in de handel brengen is verleend overeenkomstig [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] ("gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen").

2. Wanneer overeenkomstig lid 1 een oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen is verleend, wordt voor alle ontwikkelingen in verband met het geneesmiddel waarvoor de vergunning is afgegeven, zoals aanvullende therapeutische indicaties, concentraties, farmaceutische vormen, toedieningswegen, aanbiedingsvormen en eventuele wijzigingen van de vergunning voor het in de handel brengen, ook een vergunning overeenkomstig lid 1 verleend of in de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen opgenomen. Al die vergunningen voor het in de handel brengen worden geacht deel uit te maken van dezelfde algemene vergunning voor het in de handel brengen, met name met het oog op de aanvragen van vergunningen voor het in de handel brengen krachtens artikelen 9 tot en met 12, ook wat betreft het verstrijken van de wettelijke gegevensbeschermingsperiode voor aanvragen waarbij een referentiegeneesmiddel wordt gebruikt.

Artikel 6

Algemene eisen voor aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen

1. Om een vergunning voor het in de handel brengen te verkrijgen, wordt een elektronische aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in een gemeenschappelijk formaat ingediend bij de betrokken bevoegde autoriteit. Het Bureau stelt na overleg met de lidstaten een dergelijk formaat ter beschikking.

2. De aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen bevat de in bijlage I vermelde gegevens en documenten die overeenkomstig bijlage II zijn ingediend.

2 bis. Een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel kan worden verleend op basis van een basisdossier werkzame stof, een aanvullend basiskwaliteitsdossier of een basisdossier platformtechnologie wanneer er een dergelijk dossier is en daarnaar wordt verwezen in de aanvraag. **[Am. 112]**

3. De documenten en informatie betreffende de resultaten van de farmaceutische en niet-klinische tests en de klinische studies als bedoeld in bijlage I gaan vergezeld van gedetailleerde samenvattingen overeenkomstig artikel 7 en van ondersteunende ruwe gegevens.

4. Het in bijlage I bedoelde risicomanagementsysteem staat in redelijke verhouding tot de vastgestelde en potentiële risico's van het geneesmiddel ***voor de menselijke gezondheid of het milieu*** en de behoefte aan veiligheidsgegevens na de verlening van een vergunning. **[Am. 113]**

5. De aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel waarvoor op het tijdstip van inwerkingtreding van deze richtlijn geen vergunning in de Unie was verleend, en voor nieuwe therapeutische indicaties, met inbegrip van pediatrische indicaties, en voor nieuwe farmaceutische vormen, concentraties en toedieningswegen van geneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend en die worden beschermd door een aanvullend beschermingscertificaat krachtens [Verordening (EG) nr. 469/2009 — PB: gelieve verwijzing te vervangen door een nieuw instrument wanneer dit is vastgesteld] of door een voor de verlening van het aanvullende beschermingscertificaat in aanmerking komend octrooi, bevat een van de volgende elementen:

a) de resultaten van alle onderzoeken die zijn uitgevoerd en de details van alle informatie die is verzameld overeenkomstig een goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek;

b) een besluit van het Bureau tot verlening van een productspecifieke vrijstelling overeenkomstig artikel 75, lid 1, van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004];

c) een besluit van het Bureau tot verlening van een vrijstelling voor een categorie overeenkomstig artikel 75, lid 2, van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004];

d) een besluit van het Bureau tot verlening van een opschorting overeenkomstig artikel 81 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004];

e) een overeenkomstig artikel 83 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] en in overleg met de Commissie genomen besluit van het Bureau om in noodsituaties op gezondheidsgebied tijdelijk af te wijken van de in punt a) tot en met d) bedoelde bepalingen.

De overeenkomstig de punten a) tot en met d) ingediende documenten moeten cumulatief alle subgroepen van de pediatrische populatie bestrijken.

Bij gebrek aan een goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek in overeenstemming met de eerste alinea, punt a), of wanneer in dit verband geen vergelijkend onderzoek is uitgevoerd, wordt een motivering ingediend en voor zover relevant wordt ook bewijs uit langetermijnonderzoeken na het in de handel brengen verkregen. **[Am. 114]**

6. De bepalingen van lid 5 zijn niet van toepassing op geneesmiddelen waarvoor krachtens de artikelen 9, 11, 13 en 125 tot en met 141 een vergunning is verleend, noch op geneesmiddelen waarvoor krachtens de artikelen 10 en 12 een vergunning is verleend en die niet door een aanvullend beschermingscertificaat uit hoofde van [Verordening (EG) nr. 469/2009 — PB gelieve verwijzing te vervangen door een nieuw instrument wanneer dit is vastgesteld] noch door een voor de verlening van het aanvullende beschermingscertificaat in aanmerking komend octrooi worden beschermd.

7. De aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen toont aan dat het beginsel van vervanging, vermindering en verfijning van dierproeven voor wetenschappelijke doeleinden met betrekking tot dierproeven die ter ondersteuning van de aanvraag worden uitgevoerd, is toegepast overeenkomstig Richtlijn 2010/63/EU.

Indien er wetenschappelijk verantwoorde testmethoden zonder dierproeven beschikbaar zijn, voert de aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen geen dierproeven uit. ***Indien er geen wetenschappelijk verantwoorde testmethoden zonder dierproeven beschikbaar zijn, zorgen aanvragers die testmethoden met dierproeven gebruiken ervoor dat het beginsel van vervanging, vermindering en verfijning van dierproeven voor wetenschappelijke doeleinden met betrekking tot dierproeven die ter ondersteuning van de aanvraag worden uitgevoerd, is toegepast overeenkomstig Richtlijn 2010/63/EU.*** **[Am. 115]**

Artikel 7

Controle door deskundigen

1. De aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen zorgt ervoor dat de in artikel 6, lid 3, bedoelde gedetailleerde samenvattingen zijn opgesteld en door deskundigen met de vereiste technische of beroepskwalificaties zijn ondertekend voordat zij bij de bevoegde autoriteiten worden ingediend. De technische of beroepskwalificaties van de deskundigen worden in een kort curriculum vitae vermeld.

2. De in lid 1 bedoelde deskundigen rechtvaardigen eventuele verwijzingen naar wetenschappelijke literatuur krachtens artikel 13 overeenkomstig de voorwaarden van bijlage II.

Artikel 8

Buiten de Unie vervaardigde geneesmiddelen

De lidstaten treffen de nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat:

a) de bevoegde autoriteiten van de lidstaten controleren of de fabrikanten en de importeurs van geneesmiddelen uit derde landen in staat zijn het geneesmiddel met inachtneming van de krachtens bijlage I verstrekte gegevens te vervaardigen, of controles uit te voeren volgens de overeenkomstig bijlage I in de gegevens bij de aanvraag beschreven methoden;

b) de bevoegde autoriteiten van de lidstaten de fabrikanten en de importeurs van geneesmiddelen uit derde landen in gerechtvaardigde gevallen kunnen toestaan om bepaalde fasen van de vervaardiging of sommige van de in punt a) bedoelde controles door derden uit te laten voeren; in die gevallen strekt de controle door de bevoegde autoriteiten van de lidstaten zich eveneens tot het aangewezen bedrijf uit.

Afdeling 2

Specifieke eisen voor verkorte aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen

Artikel 9

Aanvragen betreffende generieke geneesmiddelen

1. Indien de equivalentie van het generieke geneesmiddel aan het referentiegeneesmiddel wordt aangetoond, is de aanvrager van een vergunning voor het in de handel brengen van een generiek geneesmiddel, in afwijking van artikel 6, lid 2, niet verplicht de bevoegde autoriteiten de resultaten van niet-klinische tests en klinische studies te verstrekken.

2. Om de in lid 1 bedoelde equivalentie aan te tonen, dient de aanvrager onderzoeken naar de equivalentie in bij de bevoegde autoriteiten of motiveert hij of zij waarom dergelijk onderzoek niet is uitgevoerd, en toont hij of zij aan dat het generieke geneesmiddel voldoet aan de relevante criteria die in de passende gedetailleerde richtsnoeren zijn vastgesteld.

3. Lid 1 is ook van toepassing indien in de lidstaat waar de aanvraag voor het generieke geneesmiddel is ingediend, geen vergunning voor het referentiegeneesmiddel is verleend. In dat geval vermeldt de aanvrager op het aanvraagformulier de naam van de lidstaat waar de vergunning voor het referentiegeneesmiddel wordt of werd verleend. Op verzoek van de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de aanvraag is ingediend, zendt de bevoegde autoriteit van de andere lidstaat binnen één maand een bevestiging toe dat er voor het referentiegeneesmiddel een vergunning wordt of werd verleend, samen met de volledige samenstelling van het referentiegeneesmiddel en, indien noodzakelijk, andere relevante documenten.

De verschillende orale farmaceutische vormen met directe afgifte worden als één farmaceutische vorm beschouwd.

4. De verschillende zouten, esters, ethers, isomeren, mengsels van isomeren, complexen en derivaten van een werkzame stof worden beschouwd als dezelfde werkzame stof, tenzij de eigenschappen daarvan wat betreft veiligheid of werkzaamheid aanzienlijk afwijken. De aanvrager dient in die gevallen aanvullende informatie in om aan te tonen dat de verschillende zouten, esters, ethers, isomeren, mengsels van isomeren, complexen of derivaten van een werkzame stof wat betreft die eigenschappen niet aanzienlijk van elkaar verschillen.

5. Wanneer er sprake is van een aanzienlijk verschil wat betreft de in lid 4 bedoelde eigenschappen, verstrekt de aanvrager in een aanvraag krachtens artikel 10 aanvullende informatie om de veiligheid en werkzaamheid van de verschillende zouten, esters, ethers, isomeren, mengsels van isomeren, complexen of derivaten van de werkzame stof waarvoor een vergunning is verleend, van het referentiegeneesmiddel aan te tonen.

Artikel 10

Aanvragen betreffende hybride geneesmiddelen

In gevallen waarin het geneesmiddel niet onder de definitie van een generiek geneesmiddel valt of het ten opzichte van het referentiegeneesmiddel anders is wat betreft de concentratie, farmaceutische vorm, toedieningsweg of therapeutische indicaties, worden de resultaten van de passende niet-klinische tests of klinische studies aan de bevoegde autoriteiten verstrekt voor zover dat nodig is om een wetenschappelijke brug te slaan naar de gegevens waarop de vergunning voor het in de handel brengen van het referentiegeneesmiddel is gebaseerd, en het veiligheids- en werkzaamheidsprofiel van het hybride geneesmiddel aan te tonen. ***Het Bureau stelt richtsnoeren vast voor passende tests en klinische studies voor het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen van hybride geneesmiddelen.*** **[Am. 116]**

Artikel 11

Aanvragen betreffende biosimilars

Voor een biologisch geneesmiddel dat gelijkwaardig is aan een biologisch referentiegeneesmiddel ("biosimilar"), worden de resultaten van passende vergelijkbaarheidstests en -onderzoeken aan de bevoegde autoriteiten verstrekt. Deze aanvullende gegevens moeten qua aard en aantal voldoen aan de relevante criteria, vermeld in bijlage II en in de uitvoerige richtsnoeren die daarop betrekking hebben. De resultaten van andere tests en onderzoeken in het dossier van het referentiegeneesmiddel worden niet overgelegd.

Artikel 12

Aanvragen betreffende hybride biologische geneesmiddelen

In gevallen waarin de biosimilar ten opzichte van het biologische referentiegeneesmiddel ("hybride biologisch geneesmiddel") anders is wat betreft de concentratie, farmaceutische vorm, toedieningsweg of therapeutische indicaties, worden de resultaten van de passende niet-klinische tests of klinische studies aan de bevoegde autoriteiten verstrekt voor zover dat nodig is om een wetenschappelijke brug te slaan naar de gegevens waarop de vergunning voor het in de handel brengen van het referentiegeneesmiddel is gebaseerd, en het veiligheids- en werkzaamheidsprofiel van de biosimilar aan te tonen. ***Het Bureau stelt richtsnoeren vast voor passende tests en klinische studies voor het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen van hybride biologische geneesmiddelen.*** **[Am. 117]**

Artikel 13

Aanvragen op basis van bibliografische gegevens

In gevallen waarin voor de werkzame stof van het betrokken geneesmiddel geen vergunning wordt of werd verleend voor een referentiegeneesmiddel, hoeft de aanvrager in afwijking van artikel 6, lid 2, geen resultaten van niet-klinische tests of klinische studies te verstrekken indien hij of zij kan aantonen dat de werkzame stoffen van het geneesmiddel al tenminste tien jaar in de Unie in de medische praktijk worden gebruikt voor dezelfde therapeutische toepassing en met dezelfde toedieningsweg, erkende werkzaamheid en een aanvaardbaar veiligheidsniveau overeenkomstig de voorwaarden van bijlage II. In dat geval worden de resultaten van de tests en de onderzoeken vervangen door passende bibliografische gegevens in de vorm van wetenschappelijke literatuur. ***De relevantie van die literatuur voor het geneesmiddel wordt gemotiveerd.*** **[Am. 118]**

Artikel 14

Aanvragen op basis van toestemming

Nadat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, kan de houder van deze vergunning er via een verklaring van toegang in toestemmen dat bij de behandeling van een volgende aanvraag voor een geneesmiddel met dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stoffen en met dezelfde farmaceutische vorm, gebruik wordt gemaakt van alle documenten zoals bedoeld in artikel 6, lid 2.

Afdeling 3

Specifieke eisen voor aanvragen voor bepaalde categorieën geneesmiddelen

Artikel 15

Vastedosiscombinatiegeneesmiddelen, ~~platformtechnologieën~~***platformvergunning voor het in de handel brengen*** en verpakkingen met meerdere geneesmiddelen **[Am. 119]**

1. Wanneer dit voor therapeutische doeleinden gerechtvaardigd is, kan een vergunning voor het in de handel brengen van een vastedosiscombinatiegeneesmiddel worden verleend.

2. Wanneer dit voor therapeutische doeleinden gerechtvaardigd is, kan ~~in uitzonderlijke omstandigheden~~ een vergunning voor het in de handel brengen worden verleend voor een geneesmiddel dat bestaat uit een vast bestanddeel en een variabel bestanddeel dat vooraf is vastgesteld om, in voorkomend geval, verschillende varianten van een infectieus agens aan te pakken of, indien nodig, het geneesmiddel op de kenmerken van een individuele patiënt of een groep patiënten af te stemmen ("~~platformtechnologie~~***platformvergunning voor het in de handel brengen***"). **[Am. 120]**

Een aanvrager die van plan is een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van een dergelijk geneesmiddel in te dienen, vraagt de betrokken bevoegde autoriteit vooraf om instemming met de indiening van een dergelijke aanvraag.

3. Wanneer dit om volksgezondheidsredenen gerechtvaardigd is en wanneer de werkzame stoffen niet tot een vastedosiscombinatiegeneesmiddel kunnen worden gecombineerd, kan in uitzonderlijke omstandigheden een vergunning voor het in de handel brengen van een verpakking met meerdere geneesmiddelen worden verleend.

Een aanvrager die van plan is een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van een dergelijk geneesmiddel in te dienen, vraagt de betrokken bevoegde autoriteit vooraf om instemming met de indiening van een dergelijke aanvraag.

Artikel 16

Radiofarmaceutica

1. Voor radionuclidegeneratoren, kits ***voor radiofarmaceutische preparaten ("kits")*** en radionuclide-uitgangsstoffen is een vergunning voor het in de handel brengen vereist, tenzij deze worden gebruikt als grondstof, werkzame stof of tussenproduct van radiofarmaceutica waarvoor overeenkomstig artikel 5, lid 1, een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven. **[Am. 121]**

2. Een vergunning voor het in de handel brengen is niet vereist voor een radiofarmaceuticum dat wordt bereid op het moment van gebruik door een persoon of instelling die, overeenkomstig de nationale wetgeving, gerechtigd is om dergelijke radiofarmaceutica te gebruiken in een erkende zorginstelling en uitsluitend op basis van goedgekeurde radionuclidegeneratoren, kits of radionuclide-uitgangsstoffen, in overeenstemming met de voorschriften van de fabrikant.

Artikel 17

Antimicrobiële stoffen

1. Wanneer de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen een antimicrobiële stof betreft, moet de aanvraag, naast de in artikel 6 bedoelde informatie, het volgende bevatten:

a) een ~~beheerplan~~***beheer- en*** **toegangsplan** voor antimicrobiële stoffen als bedoeld in bijlage I; **[Am. 122]**

b) een beschrijving van de speciale informatie-eisen zoals geschetst in artikel 69 en vermeld in bijlage I.

1 bis. Nadat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, maakt de bevoegde autoriteit van de lidstaat de in lid 1 bedoelde documenten openbaar. **[Am. 123]**

2. De bevoegde autoriteit ~~kan~~***beoordeelt de overeenkomstig lid 1, punt b), ingediende informatie. De bevoegde autoriteit legt*** de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verplichtingen ~~opleggen~~***op*** indien zij van oordeel is dat de risicobeperkende maatregelen in het ~~beheerplan~~***beheer- en toegangsplan*** voor antimicrobiële stoffen ontoereikend zijn. **[Am. 124]**

3. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zorgt ***er waar mogelijk voor dat de antimicrobiële stof per eenheid kan worden verstrekt in een hoeveelheid die overeenkomt met de hoeveelheden die overeenkomen met de duur van de behandeling. Indien de antimicrobiële stof niet per eenheid kan worden verstrekt, zorgt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen*** ervoor dat de verpakkingsgrootte van de antimicrobiële stof overeenstemt met de gebruikelijke dosering en duur van de behandeling. **[Am. 125]**

Artikel 18

Integrale combinaties van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen

1. De aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekt voor integrale combinaties van een geneesmiddel met een medische hulpmiddel gegevens waaruit blijkt dat de integrale combinatie van het geneesmiddel en het medische hulpmiddel veilig en doeltreffend kan worden gebruikt.

Bij de beoordeling van de integrale combinatie van een geneesmiddel en een medisch hulpmiddel overeenkomstig artikel 29 beoordelen de bevoegde autoriteiten onder andere de baten-risicobalans van de integrale combinatie van een geneesmiddel en een medisch hulpmiddel beoordelen waarbij zij rekening houden met de geschiktheid van het gebruik van het geneesmiddel gecombineerd met het medische hulpmiddel***, voor zover relevant met name voor pediatrische patiënten, inclusief aspecten zoals opslag, assemblage, hygiëne en de voor de toepassing of inname vereiste techniek***. **[Am. 126]**

2. De desbetreffende algemene veiligheids- en prestatie-eisen van bijlage I bij Verordening (EU) 2017/745 zijn van toepassing voor zover het de veiligheid en de prestaties van het medische-hulpmiddeldeel van de integrale combinatie van een geneesmiddel met een medisch hulpmiddel betreft.

3. De aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van een integrale combinatie van een geneesmiddel met een medisch hulpmiddel moet de documenten bevatten waarmee de conformiteit van het medische-hulpmiddeldeel met de in lid 2 bedoelde algemene veiligheids- en prestatie-eisen overeenkomstig bijlage II wordt bewezen, met inbegrip van het conformiteitsbeoordelingsverslag van een aangemelde instantie, in voorkomend geval.

4. Bij de beoordeling van de betrokken integrale combinatie van een geneesmiddel met een medisch hulpmiddel erkennen de bevoegde autoriteiten de resultaten van de beoordeling van de conformiteit van het medische-hulpmiddeldeel van die integrale combinatie met de algemene veiligheids- en prestatie-eisen overeenkomstig bijlage I bij Verordening (EU) 2017/745 met inbegrip van de resultaten van de beoordeling door een aangemelde instantie, in voorkomend geval.

5. De aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekt op verzoek van de bevoegde autoriteit alle aanvullende informatie betreffende het medische hulpmiddel die relevant is voor de beoordeling van de baten-risicobalans van de in lid 1 bedoelde integrale combinatie van een geneesmiddel met een medisch hulpmiddel.

Artikel 19

Geneesmiddelen uitsluitend voor gebruik met medisch hulpmiddelen

1. De aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekt voor geneesmiddelen uitsluitend voor gebruik met medisch hulpmiddelen gegevens waaruit blijkt dat het geneesmiddel, rekening houdend met het gebruik ervan in combinatie met het medische hulpmiddel, veilig en doeltreffend kan worden gebruikt.

Bij de beoordeling van het in de eerste alinea bedoelde geneesmiddel overeenkomstig artikel 29 beoordelen de bevoegde autoriteiten onder andere de baten-risicobalans van het geneesmiddel waarbij zij rekening houden met het feit dat het geneesmiddel in combinatie met het medische hulpmiddel wordt gebruikt.

2. Het medische hulpmiddel voor geneesmiddelen uitsluitend voor gebruik met medisch hulpmiddelen moet aan de eisen van Verordening (EU) 2017/745 voldoen.

3. De aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel uitsluitend voor gebruik met een medisch hulpmiddel moet de documenten bevatten waarmee de conformiteit van het medische hulpmiddel met de in lid 2 bedoelde algemene veiligheids- en prestatie-eisen overeenkomstig bijlage II wordt bewezen, met inbegrip van het conformiteitsbeoordelingsverslag van een aangemelde instantie, in voorkomend geval.

4. Bij de beoordeling van het in lid 1 bedoelde geneesmiddel erkent de bevoegde autoriteit de resultaten van de beoordeling van de conformiteit van het betrokken medische hulpmiddel met de algemene veiligheids- en prestatie-eisen overeenkomstig bijlage I bij Verordening (EU) 2017/745 met inbegrip van de resultaten van de beoordeling door een aangemelde instantie, in voorkomend geval.

5. De aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekt op verzoek van de bevoegde autoriteit alle aanvullende informatie betreffende het medische hulpmiddel die relevant is voor de beoordeling van de baten-risicobalans van het in lid 1 bedoelde geneesmiddel rekening houdend met het gebruik van het geneesmiddel in combinatie met het medische hulpmiddel.

6. Indien de werking van het geneesmiddel niet ondersteunend is bij die van het medische hulpmiddel, moet het geneesmiddel voldoen aan de eisen van deze richtlijn en van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004], rekening houdend met het gebruik ervan met het medische hulpmiddel en onverminderd de specifieke eisen van Verordening (EU) 2017/745.

In dat geval verstrekt de aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen op verzoek van de bevoegde autoriteiten alle aanvullende informatie betreffende het medische hulpmiddel die relevant is voor de monitoring na de verlening van een vergunning voor het geneesmiddel, rekening houdend met het gebruik ervan in combinatie met het geneesmiddel, en onverminderd de specifieke eisen van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004].

Artikel 20

Combinaties van geneesmiddelen met andere producten dan medische hulpmiddelen

1. De aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekt voor een combinatie van een geneesmiddel met een ander product dan een medisch hulpmiddel gegevens waaruit blijkt dat de combinatie van het geneesmiddel met het andere product veilig en doeltreffend kan worden gebruikt.

Bij de beoordeling van de combinatie van een geneesmiddel met een ander product dan een medisch hulpmiddel overeenkomstig artikel 29 beoordelen de bevoegde autoriteiten de baten-risicobalans van de combinatie van een geneesmiddel met een ander product dan een medisch hulpmiddel waarbij zij rekening houden met het gebruik van het geneesmiddel in combinatie met het andere product.

2. De aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekt op verzoek van de bevoegde autoriteit alle aanvullende informatie betreffende het product anders dan een medisch hulpmiddel die relevant is voor de beoordeling van de baten-risicobalans van de combinatie van geneesmiddelen met het product anders dan een medisch hulpmiddel, waarbij rekening wordt gehouden met de geschiktheid van het gebruik van het geneesmiddel in combinatie met het in het eerste lid bedoelde product.

Afdeling 4

Specifieke eisen voor dossiers

Artikel 21

Risicomanagementplan

De aanvrager van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel als bedoeld in de artikelen 9 en 11 is niet verplicht een risicomanagementplan en een samenvatting daarvan in te dienen, mits er geen aanvullende risicobeperkende maatregelen voor het referentiegeneesmiddel bestaan en de vergunning voor het in de handel brengen van het referentiegeneesmiddel niet vóór de indiening van de aanvraag is ingetrokken.

Artikel 22

Milieurisicobeoordeling en andere milieu-informatie

1. Bij het opstellen van de krachtens artikel 6, lid 2, in te dienen milieurisicobeoordeling houdt de aanvrager rekening met de in lid ~~6~~ ***5*** bedoelde wetenschappelijke richtsnoeren inzake de milieurisicobeoordeling van geneesmiddelen voor menselijk gebruik, of motiveert hij of zij eventuele afwijkingen van de wetenschappelijke richtsnoeren tijdig ***en naar behoren*** aan het Bureau of, in voorkomend geval, aan de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat. Indien beschikbaar houdt de aanvrager rekening met bestaande milieurisicobeoordelingen die krachtens andere wetgeving van de Unie zijn uitgevoerd. **[Am. 127]**

2. In de milieurisicobeoordeling wordt aangegeven of het geneesmiddel of een van de bestanddelen of andere componenten ervan volgens de criteria van bijlage I bij Verordening (EG) nr. 1272/2008 een van de volgende stoffen betreft:

a) persistent, bioaccumulerend en toxisch (PBT);

b) zeer persistent en zeer bioaccumulerend (zPzB);

c) persistent, mobiel en toxisch (PMT), zeer persistent en zeer mobiel (zPzM),

of dat het stoffen betreft met endocriene werking.

3. De aanvrager neemt in de milieurisicobeoordeling ook risicobeperkende maatregelen op waarmee ***tijdens de vervaardiging, het gebruik en de verwijdering van het geneesmiddel*** emissies in de lucht, het water en de bodem van de in Richtlijn 2000/60/EG, Richtlijn 2006/118/EG, Richtlijn 2008/105/EG en Richtlijn 2010/75/EU genoemde verontreinigende stoffen worden voorkomen of, wanneer dit niet mogelijk is, beperkt. De aanvrager licht uitvoerig toe waarom de voorgestelde beperkende maatregelen passend zijn en dat zij voldoende zijn om de vastgestelde risico's voor het milieu aan te pakken. ***Indien nodig verstrekt de aanvrager ook informatie over de beschikbare technieken en over de technieken die zullen worden gebruikt om de lozingen en emissies van het geneesmiddel te verminderen, met name die welke in het afvalwater van het productieproces terechtkomen voordat dat afvalwater de productielocaties verlaat.*** **[Am. 128]**

4. Bij de milieurisicobeoordeling van antimicrobiële stoffen wordt ook het risico op selectie in het milieu van resistente micro-organismen als gevolg van de gehele toeleveringsketen binnen en buiten de Unie, het gebruik en het verwijderen***, ook door gezondheidswerkers en patiënten,*** van die antimicrobiële stof beoordeeld, waarbij, in voorkomend geval, rekening wordt gehouden met de bestaande internationale normen waarmee de specifiek voor antibiotica voorspelde concentraties zonder effect zijn vastgesteld. **[Am. 129]**

4 bis. Uiterlijk op... [twaalf maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] brengt de Commissie na raadpleging van het Bureau, het EEA en het ECDC richtsnoeren uit over de manier van uitvoering van de milieurisicobeoordeling voor andere antimicrobiële stoffen dan antibiotica. **[Am. 130]**

5. Het Bureau stelt overeenkomstig artikel 138 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] wetenschappelijke richtsnoeren op om de technische details betreffende de eisen voor de milieurisicobeoordeling van geneesmiddelen voor menselijk gebruik te specificeren. In voorkomend geval raadpleegt het Bureau het Europees Agentschap voor chemische stoffen (ECHA), de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid (EFSA) ~~en het Europees Milieuagentschap (EEA)~~***, het EEA, het ECDC en andere belanghebbenden, met inbegrip van drinkwater- en afvalwaterbedrijven,*** over het opstellen van deze wetenschappelijke richtsnoeren. **[Am. 131]**

6. Indien er nieuwe informatie met betrekking tot de in artikel 29 bedoelde beoordelingscriteria beschikbaar komt en dit zou kunnen leiden tot een wijziging van de conclusies van de milieurisicobeoordeling, zorgt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen dat de milieurisicobeoordeling onverwijld met behulp van de nieuwe informatie overeenkomstig artikel 90, lid 2, voor de relevante bevoegde autoriteiten wordt geactualiseerd. De actualisering omvat alle relevante informatie afkomstig van milieumonitoring, met inbegrip van monitoring uit hoofde van Richtlijn 2000/60/EG, ecotoxiciteitsonderzoek, nieuwe of geactualiseerde risicobeoordelingen in het kader van andere wetgeving van de Unie, als bedoeld in lid 1, en gegevens over blootstelling van het milieu.

Voor een milieurisicobeoordeling die voor [PB: gelieve de datum in te voegen = 18 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] is uitgevoerd, verzoekt de bevoegde autoriteit de houder van de vergunning voor het in de handel brengen om de milieurisicobeoordeling te actualiseren ***teneinde de in lid 3 bedoelde risicobeperkende maatregelen erin op te nemen. De bevoegde autoriteit verzoekt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ook om de milieurisicobeoordeling te actualiseren*** indien er is vastgesteld dat er informatie ontbreekt voor geneesmiddelen die mogelijk schadelijk zijn voor het milieu. **[Am. 132]**

7. Voor de in de artikelen 9 tot en met 12 bedoelde geneesmiddelen kan de aanvrager bij het opstellen van de milieurisicobeoordeling verwijzen naar milieurisicobeoordelingsonderzoek dat voor het referentiegeneesmiddel is uitgevoerd ***en verstrekt de aanvrager alle andere gegevens en de in lid 1 van dit artikel bedoelde wetenschappelijke richtsnoeren***. **[Am. 133]**

7 bis. Het resultaat van de milieurisicobeoordeling, inclusief de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende gegevens, wordt door het Bureau of, in voorkomend geval, door de bevoegde autoriteit van de lidstaat openbaar gemaakt. **[Am. 134]**

7 ter. De bevoegde autoriteit verwijdert alle vertrouwelijke commerciële informatie wanneer zij de informatie over de milieurisicobeoordeling, met inbegrip van het in artikel 17 bedoelde beheer- en toegangsplan voor antimicrobiële stoffen, openbaar maakt. **[Am. 135]**

Artikel 23

Milieurisicobeoordeling van geneesmiddelen waarvoor voor 30 oktober 2005 een vergunning is verleend

1. Uiterlijk op [PB: gelieve de datum in te voegen = ~~30~~**24** maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] stelt het Bureau na raadpleging van de bevoegde autoriteiten van de lidstaten***, het ECDC***, het ECHA, de EFSA en het EEA een programma op voor de milieurisicobeoordeling die overeenkomstig artikel 22 moet worden ingediend, voor geneesmiddelen waarvoor voor 30 oktober 2005 een vergunning is verleend, die geen milieurisicobeoordeling hebben ondergaan en waarvan het Bureau overeenkomstig lid 2 heeft vastgesteld dat zij mogelijk schadelijk zijn voor het milieu. **[Am. 136]**

Het Bureau maakt dit programma openbaar.

2. Het Bureau stelt aan de hand van een risicogebaseerde aanpak de wetenschappelijke criteria vast om de geneesmiddelen die mogelijk schadelijk zijn voor het milieu, te identificeren en om voorrang te geven aan de milieurisicobeoordeling van die geneesmiddelen. Het Bureau ~~kan~~***raadpleegt*** voor deze taak ***relevante belanghebbenden, inclusief spelers die zich bezighouden met het beheer van residuen afkomstig van geneesmiddelen en van de productie van geneesmiddelen in het milieu, en kan*** de houders van een vergunning voor het in de handel brengen verzoeken relevante gegevens of informatie te verstrekken. **[Am. 137]**

3. De houders van een vergunning voor het in de handel brengen van de geneesmiddelen die in het in lid 1 bedoelde programma zijn geïdentificeerd, verstrekken de milieurisicobeoordeling aan het Bureau. Het resultaat van de evaluatie van de milieurisicobeoordeling, met inbegrip van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekte gegevens ***en een samenvatting van de milieurisicobeoordelingsonderzoeken en de resultaten daarvan***, wordt door het Bureau openbaar gemaakt. **[Am. 138]**

4. Wanneer in het in lid 1 bedoelde programma verschillende geneesmiddelen worden geïdentificeerd, die dezelfde werkzame stof bevatten en waarvan wordt verwacht dat zij dezelfde risico's voor het milieu opleveren, wordt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen door de bevoegde autoriteiten van de lidstaten of het Bureau aangemoedigd om gezamenlijk onderzoek voor de milieurisicobeoordeling uit te voeren om onnodige overlapping van gegevens en het onnodige gebruik van dieren zoveel mogelijk te beperken.

Artikel 24

Systeem van milieurisicobeoordelingsmonografieën voor milieurisicobeoordelingsgegevens van werkzame stoffen

1. Het Bureau zet in samenwerking met de bevoegde autoriteiten van de lidstaten een op werkzame stoffen gebaseerd evaluatiesysteem van de milieurisicobeoordelingsgegevens op ("milieurisicobeoordelingsmonografieën") voor geneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend ***en maakt relevante informatie over dat systeem bekend***. Een milieurisicobeoordelingsmonografie bevat een uitgebreide reeks fysisch-chemische gegevens, gegevens over de lotgevallen en effectgegevens op basis van een beoordeling door een bevoegde autoriteit. **[Am. 139]**

2. Het opzetten van het systeem van milieurisicobeoordelingsmonografieën is gebaseerd op een prioritering van werkzame stoffen op basis van risico's ***en op de gegevensvereisten***. **[Am. 140]**

3. Bij het opstellen van de in lid 1 bedoelde milieurisicobeoordelingsmonografie kan het Bureau de bevoegde autoriteiten van de lidstaten en de houders van een vergunning voor het in de handel brengen om informatie, onderzoek en gegevens verzoeken.

4. Het Bureau voert in samenwerking met de bevoegde autoriteiten van de lidstaten een conceptbeproevingsproefproject uit voor de milieurisicobeoordelingsmonografieën dat binnen ~~drie jaar~~***dertig maanden*** na de inwerkingtreding van deze richtlijn moet worden afgerond***, en houdt hierbij rekening met de resultaten van relevante initiatieven van de Unie met betrekking tot dierproeven***. **[Am. 141]**

5. De Commissie is bevoegd overeenkomstig artikel 215 en op basis van de resultaten van het in lid 4 bedoelde conceptbeproevingsproefproject gedelegeerde handelingen vast te stellen om deze richtlijn aan te vullen door het volgende te specificeren:

a) de inhoud en het formaat van de milieurisicobeoordelingsmonografieën;

b) de procedures voor het vaststellen en actualiseren van de milieurisicobeoordelingsmonografieën;

c) de procedures voor het verstrekken van de in lid 3 bedoelde informatie, onderzoeken en gegevens;

d) de risicogebaseerde prioriteringscriteria voor de in lid 2 bedoelde selectie en prioritering;

e) het gebruik van milieurisicobeoordelingsmonografieën in het kader van nieuwe aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen ter ondersteuning van hun milieurisicobeoordeling.

Artikel 25

Certificaat basisdossier werkzame stof

1. Aanvragers van een vergunning voor het in de handel brengen kunnen zich, in plaats van de overeenkomstig bijlage II vereiste relevante gegevens inzake een chemische werkzame stof van een geneesmiddel te verstrekken, baseren op een basisdossier werkzame stof, een overeenkomstig dit artikel door het Bureau verleend certificaat basisdossier werkzame stof ("certificaat basisdossier werkzame stof"), of op een certificaat waarmee wordt bevestigd dat de kwaliteit van de betrokken werkzame stof naar behoren wordt gecontroleerd door de relevante monografie van de Europese Farmacopee.

Aanvragers van een vergunning voor het in de handel brengen mogen zich alleen op een basisdossier werkzame stof baseren als er geen certificaat van hetzelfde basisdossier werkzame stof bestaat.

2. Het bureau kan een certificaat basisdossier werkzame stof verlenen in gevallen waarin de relevante gegevens over de betrokken werkzame stof nog niet worden bestreken door een monografie van de Europese Farmacopee of door een certificaat basisdossier werkzame stof.

Om een certificaat basisdossier werkzame stof te verkrijgen, moet een aanvraag bij het Bureau worden ingediend. De aanvrager van een certificaat basisdossier werkzame stof moet aantonen dat de betrokken werkzame stof nog niet wordt bestreken door een monografie van de Europese Farmacopee of een certificaat basisdossier werkzame stof. Het Bureau onderzoekt de aanvraag en verleent bij een positief resultaat het certificaat dat in de hele Unie geldig is. Bij gecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen kan de aanvraag voor een certificaat basisdossier werkzame stof worden ingediend als onderdeel van de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van het desbetreffende geneesmiddel.

Het Bureau zet een register op van basisdossiers werkzame stoffen, de bijbehorende beoordelingsverslagen en certificaten en zorgt ervoor dat persoonsgegevens worden beschermd. Het Bureau zorgt ervoor dat de bevoegde autoriteiten van de lidstaat toegang hebben tot dit register.

3. Het basisdossier werkzame stof en het certificaat basisdossier werkzame stof moeten alle in bijlage II vereiste informatie over de werkzame stof bevatten.

4. De houder van het certificaat basisdossier werkzame stof is de fabrikant van de werkzame stof.

5. De houder van het certificaat basisdossier werkzame stof past het basisdossier werkzame stof aan de wetenschappelijke en technologische vooruitgang aan en brengt de wijzigingen aan die nodig zijn om ervoor te zorgen dat de werkzame stof volgens algemeen aanvaarde wetenschappelijke methoden wordt vervaardigd en gecontroleerd.

6. De fabrikant van de stof waarvoor een aanvraag voor een certificaat basisdossier werkzame stof is ingediend, of de houder van het certificaat basisdossier werkzame stof wordt op verzoek van het Bureau aan een inspectie onderworpen om de informatie in de aanvraag of in het basisdossier werkzame stof, of de overeenstemming ervan met de in artikel 160 bedoelde goede productiepraktijken voor werkzame stoffen te controleren.

Indien de fabrikant van een werkzame stof weigert een dergelijke inspectie te ondergaan, kan het Bureau het onderzoek van de aanvraag voor een certificaat basisdossier werkzame stof opschorten of afsluiten.

7. Indien de houder van het certificaat basisdossier werkzame stof de in de leden 5 en 6 vastgestelde verplichtingen niet nakomt, kan het Bureau het certificaat schorsen of intrekken en kunnen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten de op basis van dat certificaat verleende vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel schorsen of intrekken, of maatregelen nemen om de levering van het geneesmiddel op basis van dat certificaat te verbieden.

8. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel, die op basis van een certificaat basisdossier werkzame stof is verleend, blijft verantwoordelijk en aansprakelijk voor dat geneesmiddel.

9. De Commissie is bevoegd overeenkomstig artikel 215 gedelegeerde handelingen vast te stellen teneinde deze richtlijn aan te vullen met:

a) de regels inzake de inhoud en het formaat van de aanvraag voor een certificaat basisdossier werkzame stof;

b) de regels voor het onderzoek van een aanvraag voor een certificaat basisdossier werkzame stof en voor de verlening van het certificaat;

c) de regels voor het openbaar maken van certificaten van basisdossiers werkzame stoffen;

d) de regels voor het aanbrengen van wijzigingen in het basisdossier werkzame stof en het certificaat basisdossier werkzame stof;

e) de regels inzake de toegang voor bevoegde autoriteiten van de lidstaten tot het basisdossier werkzame stof en het bijbehorende beoordelingsverslag;

f) de regels inzake de toegang voor aanvragers en houders van een vergunning voor het in de handel brengen die is gebaseerd op een certificaat basisdossier werkzame stof, tot het basisdossier werkzame stof en het beoordelingsverslag.

Artikel 26

Aanvullende basiskwaliteitsdossiers

1. Aanvragers van een vergunning voor het in de handel brengen kunnen zich, in plaats van de overeenkomstig bijlage II vereiste relevante gegevens inzake een werkzame stof anders dan een chemische werkzame stof of inzake andere stoffen die aanwezig zijn in of gebruikt worden bij de vervaardiging van een geneesmiddel, te verstrekken, baseren op een aanvullend basiskwaliteitsdossier, een overeenkomstig dit artikel door het Bureau verleend certificaat van het aanvullende basiskwaliteitsdossier ("certificaat aanvullend basiskwaliteitsdossier"), of op een certificaat waarmee wordt bevestigd dat de kwaliteit van die stof naar behoren wordt gecontroleerd door de relevante monografie van de Europese Farmacopee.

Aanvragers van een vergunning voor het in de handel brengen mogen zich alleen op een aanvullend basiskwaliteitsdossier baseren als er geen certificaat van hetzelfde aanvullende basiskwaliteitsdossier bestaat.

2. Artikel 25, leden 1 tot en met 5, 7, en 8, zijn ook van overeenkomstige toepassing op de certificering via een aanvullend basiskwaliteitsdossier.

3. De Commissie is bevoegd overeenkomstig artikel 215 gedelegeerde handelingen vast te stellen teneinde deze richtlijn aan te vullen met:

a) de regels inzake de inhoud en het formaat van de aanvraag voor een certificaat basisdossier werkzame stof;

b) aanvullende basiskwaliteitsdossiers waarvoor een certificaat kan worden gebruikt om specifieke informatie te verstrekken over de kwaliteit van een stof***, preparaat of ander materiaal die/dat*** ~~die~~ aanwezig is in of wordt gebruikt bij de vervaardiging van een geneesmiddel***, met inbegrip van cel- en gentherapieën***; **[Am. 142]**

c) de regels voor het onderzoek van aanvragen voor het openbaar maken van certificaten van aanvullende basiskwaliteitsdossiers;

d) de regels voor het aanbrengen van wijzigingen in het aanvullende basiskwaliteitsdossier en het certificaat;

e) de regels inzake de toegang voor bevoegde autoriteiten van de lidstaat tot het aanvullende basiskwaliteitsdossier en het bijbehorende beoordelingsverslag;

f) de regels inzake de toegang voor aanvragers en houders van een vergunning voor het in de handel brengen die is gebaseerd op een certificaat aanvullend basiskwaliteitsdossier, tot het aanvullende basiskwaliteitsdossier en het beoordelingsverslag.

4. De fabrikant van een stof die aanwezig is in of wordt gebruikt bij de vervaardiging van een geneesmiddel waarvoor een aanvraag voor een certificaat aanvullend basiskwaliteitsdossier is ingediend, of de houder van een certificaat aanvullend basiskwaliteitsdossier, wordt op verzoek van het Bureau onderworpen aan een inspectie om de informatie in de aanvraag of in het basiskwaliteitsdossier te controleren.

Indien de fabrikant van die stof een dergelijke inspectie weigert, kan het Bureau het onderzoek van de aanvraag voor het certificaat aanvullend basiskwaliteitsdossier opschorten of afsluiten.

Artikel 26 bis

Aanvullende basisdossiers platformtechnologie

1. In plaats van de relevante gegevens over platformtechnologie in te dienen, kunnen aanvragers van een vergunning voor het in de handel brengen gebruikmaken van een aanvullend basisdossier platformtechnologie of een certificaat aanvullend basisdossier platformtechnologie dat overeenkomstig dit artikel door het Bureau is verleend ("certificaat aanvullend basisdossier platformtechnologie").

2. Artikel 25, leden 1 tot en met 5, 7 en 8, is ook van overeenkomstige toepassing op de certificaten aanvullend basisdossier platformtechnologie.

3. Om het basisdossier platformtechnologie doeltreffend te beschrijven, wordt passende informatie verstrekt overeenkomstig de door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren.

4. De Commissie is bevoegd overeenkomstig artikel 215 gedelegeerde handelingen vast te stellen teneinde deze richtlijn aan te vullen met:

a) de regels inzake de inhoud en het formaat van de aanvraag voor een certificaat aanvullend basisdossier platformtechnologie;

b) aanvullende basisdossiers platformtechnologie waarvoor een certificaat kan worden gebruikt om specifieke informatie te verstrekken over de platformtechnologie op basis waarvan een stof die aanwezig is in of wordt gebruikt bij de vervaardiging van een geneesmiddel, wordt vervaardigd;

c) de regels voor het onderzoek van aanvragen voor het openbaar maken van certificaten van aanvullende basisdossiers platformtechnologie;

d) de regels voor het aanbrengen van wijzigingen in het aanvullende basisdossier platformtechnologie en het certificaat;

e) de regels inzake de toegang voor bevoegde autoriteiten van de lidstaat tot het aanvullende basisdossier platformtechnologie en het bijbehorende beoordelingsverslag;

f) de regels inzake de toegang voor aanvragers en houders van een vergunning voor het in de handel brengen die is gebaseerd op een certificaat aanvullend basisdossier platformtechnologie, tot het aanvullende basisdossier platformtechnologie en het beoordelingsverslag.

5. Het Bureau ontwikkelt en publiceert wetenschappelijke richtsnoeren over de vereisten voor een aanvullend basisdossier platformtechnologie.

6. De fabrikant van een stof die aanwezig is in of wordt gebruikt bij de vervaardiging van een geneesmiddel waarvoor een aanvraag voor een certificaat aanvullend basisdossier platformtechnologie is ingediend, of de houder van een certificaat aanvullend basisdossier platformtechnologie, wordt op verzoek van het Bureau onderworpen aan een inspectie om de informatie in de aanvraag of in het basisdossier te controleren.

Indien de houder van een aanvullend basisdossier platformtechnologie een dergelijke inspectie weigert, kan het Bureau het onderzoek van de aanvraag voor het certificaat aanvullend basisdossier platformtechnologie opschorten of afsluiten. **[Am. 143]**

Artikel 27

Hulpstoffen

1. De aanvrager verstrekt informatie over de in een geneesmiddel gebruikte hulpstoffen overeenkomstig de eisen van bijlage II.

De bevoegde autoriteiten onderzoeken de hulpstoffen als onderdeel van het geneesmiddel.

2. Er mogen alleen kleurstoffen in geneesmiddelen worden gebruikt indien zij in een van de volgende lijsten zijn opgenomen:

a) de EU-lijst van toegestane levensmiddelenadditieven in deel B, tabel 1 van bijlage II bij Verordening (EG) nr. 1333/2008, die voldoen aan de zuiverheidseisen en specificaties van Verordening (EU) nr. 231/2012 van de Commissie;

b) de door de Commissie overeenkomstig lid 3 opgestelde lijst.

3. De Commissie kan een lijst opstellen van voor gebruik in geneesmiddelen toegestane kleurstoffen anders dan de kleurstoffen die in de EU-lijst van toegelaten levensmiddelenadditieven zijn opgenomen.

De Commissie neemt, in voorkomend geval op basis van een advies van het Bureau, een besluit of de betrokken kleurstof wordt toegevoegd aan de in de in de eerste alinea bedoelde lijst van kleurstoffen die voor gebruik geneesmiddelen zijn toegestaan.

Er mag alleen een kleurstof aan de lijst van voor gebruik in geneesmiddelen toegestane kleurstoffen worden toegevoegd wanneer de kleurstof uit de EU-lijst van toegestane levensmiddelenadditieven is geschrapt.

De lijst van voor gebruik in geneesmiddelen toegestane kleurstoffen moet zuiverheidseisen, specificaties of restricties bevatten die van toepassing zijn op de kleurstoffen die in die lijst zijn opgenomen.

De lijst van voor gebruik in geneesmiddelen toegestane kleurstoffen wordt door middel van uitvoeringshandelingen vastgesteld. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 214, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

4. Indien een in een geneesmiddel gebruikte kleurstof op basis van het wetenschappelijke advies van de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid (EFSA) uit de EU-lijst van toegelaten levensmiddelenadditieven wordt geschrapt, brengt het Bureau op verzoek van de Commissie of op eigen initiatief onverwijld een wetenschappelijk advies uit over het gebruik van de betrokken kleurstof in geneesmiddelen, waarbij ~~zo nodig~~ rekening wordt gehouden met het advies van de EFSA. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik keurt het advies van het Bureau goed. **[Am. 144]**

Het Bureau zendt de Commissie onverwijld zijn wetenschappelijk advies over het gebruik van de kleurstof in geneesmiddelen toe, samen met een verslag over de beoordeling.

De Commissie besluit op basis van het advies van het Bureau onverwijld of de betrokken kleurstof in geneesmiddelen kan worden gebruikt en zij neemt deze in voorkomend geval, op in de in lid 3 bedoelde lijst van kleurstoffen die voor gebruik geneesmiddelen zijn toegestaan.

5. Indien een kleur uit de EU-lijst van toegelaten levensmiddelenadditieven is geschrapt om redenen die geen advies van de EFSA vereisen, neemt de Commissie een besluit over het gebruik van de betrokken kleurstof in geneesmiddelen en neemt zij deze in voorkomend geval op in de in lid 3 bedoelde de lijst van kleurstoffen die voor gebruik in geneesmiddelen zijn toegestaan. De Commissie ~~kan~~***vraagt*** het Bureau in dergelijke gevallen om advies ~~vragen~~. **[Am. 145]**

6. Een kleurstof die uit de EU-lijst van toegelaten levensmiddelenadditieven is geschrapt, kan nog steeds als kleurstof in geneesmiddelen worden gebruikt totdat de Commissie een besluit neemt over het al dan niet opnemen van de kleurstof in de lijst van in geneesmiddelen toegestane kleurstoffen overeenkomstig lid 3.

7. De leden 2 tot en met 6 zijn ook van toepassing op kleurstoffen die worden gebruikt in diergeneesmiddelen zoals gedefinieerd in artikel 4, lid 1, van Verordening (EU) 2019/6 van het Europees Parlement en de Raad ([47]).

Afdeling 5

Aangepaste eisen voor dossiers

Artikel 28

Aangepaste kaders vanwege de kenmerken of de methoden die inherent zijn aan het geneesmiddel

1. Voor de in bijlage VII vermelde geneesmiddelen gelden specifieke wetenschappelijke of regelgevingseisen die voortvloeien uit de kenmerken of methoden die inherent zijn aan het geneesmiddel, wanneer:

a) het niet mogelijk is om het geneesmiddel of de categorie geneesmiddelen met behulp van de toepasselijke eisen naar behoren te beoordelen als gevolg van wetenschappelijke of regelgevingsproblemen die voortvloeien uit kenmerken of methoden die inherent zijn aan het geneesmiddel, en

b) de kenmerken of methoden een positief effect hebben op de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel of de categorie geneesmiddelen, of een belangrijke bijdrage leveren aan de toegankelijkheid voor patiënten of aan patiëntenzorg.

2. De Commissie is bevoegd om overeenkomstig artikel 215 gedelegeerde handelingen vast te stellen tot wijziging van bijlage VII teneinde rekening te houden met de wetenschappelijke en technische vooruitgang.

3. De Commissie is bevoegd overeenkomstig artikel 215 gedelegeerde handelingen vast te stellen die deze richtlijn aanvullen door het vastleggen van:

a) gedetailleerde regels voor het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen en het toezicht op de in lid 1 bedoelde geneesmiddelen;

b) de technische documenten die de aanvragers van vergunningen voor het in de handel brengen van de in lid 1 bedoelde geneesmiddelen moeten verstrekken.

([47]) Verordening (EU) 2019/6 van het Europees Parlement en de Raad van 11 december 2018 betreffende diergeneesmiddelen en tot intrekking van Richtlijn 2001/82/EG

4. De in lid 3, punt a), bedoelde gedetailleerde regels moeten in verhouding staan tot het betrokken risico en effect. Dit kunnen aangepaste, aangescherpte, kwijtgescholden of opgeschorte eisen betreffen. Elke vrijstelling of opschorting wordt beperkt tot wat strikt noodzakelijk en evenredig is en wat naar behoren is gerechtvaardigd door de kenmerken of methoden die inherent zijn aan het geneesmiddel, en wordt regelmatig herzien en geëvalueerd. Met uitzondering van de in lid 3, punt a), bedoelde gedetailleerde regels zijn alle andere regels van deze richtlijn van toepassing.

5. Totdat er gedetailleerde regels voor de in bijlage VII vermelde specifieke geneesmiddelen krachtens lid 3 zijn vastgesteld, kan een aanvraag voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen van dat geneesmiddel overeenkomstig artikel 6, lid 2, worden ingediend.

6. Bij de vaststelling van de in dit artikel bedoelde gedelegeerde handelingen houdt de Commissie rekening met alle beschikbare informatie die afkomstig is van een gereguleerde testomgeving die overeenkomstig artikel 115 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] is opgezet.

6 bis. De Commissie dient bij het Europees Parlement en de Raad een verslag in over de toepassing van aangepaste kaders. Het eerste verslag wordt vijf jaar na [PB: gelieve de datum in te voegen = 18 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] en vervolgens om de vijf jaar ingediend. **[Am. 146]**

Hoofdstuk III

Procedures voor een nationale vergunningen voor het in de handel brengen

Afdeling 1

Algemene bepalingen

Artikel 29

Onderzoek van aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen

1. Voor het onderzoek van een overeenkomstig artikel 6 en de artikelen 9 tot en met 14 ingediende aanvraag:

a) controleert de bevoegde autoriteit van een lidstaat of de ter ondersteuning van de aanvraag verstrekte gegevens en documenten overeenstemmen met artikel 6 en de artikelen 9 tot en met 14 ("validatie"), en onderzoekt hij of zij of aan de in de artikelen 43 tot en met 45 vastgelegde voorwaarden voor de afgifte van de vergunning voor het in de handel brengen wordt voldaan;

b) kan de bevoegde autoriteit van een lidstaat het geneesmiddel, de grondstoffen of bestanddelen en, indien nodig, de tussenproducten of andere componenten daarvan aan een onderzoek door een officieel laboratorium voor geneesmiddelencontrole of een daartoe door een lidstaat aangewezen laboratorium onderwerpen om te waarborgen dat de door de geneesmiddelenfabrikant toegepaste controlemethoden die overeenkomstig bijlage I in de gegevens bij de aanvraag zijn beschreven, bevredigend zijn;

c) kan de bevoegde autoriteit van een lidstaat, in voorkomend geval, van de aanvrager verlangen dat hij of zij het dossier met de in artikel 6 en de artikelen 9 tot en met 14 bedoelde gegevens aanvult;

d) kan de bevoegde autoriteit, onafhankelijk van de door de aanvrager van een vergunning voor het in de handel brengen verstrekte gegevens, de beschikbare extra gegevens in overweging nemen en op grond daarvan beslissen.

2. Wanneer de bevoegde autoriteit van de lidstaat gebruikmaakt van de in de eerste alinea, punt c), bedoelde mogelijkheid, worden de in artikel 30 vastgelegde termijnen opgeschort totdat de aanvullende vereiste informatie is verstrekt of gedurende de aan de aanvrager toegestane termijn voor het geven van mondelinge of schriftelijke toelichting.

3. Wanneer de bevoegde autoriteit van de lidstaat van oordeel is dat de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen onvolledig is of kritieke tekortkomingen bevat, die de beoordeling van het geneesmiddel in de weg kunnen staan, stelt zij de aanvrager daarvan in kennis en stelt zij een termijn vast voor de indiening van de ontbrekende informatie en documenten. Indien de aanvrager verzuimt de ontbrekende gegevens en documenten binnen de gestelde termijn te verstrekken, wordt de aanvraag ***standaard*** geacht te zijn ingetrokken. **[Am. 147]**

4. In gevallen waarin de bevoegde autoriteit van de lidstaat bij het onderzoek van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van oordeel is dat de maturiteit en de kwaliteit van de verstrekte gegevens niet toereikend zijn om het onderzoek van de aanvraag af te ronden, kan het onderzoek binnen negentig dagen na de validatie van de aanvraag worden beëindigd.

De bevoegde autoriteit van de lidstaat vat de tekortkomingen schriftelijk samen. De bevoegde autoriteit van de lidstaat brengt de aanvrager op basis daarvan op de hoogte en stelt een ***redelijke*** termijn vast om deze tekortkomingen te verhelpen. De aanvraag wordt opgeschort totdat de aanvrager de tekortkomingen heeft verholpen. Indien de aanvrager verzuimt om deze tekortkomingen binnen de door de bevoegde autoriteit van de lidstaat vastgestelde termijn te verhelpen, wordt de aanvraag geacht ***standaard*** te zijn ingetrokken. **[Am. 148]**

4 bis. De bevoegde autoriteit verwijdert alle vertrouwelijke commerciële informatie wanneer zij de informatie over de milieurisicobeoordeling en het in artikel 17 bedoelde beheer- en toegangsplan voor antimicrobiële stoffen openbaar maakt. **[Am. 149]**

Artikel 30

Duur van het onderzoek van aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen

De lidstaten nemen alle passende maatregelen om te waarborgen dat de procedure voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen binnen maximaal 180 dagen na indiening van een geldige aanvraag vanaf de datum van de validatie van de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen is afgerond.

Artikel 31

Soorten procedures voor nationale vergunning voor het in de handel brengen

Nationale vergunningen voor het in de handel brengen kunnen worden verleend volgens de procedures van artikel 32 ("uitsluitend nationale procedure voor vergunningen voor het in de handel brengen"), de artikelen 33 en 34 ("gedecentraliseerde procedure voor nationale vergunningen voor het in de handel brengen") of de artikelen 35 en 36 ("wederzijdse-erkenningsprocedure voor nationale vergunningen voor het in de handel brengen").

Afdeling 2

Vergunningen voor het in de handel brengen die slechts in één lidstaat geldig zijn

Artikel 32

Uitsluitend nationale procedure voor vergunningen voor het in de handel brengen

1. Een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig artikel 6, lid 2, in het kader van de uitsluitend nationale procedure voor vergunningen voor het in de handel brengen wordt ingediend bij de bevoegde autoriteit in de lidstaat waar de vergunning voor het in de handel brengen wordt aangevraagd.

2. De bevoegde autoriteit in de betrokken lidstaat onderzoekt de aanvraag overeenkomstig de artikelen 29 en 30 en verleent een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig de artikelen 43 tot en met 45 en de toepasselijke nationale bepalingen.

3. Een vergunning voor het in de handel brengen die in het kader van de uitsluitend nationale procedure voor vergunningen voor het in de handel brengen is verleend, is alleen geldig in de lidstaat van de bevoegde autoriteit die ze heeft verleend.

Afdeling 3

Vergunningen voor het in de handel brengen die in verschillende lidstaten geldig zijn

Artikel 33

Toepassingsgebied van de gedecentraliseerde procedure voor nationale vergunningen voor het in de handel brengen

1. Een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in het kader van de gedecentraliseerde procedure voor nationale vergunningen voor het in de handel brengen in verschillende lidstaten en betreffende hetzelfde geneesmiddel wordt ingediend bij de bevoegde autoriteiten van de lidstaten waar de vergunning voor het in de handel brengen wordt gebruikt.

2. De bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaat onderzoeken de aanvragen overeenkomstig de artikelen 29, 30 en 34 en verlenen een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig de artikelen 43 tot en met 45.

3. Wanneer een bevoegde autoriteit van een lidstaat constateert dat in een andere lidstaat de bevoegde autoriteit al een andere aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van hetzelfde geneesmiddel onderzoekt, zien de bevoegde autoriteiten van de betrokken lidstaten ervan af de aanvraag te onderzoeken en stellen zij de aanvrager ervan in kennis dat de in de artikelen 35 en 36 bedoelde bepalingen van toepassing zijn.

4. Wanneer de bevoegde autoriteit van een lidstaat ervan in kennis worden gesteld dat een andere lidstaat een vergunning heeft afgegeven voor een geneesmiddel waarvoor in de betrokken lidstaat een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen is ingediend, wijzen zij de aanvraag af indien deze niet overeenkomstig de in de artikelen 35 en 36 bedoelde bepalingen is ingediend.

5. Vergunningen voor het in de handel brengen die in het kader van de gedecentraliseerde procedure voor nationale vergunningen voor het in de handel brengen zijn verleend, zijn alleen geldig in de lidstaten van de bevoegde autoriteit die ze heeft verleend.

Artikel 34

Gedecentraliseerde procedure voor nationale vergunningen voor het in de handel brengen

1. Met het oog op het verkrijgen van een nationale vergunning voor het in de handel brengen van hetzelfde geneesmiddel in verschillende lidstaten in het kader van de gedecentraliseerde procedure voor nationale vergunningen voor het in de handel brengen, dient een aanvrager op basis van een identiek dossier een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in bij de bevoegde autoriteit van de door de aanvrager gekozen lidstaat, zodat er een beoordelingsverslag van het geneesmiddel overeenkomstig artikel 43, lid 5, wordt opgesteld en er in overeenstemming met deze afdeling ("referentielidstaat voor de gedecentraliseerde procedure") wordt gehandeld, en bij de bevoegde autoriteiten van de betrokken lidstaten.

2. De aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen moet het volgende bevatten:

a) de in de artikelen 6, 9 tot en met 14 en 62 bedoelde gegevens en documenten;

b) een lijst van de bij de aanvraag betrokken lidstaten.

3. De ~~aanvrager~~***bevoegde autoriteit van de referentielidstaat voor de gedecentraliseerde procedure*** stelt ~~alle~~***de coördinatiegroep voor gedecentraliseerde en wederzijdse-erkenningsprocedures in kennis van een aanvraag, die vervolgens de*** bevoegde autoriteiten van alle lidstaten ~~op het moment van indienen~~ in kennis ~~van zijn of haar aanvraag~~***stelt***. De bevoegde autoriteit van een lidstaat kan om gegronde volksgezondheidsredenen verzoeken aan de procedure deel te nemen en stelt de aanvrager en de bevoegde autoriteit van de referentielidstaat voor de gedecentraliseerde procedure binnen dertig dagen na de datum van indiening van de aanvraag in kennis van haar verzoek. De aanvrager verstrekt de aanvraag onverwijld aan de bevoegde autoriteiten van de lidstaten die deelnemen aan de procedure. **[Am. 150]**

4. In gevallen waarin de bevoegde autoriteit van de referentielidstaat voor de gedecentraliseerde procedure bij het onderzoek van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van oordeel is dat de maturiteit en de kwaliteit van de verstrekte gegevens niet toereikend zijn om het onderzoek van de aanvraag af te ronden, kan het onderzoek binnen negentig dagen na de validatie van de aanvraag worden beëindigd.

De bevoegde autoriteit van de referentielidstaat voor de gedecentraliseerde procedure vat de tekortkomingen schriftelijk samen. Op basis hiervan brengt de bevoegde autoriteit van de referentielidstaat voor de gedecentraliseerde procedure de aanvrager en de bevoegde autoriteiten van de betrokken lidstaten daarvan op de hoogte en stelt zij een termijn vast om de tekortkomingen te verhelpen. De aanvraag wordt opgeschort totdat de aanvrager de tekortkomingen heeft verholpen. Indien de aanvrager verzuimt om deze tekortkomingen binnen de door de bevoegde autoriteit van de referentielidstaat voor de gedecentraliseerde procedure vastgestelde termijn te verhelpen, wordt de aanvraag ***standaard*** geacht te zijn ingetrokken. **[Am. 151]**

De bevoegde autoriteit van de referentielidstaat voor de gedecentraliseerde procedure stelt de bevoegde autoriteiten van de betrokken lidstaten en de aanvrager daarvan in kennis.

5. De bevoegde autoriteit van de referentielidstaat voor de gedecentraliseerde procedure stelt binnen 120 dagen na de validatie van de aanvraag een beoordelingsverslag, een samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter samen en zendt deze toe aan de betrokken lidstaten en de aanvrager.

6. Binnen zestig dagen na ontvangst van het beoordelingsverslag keuren de bevoegde autoriteiten van de betrokken lidstaten dit verslag, de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter goed en stellen zij de bevoegde autoriteit van de referentielidstaat voor de gedecentraliseerde procedure hiervan in kennis. De bevoegde autoriteit van de referentielidstaat voor de gedecentraliseerde procedure registreert de instemming van alle partijen, sluit de procedure en stelt de aanvrager daarvan in kennis.

7. De bevoegde autoriteiten van alle betrokken lidstaten waar overeenkomstig lid 1 een aanvraag is ingediend, nemen binnen dertig dagen na de vaststelling van de algehele instemming een besluit overeenkomstig de artikelen 43 tot en met 45 en in overeenstemming met het beoordelingsverslag, de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter, zoals deze zijn goedgekeurd.

Afdeling 4

Wederzijdse erkenning van nationale vergunningen voor het in de handel brengen

Artikel 35

Toepassingsgebied van de wederzijdse-erkenningsprocedure voor nationale vergunningen voor het in de handel brengen

Een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in het kader van een wederzijdse-erkenningsprocedure voor nationale vergunningen voor het in de handel brengen, die is verleend krachtens de artikelen 43 tot en met 45 en overeenkomstig artikel 32, wordt bij de bevoegde autoriteiten van andere lidstaten ingediend overeenkomstig de procedure van artikel 36.

Artikel 36

De wederzijdse-erkenningsprocedure voor nationale vergunningen voor het in de handel brengen

1. Een aanvraag voor wederzijdse erkenning van een krachtens de artikelen 43 tot en met 45 en overeenkomstig artikel 32 in verschillende lidstaten en voor hetzelfde geneesmiddel verleende vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend bij de bevoegde autoriteit van de lidstaat die de vergunning voor het in de handel brengen heeft verleend ("referentielidstaat voor de wederzijdse-erkenningsprocedure") en bij de bevoegde autoriteiten van de betrokken lidstaten wanneer de aanvrager een nationale vergunning voor het in de handel brengen wenst te verkrijgen.

2. De aanvraag omvat een lijst van de lidstaten die bij de aanvraag betrokken zijn.

3. De bevoegde autoriteit van de referentielidstaat voor de wederzijdse-erkenningsprocedure wijst een aanvraag voor wederzijdse erkenning van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel binnen een jaar na de verlening van die vergunning voor het in de handel brengen af, tenzij de bevoegde autoriteit van de lidstaat de bevoegde autoriteit van de referentielidstaat voor de wederzijdse-erkenningsprocedure in kennis stelt van haar belang bij dit geneesmiddel.

4. De ~~aanvrager~~***bevoegde autoriteit van de referentielidstaat voor de gedecentraliseerde procedure*** stelt ***de coördinatiegroep voor gedecentraliseerde en wederzijdse-erkenningsprocedures in kennis van een aanvraag, die vervolgens*** de bevoegde autoriteiten van alle lidstaten ~~op het moment van indienen~~ in kennis ~~van zijn of haar aanvraag~~***stelt***. De bevoegde autoriteit van een lidstaat kan om gegronde volksgezondheidsredenen verzoeken aan de procedure deel te nemen en stelt de aanvrager en de bevoegde autoriteit van de referentielidstaat voor de wederzijdse-erkenningsprocedure binnen dertig dagen na de datum van indiening van de aanvraag in kennis van haar verzoek. De aanvrager verstrekt de aanvraag onverwijld aan de bevoegde autoriteiten van de lidstaten die deelnemen aan de procedure. **[Am. 152]**

5. Indien de bevoegde autoriteiten van de betrokken lidstaten dat vereisen, verzoekt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de bevoegde autoriteit van de referentielidstaat voor de wederzijdse-erkenningsprocedure het beoordelingsverslag dat is opgesteld voor het geneesmiddel waarop de aanvraag betrekking heeft, te actualiseren. In dat geval actualiseert de referentielidstaat het beoordelingsverslag binnen negentig dagen na de validatie van de aanvraag. Indien de bevoegde autoriteiten van de betrokken lidstaten niet verlangen dat het beoordelingsverslag wordt geactualiseerd, verstrekt de referentielidstaat het beoordelingsverslag binnen dertig dagen.

6. Binnen zestig dagen na ontvangst van het beoordelingsverslag keuren de bevoegde autoriteiten van de betrokken lidstaten dit verslag, de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter goed en stellen zij de bevoegde autoriteit van de referentielidstaat hiervan in kennis.

7. De bevoegde autoriteit van de referentielidstaat voor de wederzijdse-erkenningsprocedure registreert de instemming van alle partijen, sluit de procedure en stelt de aanvrager daarvan in kennis. Het beoordelingsverslag evenals de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter die door de bevoegde autoriteit van de referentielidstaat voor de wederzijdse-erkenningsprocedure zijn goedgekeurd, worden aan de betrokken lidstaten en de aanvrager toegezonden.

8. De bevoegde autoriteiten van alle betrokken lidstaten waar overeenkomstig lid 1 een aanvraag is ingediend, nemen binnen dertig dagen na de vaststelling van de algehele instemming een besluit overeenkomstig de artikelen 43 tot en met 45 en in overeenstemming met het beoordelingsverslag, de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter, zoals deze zijn goedgekeurd.

Afdeling 5

Coördinatie van nationale vergunningen voor het in de handel brengen

Artikel 37

Coördinatiegroep voor de gedecentraliseerde en wederzijdse-erkenningsprocedures

1. Er wordt een coördinatiegroep voor de gedecentraliseerde en wederzijdse-erkenningsprocedures (“coördinatiegroep”) opgericht om:

a) alle vraagstukken in verband met het verlenen van nationale vergunningen voor het in de handel brengen van een geneesmiddel in twee of meer lidstaten overeenkomstig de procedures van de afdelingen 3, 4 en 5 van dit hoofdstuk, en van artikel 95 te onderzoeken;

b) overeenkomstig de artikelen 108, 110, 112, 116 en 121 vraagstukken in verband met geneesmiddelenbewaking te onderzoeken van geneesmiddelen waarvoor nationale vergunningen voor het in de handel brengen zijn afgegeven;

c) overeenkomstig artikel 93, lid 1, vraagstukken in verband met wijzigingen in nationale vergunningen voor het in de handel brengen te onderzoeken.

De coördinatiegroep baseert zich voor het vervullen van haar geneesmiddelenbewakingstaken zoals bedoeld in de eerste alinea, punt b), waaronder de goedkeuring van risicomanagementsystemen en monitoring van de doeltreffendheid daarvan, op de wetenschappelijke beoordelingen en aanbevelingen van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking als bedoeld in artikel 149 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004].

2. De coördinatiegroep bestaat uit één vertegenwoordiger van iedere lidstaat ***en één vertegenwoordiger van patiëntenorganisaties, die worden***~~, die wordt~~ benoemd voor een termijn van drie jaar, met mogelijkheid tot verlenging. ~~Lidstaten kunnen een plaatsvervanger aanwijzen~~***Er mogen plaatsvervangers worden aangewezen*** voor een termijn van drie jaar met mogelijkheid tot verlenging. De leden van de coördinatiegroep kunnen zich laten vergezellen door deskundigen. **[Am. 153]**

De leden van de coördinatiegroep en de deskundigen maken voor het vervullen van hun taken gebruik van de wetenschappelijke en regelgevingsmiddelen die ter beschikking staan van de bevoegde autoriteiten van de lidstaten. Elke bevoegde autoriteit van de lidstaat monitort het deskundigheidsniveau van de verrichte beoordelingen en ondersteunt de werkzaamheden van de benoemde leden van de coördinatiegroepen en de deskundigen.

Artikel 147 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] is op de coördinatiegroep van toepassing voor zover het transparantie en de onafhankelijkheid van de leden ervan betreft.

3. Het Bureau verzorgt het secretariaat van deze coördinatiegroep. De coördinatiegroep stelt zijn reglement van orde vast, dat in werking treedt na een gunstig advies van de Commissie. Dit reglement van orde wordt openbaar gemaakt.

4. De directeur van het Bureau of de vertegenwoordiger van de directeur en de vertegenwoordigers van de Commissie zijn gerechtigd alle vergaderingen van de coördinatiegroep bij te wonen.

5. De leden van de coördinatiegroep zorgen voor passende coördinatie tussen de taken van de groep en de werkzaamheden van de bevoegde autoriteiten van de lidstaten, met inbegrip van de adviesorganen die betrokken zijn bij het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen.

6. Behalve wanneer in deze richtlijn anders is bepaald, doen de vertegenwoordigers van alle lidstaten binnen de coördinatiegroep al het mogelijke om bij consensus een standpunt te bepalen over de te nemen maatregelen. Indien een dergelijke consensus niet kan worden bereikt, geldt het standpunt van de meerderheid van de binnen de coördinatiegroep vertegenwoordigde lidstaten.

7. De leden van de coördinatiegroep mogen, zelfs na beëindiging van hun werkzaamheden, geen onder het beroepsgeheim vallende gegevens openbaar maken.

Artikel 38

Uiteenlopende standpunten van de lidstaten in gedecentraliseerde of wederzijdse-erkenningsprocedures

1. Indien er na het verstrijken van de in artikel 34, lid 6, of artikel 36, lid 6, vastgestelde termijn een verschil van mening bestaat tussen de lidstaten over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen kan worden afgegeven wegens een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid, licht de betrokken lidstaat die een andere mening is toegedaan, uitgebreid aan de referentielidstaat, de andere betrokken lidstaten en de aanvrager toe op welke punten hij een andere mening is toegedaan en waarom. De punten waarover verschil van mening bestaat, worden onverwijld aan de coördinatiegroep doorgegeven.

2. Er wordt door middel van richtsnoeren die de Commissie vaststelt, bepaald wat een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid vormt.

3. In de coördinatiegroep stellen alle lidstaten die een andere mening zijn toegedaan, alles in het werk om overeenstemming te bereiken over de te nemen maatregelen. Zij bieden de aanvrager de gelegenheid zijn of haar standpunt mondeling of schriftelijk toe te lichten. Indien de lidstaten binnen zestig dagen nadat is meegedeeld over welke punten verschil van mening bestaat, bij consensus overeenstemming bereiken, stelt de referentielidstaat de overeenstemming vast, sluit hij de procedure en brengt hij de aanvrager hiervan op de hoogte. De in artikel 34, lid 7, of artikel 36, lid 8, omschreven procedure is van toepassing.

4. Als het niet binnen de in lid 3 vastgestelde periode van zestig dagen mogelijk is bij consensus overeenstemming te bereiken, wordt het standpunt van de meerderheid van de in de coördinatiegroep vertegenwoordigde lidstaten toegezonden aan de Commissie, die de procedure van de artikelen 41 en 42 toepast.

5. In het in lid 4 bedoelde geval kunnen de lidstaten die het beoordelingsverslag, de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter van de referentielidstaat hebben goedgekeurd, op verzoek van de aanvrager het geneesmiddel toelaten zonder de uitkomst van de procedure van artikel 41 af te wachten. In dat geval wordt de nationale vergunning voor het in de handel brengen verleend zonder afbreuk te doen aan de uitkomst van deze procedure.

Artikel 39

Verwijzingsprocedure voor uiteenlopende besluiten van lidstaten

Indien voor een bepaald geneesmiddel overeenkomstig artikel 6 en de artikelen 9 tot en met 14 aanvragen voor een nationale vergunning voor het in de handel brengen zijn ingediend en de lidstaten uiteenlopende besluiten hebben genomen betreffende de nationale vergunning voor het in de handel brengen, de wijziging, schorsing of intrekking daarvan of betreffende de samenvatting van de productkenmerken, kan de bevoegde autoriteit van de lidstaat, de Commissie of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de kwestie voorleggen aan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik met het oog op de toepassing van de procedure van de artikelen 41 en 42.

Artikel 40

Harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken

1. Om de harmonisatie van nationale vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen in de Unie te bevorderen, sturen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten ieder jaar de in artikel 37 bedoelde coördinatiegroep een lijst van de geneesmiddelen waarvoor een geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken moet worden opgesteld.

2. De coördinatiegroep stelt een lijst vast van geneesmiddelen waarvoor een geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken moet worden opgesteld, rekening houdend met de voorstellen van de bevoegde autoriteiten van alle lidstaten, en stuurt deze lijst naar de Commissie.

3. De Commissie of de bevoegde autoriteit van een lidstaat kan, in overleg met het Bureau en rekening houdend met de standpunten van de belanghebbende partijen, de kwestie betreffende de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken van die geneesmiddelen voorleggen aan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik met het oog op de toepassing van de procedure van de artikelen 41 en 42.

Artikel 41

Wetenschappelijke beoordeling door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik in het kader van een verwijzingsprocedure

1. Wanneer naar de procedure van dit artikel wordt verwezen, neemt het in artikel 148 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] bedoelde Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik de kwestie in overweging en brengt het, binnen een termijn van zestig dagen vanaf de datum dat de zaak aan het Comité werd voorgelegd, een met redenen omkleed advies uit.

Bij gevallen die overeenkomstig de artikelen 39, 40 en 95 aan het Comité worden voorgelegd, kan het die termijn echter met ten hoogste negentig dagen verlengen.

Het Comité kan op voorstel van zijn voorzitter instemmen met een kortere termijn.

2. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik wijst met het oog op zijn beraadslagingen een van zijn leden tot rapporteur aan. Om over specifieke zaken advies uit te brengen kan het Comité ook een beroep doen op onafhankelijke deskundigen. Bij de aanwijzing van deskundigen stelt het Comité hun taken vast en geeft het aan binnen welke termijn deze moeten worden voltooid.

3. Alvorens advies uit te brengen stelt het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik de aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen in de gelegenheid om binnen een door het Comité vast te stellen termijn een schriftelijke of mondelinge toelichting te geven.

Het advies van het Comité gaat vergezeld van een samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter.

Indien het Comité het nuttig acht, kan het andere personen uitnodigen om inlichtingen te verstrekken over de zaak die aan het Comité is voorgelegd of het kan een openbare hoorzitting in overweging nemen.

In overleg met de betrokken partijen stelt het Bureau een reglement van orde op inzake de organisatie en het verloop van openbare hoorzittingen overeenkomstig artikel 163 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004].

Het Comité kan de in lid 1 genoemde termijnen opschorten om de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de gelegenheid te bieden een toelichting voor te bereiden.

4. Het Bureau stelt de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen er onverwijld van in kennis wanneer er in het advies van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik is bepaald dat:

a) de aanvraag niet aan de criteria voor een vergunning voor het in de handel brengen voldoet;

b) de overeenkomstig artikel 62 door de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende samenvatting van de productkenmerken moet worden gewijzigd;

c) aan de vergunning voor het in de handel brengen bepaalde voorwaarden moeten worden verbonden die essentieel worden geacht voor een veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel alsook voor de geneesmiddelenbewaking;

d) een vergunning voor het in de handel brengen moet worden geschorst, gewijzigd of ingetrokken;

e) het geneesmiddel voldoet aan de voorwaarden van artikel 83 met betrekking tot geneesmiddelen voor de aanpak van een onvervulde medische behoefte.

Binnen twaalf dagen na ontvangst van het advies kan de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen het Bureau schriftelijk kennisgeven van zijn of haar voornemen om te verzoeken om een heroverweging van dat advies. In dat geval zendt hij of zij het Bureau binnen zestig dagen na ontvangst van het advies de gedetailleerde gronden van zijn of haar bezwaar.

Binnen zestig dagen na ontvangst van de gronden van het bezwaar heroverweegt het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik zijn oordeel overeenkomstig de bepalingen van artikel 12, lid 2, derde alinea, van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004]. De redenen voor de na heroverweging bereikte conclusie worden bij het in artikel 12, lid 2, derde alinea, van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] bedoelde beoordelingsverslag gevoegd.

5. Binnen twaalf dagen na de vaststelling van het definitieve advies van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik zendt het Bureau dit advies, evenals een verslag met een beschrijving van de beoordeling van het geneesmiddel en van de redenen voor de conclusies, naar de bevoegde autoriteiten van de lidstaten, de Commissie en de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Wanneer over de verlening of het behoud van een vergunning voor het in de handel brengen van het betrokken geneesmiddel een gunstig advies wordt uitgebracht, worden bij dit definitieve advies de volgende documenten gevoegd:

a) samenvatting van de kenmerken van het product bedoeld in artikel 62;

b) de details van voorwaarden waaraan de vergunning voor het in de handel brengen wordt onderworpen in de zin van lid 4, eerste alinea, punt c);

c) de details van aanbevolen voorwaarden en beperkingen met betrekking tot een veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel;

d) de etikettering en de bijsluiter.

Artikel 42

Besluit van de Commissie

1. Binnen twaalf dagen na ontvangst van het advies van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik legt de Commissie een ontwerpbesluit voor over de aanvraag op basis van de eisen van deze richtlijn aan het in artikel 214, lid 1, bedoelde Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

In naar behoren gemotiveerde gevallen kan de Commissie het advies voor nadere bestudering terugzenden aan het Bureau.

Indien het ontwerpbesluit inhoudt dat een vergunning voor het in de handel brengen wordt verleend, worden de in artikel 41, lid 5, tweede alinea, bedoelde documenten bij het ontwerp gevoegd of wordt ernaar verwezen.

Indien een ontwerpbesluit afwijkt van het advies van het Bureau, verstrekt de Commissie een uitgebreide toelichting van de redenen voor de afwijkingen.

De Commissie zendt het ontwerpbesluit toe aan de bevoegde autoriteiten van de lidstaten en aan de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen***, en maakt het besluit, met inbegrip van de motivering, openbaar***. **[Am. 154]**

2. Binnen twaalf dagen nadat de Commissie het advies van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik heeft verkregen, stelt zij door middel van uitvoeringshandelingen een definitief besluit vast.

Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 214, leden 2 en 3, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

3. Wanneer een lidstaat belangrijke nieuwe vragen van wetenschappelijke of technische aard opwerpt, waarop in het advies van het Bureau niet is ingegaan, kan de Commissie de aanvraag voor verdere behandeling naar het Bureau terugverwijzen. In dat geval beginnen de in de leden 1 en 2 beschreven procedures na ontvangst van het antwoord van het Bureau opnieuw.

4. Het in lid 2 bedoelde besluit wordt tot alle lidstaten gericht en wordt ter informatie aan de aanvrager of de houder van vergunning voor het in de handel brengen toegezonden. Binnen dertig dagen na de kennisgeving van het in lid 2 bedoelde besluit nemen de betrokken lidstaten en de referentielidstaat een besluit om hetzij de vergunning voor het in de handel brengen te verlenen of in te trekken, hetzij de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen zodanig aan te passen dat die voldoen aan het in lid 2 bedoelde besluit. In het besluit tot verlening, schorsing, intrekking of wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen verwijzen de lidstaten naar het overeenkomstig lid 2 genomen besluit. Zij stellen het Bureau hiervan in kennis.

5. Wanneer het toepassingsgebied van de krachtens artikel 95 ingeleide procedure geneesmiddelen omvat, waarvoor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven overeenkomstig artikel 95, lid 2, derde alinea, stelt de Commissie zo nodig besluiten vast tot wijziging, schorsing of intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen, of tot weigering van verlenging van de betrokken vergunningen voor het in de handel brengen overeenkomstig dit artikel.

Afdeling 6

Resultaten van het onderzoek van aanvragen voor een nationale vergunning voor het in de handel brengen

Artikel 43

Verlening van de nationale vergunning voor het in de handel brengen

1. Wanneer een bevoegde autoriteit van de lidstaat een nationale vergunning voor het in de handel brengen verleent, stelt zij de aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen in kennis van de samenvatting van de productkenmerken, de bijsluiter en de etikettering alsook van alle overeenkomstig de artikelen 44 en 45 vastgestelde voorwaarden, samen met eventuele termijnen om aan die voorwaarden te voldoen.

2. De bevoegde autoriteiten van de lidstaten treffen alle nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat de gegevens in de samenvatting van de productkenmerken in overeenstemming zijn met de bij of na het verlenen van de nationale vergunning voor het in de handel brengen aanvaarde gegevens.

3. De nationale vergunningen voor het in de handel brengen in combinatie met de samenvatting van de productkenmerken, de bijsluiter***, het beheer- en toegangsplan voor antimicrobiële stoffen, de in artikel 17, lid 1, punten a) en b), bedoelde speciale informatie-eisen*** en de overeenkomstig de artikelen ***17,*** 44 en 45 vastgestelde voorwaarden en eventuele verplichtingen die vervolgens overeenkomstig artikel 87 zijn opgelegd, worden onverwijld samen met eventuele termijnen om aan die voorwaarden en verplichtingen te voldoen door de bevoegde autoriteiten van de lidstaten openbaar gemaakt voor elk geneesmiddel waarvoor zij een vergunning voor het in de handel brengen hebben verleend. **[Am. 155]**

4. De bevoegde autoriteit van de lidstaat kan, onafhankelijk van de door de houder van een vergunning voor het in de handel brengen verstrekte gegevens, de beschikbare extra gegevens in overweging nemen en op grond daarvan beslissen. De samenvatting van de productkenmerken wordt op basis daarvan geactualiseerd indien het aanvullende bewijsmateriaal van invloed is op de baten-risicobalans van een geneesmiddel. ***De bevoegde autoriteit stelt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen onverwijld in kennis van haar besluit, met inbegrip van de redenen voor dat besluit.*** **[Am. 156]**

5. De bevoegde autoriteiten van de lidstaten stellen een beoordelingsverslag op en maken opmerkingen over het dossier betreffende de resultaten van de farmaceutische en niet-klinische tests, klinische studies, het risicomanagementsysteem, de milieurisicobeoordeling en het geneesmiddelenbewakingssysteem van het betrokken geneesmiddel.

6. De bevoegde autoriteiten van de lidstaten maken het beoordelingsverslag onverwijld openbaar, met vermelding van de redenen voor hun advies en na weglating van alle gegevens van commercieel vertrouwelijke aard. De motivering wordt voor iedere aangevraagde therapeutische indicatie afzonderlijk aangegeven.

7. Het in lid 5 bedoelde openbare beoordelingsverslag bevat een samenvatting die geschreven is op een voor het publiek begrijpelijke wijze. De samenvatting bevat met name een deel over de voorwaarden voor het gebruik van het geneesmiddel.

Artikel 44

Nationale vergunningen voor het in de handel brengen onder voorwaarden

1. Aan het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel kunnen een of meer van de volgende voorwaarden worden verbonden:

a) het nemen van bepaalde, in het risicomanagementsysteem op te nemen maatregelen om te zorgen voor een veilig gebruik van het geneesmiddel;

b) het uitvoeren van veiligheidsonderzoek na verlening van een vergunning;

c) het naleven van verplichtingen inzake de registratie of melding van vermoedelijke bijwerkingen, die strenger zijn dan de in hoofdstuk IX bedoelde verplichtingen;

d) andere voorwaarden of beperkingen met betrekking tot een veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel;

e) het bestaan van een adequaat geneesmiddelenbewakingssysteem;

f) het uitvoeren van werkzaamheidsonderzoek na verlening van een vergunning, in het kader waarvan vraagstukken met betrekking tot sommige aspecten van de werkzaamheid van het geneesmiddel worden afgebakend, die pas kunnen worden opgelost nadat het geneesmiddel in de handel is gebracht;

g) in het geval van geneesmiddelen waarbij***, op grond van naar behoren in het beoordelingsverslag gemotiveerde redenen,*** aanzienlijke onzekerheid bestaat over de relatie tussen het surrogaateindpunt en de verwachte gezondheids-uitkomst, indien van toepassing en relevant voor de baten-risicobalans, ***met name bij nieuwe werkzame stoffen en therapeutische indicaties,*** een verplichting om na de verlening van een vergunning de klinische voordelen te onderbouwen; **[Am. 157]**

h) het uitvoeren van milieurisicobeoordelingsonderzoek na verlening van een vergunning, het verzamelen van monitoringgegevens of informatie over gebruik, wanneer vastgestelde of mogelijke zorgen over risico's voor het milieu of de volksgezondheid, met inbegrip van resistentie tegen antimicrobiële stoffen, nader moeten worden onderzocht nadat het geneesmiddel in de handel is gebracht;

i) het uitvoeren van onderzoek na verlening van een vergunning om een veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel te verbeteren;

j) het, in voorkomend geval, uitvoeren van geneesmiddelspecifiek validatie-onderzoek om controlemethoden aan de hand van dierproeven te vervangen door methoden zonder dierproeven.

De verplichting om het in de eerste alinea, punt f), bedoelde werkzaamheidsonderzoek na verlening van een vergunning uit te voeren, is gebaseerd op de overeenkomstig artikel 88 vastgestelde gedelegeerde handelingen.

2. In de vergunning voor het in de handel brengen worden zo nodig termijnen vastgesteld waarbinnen aan de in lid 1, eerste alinea, bedoelde voorwaarden moet worden voldaan.

Artikel 45

Nationale vergunning voor het in de handel brengen in uitzonderlijke omstandigheden

1. Wanneer een aanvrager in uitzonderlijke omstandigheden in een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel krachtens artikel 6, of in een aanvraag voor een nieuwe therapeutische indicatie van een bestaande vergunning voor het in de handel brengen krachtens artikel 92, geen volledige gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel onder normale gebruiksomstandigheden kan verstrekken, kan de bevoegde autoriteit van de lidstaat, in afwijking van artikel 6, onder specifieke voorwaarden een vergunning krachtens artikel 43 verlenen, indien aan de volgende eisen is voldaan:

a) de aanvrager heeft in het aanvraagdossier aangetoond dat er objectieve en controleerbare redenen zijn om geen volledige gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel onder normale gebruiksomstandigheden te kunnen indienen op basis van een van de in bijlage II vermelde gronden;

b) met uitzondering van de in punt a) bedoelde gegevens, is het aanvraagdossier volledig en voldoet het aan alle eisen van deze richtlijn;

c) in het besluit van de bevoegde autoriteiten van de lidstaten zijn specifieke voorwaarden opgenomen, met name om de veiligheid van het geneesmiddel te waarborgen en ervoor te zorgen dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten in kennis stelt van alle incidenten in verband met het gebruik van het geneesmiddel en zo nodig passende maatregelen neemt.

2. De handhaving van de toegelaten nieuwe therapeutische indicatie en van de geldigheid van de nationale vergunning voor het in de handel brengen hangt af van de herbeoordeling, twee jaar na de datum waarop de nieuwe therapeutische indicatie werd toegelaten of de vergunning voor het in de handel brengen werd verleend, van de voorwaarden in lid 1, en vervolgens op basis van een risicogebaseerde frequentie die door de bevoegde autoriteiten van de lidstaat wordt bepaald en in de vergunning voor het in de handel brengen wordt gespecificeerd.

Deze herbeoordeling wordt uitgevoerd op basis van een verzoek van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen om de toegelaten nieuwe therapeutische indicatie te handhaven of de vergunning voor het in de handel brengen in uitzonderlijke omstandigheden te verlengen.

Artikel 46

Geldigheid en verlenging van de vergunning voor het in de handel brengen

1. Onverminderd lid 4 is een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel voor onbepaalde tijd geldig.

Een overeenkomstig artikel 45, lid 1, verleende nationale vergunning voor het in de handel brengen is in afwijking van de eerste alinea vijf jaar geldig en wordt overeenkomstig lid 2 verlengd.

Wanneer een bevoegde autoriteit van de lidstaat een nationale vergunning voor het in de handel brengen verleent, kan hij of zij op basis van objectieve en naar behoren gemotiveerde redenen in verband met de veiligheid van het geneesmiddel besluiten om in afwijking van de eerste alinea de geldigheid van de nationale vergunning voor het in de handel brengen tot vijf jaar te beperken.

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen kan een aanvraag tot verlenging van een krachtens lid 1, tweede of derde alinea, verleende nationale vergunning voor het in de handel brengen indienen. Een dergelijke aanvraag moet ten minste negen maanden voordat de nationale vergunning voor het in de handel brengen haar geldigheid verliest, worden ingediend.

3. Zodra de aanvraag tot verlenging binnen de in lid 2 bedoelde termijn is ingediend, blijft de nationale vergunning voor het in de handel brengen geldig totdat de bevoegde autoriteit van de lidstaat een besluit neemt.

4. De bevoegde autoriteit van de lidstaat kan de nationale vergunning voor het in de handel brengen op basis van een herbeoordeling van de baten-risicobalans verlengen. De vergunning voor het in de handel brengen is na verlenging voor onbeperkte tijd geldig.

Artikel 47

Weigering van een nationale vergunning voor het in de handel brengen

1. De nationale vergunning voor het in de handel brengen wordt geweigerd indien, na controle van de in artikel 6 bedoelde gegevens en documenten en met inachtneming van de specifieke eisen van de artikelen 9 tot en met 14, wordt geoordeeld dat:

a) de baten-risicobalans niet gunstig is;

b) de aanvrager de kwaliteit, de veiligheid of de werkzaamheid van het geneesmiddel niet behoorlijk en niet voldoende heeft aangetoond;

c) het geneesmiddel niet de opgegeven kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit;

d) de aanvrager de milieurisicobeoordeling onvolledig of onvoldoende heeft onderbouwd ***en het feit dat de milieurisicobeoordeling onvolledig is niet naar behoren heeft verantwoord of onderbouwd,*** of dat de aanvrager de in de milieurisicobeoordeling vastgestelde risico's onvoldoende heeft aangepakt ***of onvoldoende risicobeperkende maatregelen heeft genomen overeenkomstig artikel 22, lid 3***; **[Am. 158]**

d bis) voor geneesmiddelen waarvan het referentiegeneesmiddel vóór 30 oktober 2005 voor het eerst is toegelaten, kan de nationale vergunning voor het in de handel brengen worden geweigerd indien wordt geoordeeld dat de milieurisicobeoordeling onvolledig is of onvoldoende is onderbouwd en dat de desbetreffende geneesmiddelen schadelijk kunnen zijn voor het milieu; **[Am. 159]**

e) de door de aanvrager voorgestelde etikettering en bijsluiter niet in overeenstemming zijn met hoofdstuk VI.

2. De nationale vergunning voor het in de handel brengen wordt eveneens geweigerd wanneer de ter ondersteuning van de aanvraag verstrekte gegevens of documenten niet in overeenstemming zijn met artikel 6, leden 1 tot en met 6, en de artikelen 9 tot en met 14.

3. De aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen is verantwoordelijk voor de nauwkeurigheid van de ingediende gegevens en documenten.

Afdeling 7

Specifieke eisen voor pediatrische geneesmiddelen

Artikel 48

Naleving van het plan voor pediatrisch onderzoek

1. De bevoegde autoriteit van de lidstaat waar een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen of een wijziging van een vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend krachtens de bepalingen van dit hoofdstuk of van hoofdstuk VIII, controleert of de aanvraag voldoet aan de eisen van artikel 6, lid 5.

2. Indien de aanvraag wordt ingediend volgens de procedure van de afdelingen 3 en 4 van dit hoofdstuk, wordt de controle op de naleving, met inbegrip van een eventueel verzoek om advies van het Bureau overeenkomstig lid 3, punt b), door de referentielidstaat verricht.

3. Het in artikel 148 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] bedoelde Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik kan worden verzocht advies uit te brengen over de vraag of het door de aanvrager uitgevoerde onderzoek in overeenstemming is met het goedgekeurde plan voor pediatrisch onderzoek als omschreven in artikel 74 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004], in de volgende gevallen:

a) door de aanvrager, voorafgaand aan het indienen van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen of voor een wijziging van een vergunning voor het in de handel brengen;

b) door de bevoegde autoriteit van de lidstaat, bij de validatie van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen of van een wijziging van een vergunning voor het in de handel brengen, indien die aanvraag nog niet een dergelijk advies bevat.

4. In het geval van een aanvraag overeenkomstig lid 3, punt a), dient de aanvrager zijn of haar aanvraag pas in zodra het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik advies heeft uitgebracht en wordt een afschrift daarvan bij de aanvraag gevoegd.

5. De lidstaten houden naar behoren rekening met een overeenkomstig lid 3 opgesteld advies.

6. Wanneer de bevoegde autoriteit van de lidstaat bij de wetenschappelijke beoordeling van een geldige aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen of een wijziging van een vergunning voor het in de handel brengen vaststelt dat het onderzoek niet in overeenstemming met het goedgekeurde plan voor pediatrisch onderzoek is uitgevoerd, komt het geneesmiddel niet in aanmerking voor de beloningen en stimulansen zoals bepaald in artikel 86.

Artikel 49

Gegevens afkomstig van een plan voor pediatrisch onderzoek

1. Wanneer een vergunning voor het in de handel brengen of een wijziging van een vergunning voor het in de handel brengen wordt verleend overeenkomstig de bepalingen van dit hoofdstuk of de bepalingen van hoofdstuk VIII:

a) worden de resultaten van alle klinische studies die in overeenstemming met een goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek als bedoeld in 6, lid 5, punt a), zijn uitgevoerd, bij de samenvatting van de productkenmerken, en in voorkomend geval, de bijsluiter gevoegd, of

b) wordt elke overeengekomen ontheffing als bedoeld in artikel 6, lid 5, punten b) en c), in de samenvatting van de productkenmerken en, in voorkomend geval, in de bijsluiter van het betrokken geneesmiddel vermeld.

2. Indien de aanvraag in overeenstemming is met alle maatregelen in het voltooide goedgekeurde plan voor pediatrisch onderzoek en de resultaten van overeenkomstig dat goedgekeurde plan voor pediatrisch onderzoek verrichte onderzoeken in de samenvatting van de kenmerken van het product tot uitdrukking komen, neemt de bevoegde autoriteit van de lidstaat in de vergunning voor het in de handel brengen de verklaring op dat de aanvraag aan het voltooide goedgekeurde plan voor pediatrisch onderzoek voldoet. ***De bevoegde autoriteit maakt de conclusies van de beoordeling van de naleving van het voltooide goedgekeurde plan voor pediatrisch onderzoek openbaar.*** **[Am. 160]**

3. Een aanvraag voor nieuwe therapeutische indicaties, met inbegrip van pediatrische indicaties, nieuwe farmaceutische vormen, concentraties en toedieningswegen voor geneesmiddelen waarvoor overeenkomstig de bepalingen van dit hoofdstuk of van hoofdstuk VIII een vergunning is verleend en die of door een aanvullend beschermingscertificaat krachtens [Verordening (EG) nr. 469/2009 — PB: gelieve verwijzing te vervangen door een nieuw instrument wanneer dit is vastgesteld] of door een voor de verlening van het aanvullende beschermingscertificaat in aanmerking komend octrooi worden beschermd, kan via de procedure van de artikelen 41 en 42 worden ingediend.

4. De in lid 3 bedoelde procedure geldt uitsluitend voor de beoordeling van het te wijzigen specifieke deel van de samenvatting van de productkenmerken.

Hoofdstuk IV

Status ten aanzien van receptplichtigheid (voorschriftplichtigheid)

Artikel 50

Status van geneesmiddelen ten aanzien van receptplichtigheid

1. Wanneer een vergunning voor het in de handel brengen wordt verleend, specificeren de bevoegde autoriteiten aan de hand van de criteria van artikel 51 de status van het geneesmiddel ten aanzien van receptplichtigheid als:

a) een geneesmiddel waarvoor een medisch recept is vereist, of

b) een geneesmiddel waarvoor geen medisch recept is vereist.

2. De bevoegde autoriteiten kunnen voor geneesmiddelen waarvoor een medisch recept is vereist, subcategorieën vaststellen. In dat geval vermelden zij de volgende status ten aanzien van receptplichtigheid:

a) geneesmiddelen waarvoor een recept is vereist en waarvan de verstrekking al dan niet verlengbaar is;

b) geneesmiddelen waarvoor een bijzonder medisch recept is vereist;

c) geneesmiddelen waarvoor een "beperkt" medisch recept is vereist en die voorbehouden zijn voor toepassing op bepaalde specialistische terreinen.

Artikel 51

Geneesmiddelen waarvoor een medisch recept is vereist

1. Er is een recept vereist voor een geneesmiddel wanneer dit:

a) ook bij normaal gebruik, direct of indirect gevaar kan opleveren wanneer het zonder toezicht van een arts wordt gebruikt;

b) vaak en in zeer ruime mate verkeerd wordt gebruikt en daardoor een direct of indirect gevaar op kan leveren voor de gezondheid van de mens;

c) substanties of bereidingen op basis van dergelijke substanties bevat waarvan de werking of bijwerkingen nader bestudeerd moeten worden;

d) gewoonlijk door een arts wordt voorgeschreven voor parenterale toediening;

e) een ***antibioticum of andere*** antimicrobiële stof is ***met een vastgesteld risico op resistentie tegen antimicrobiële stoffen***, of **[Am. 161]**

f) een werkzame stof***, adjuvantia of andere bestanddelen of componenten*** bevat die persistent, bioaccumulerend en toxisch, of zeer persistent en zeer bioaccumulerend, persistent, mobiel en toxisch, of zeer persistent en zeer mobiel ~~is~~***is/zijn*** en waarvoor een medisch recept is vereist als risicobeperkende maatregel voor het milieu, tenzij het gebruik van het geneesmiddel en de patiëntveiligheid anders vereisen. **[Am. 162]**

1 bis. De Commissie stelt uitvoeringshandelingen vast om receptplichtige antimicrobiële stoffen toe te voegen waarvan het Bureau een risico op resistentie tegen antimicrobiële stoffen heeft vastgesteld. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 214, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld. **[Am. 163]**

2. De lidstaten kunnen aanvullende voorwaarden vaststellen voor het voorschrijven van antimicrobiële stoffen, de geldigheid van een medisch recept beperken en de voorgeschreven hoeveelheden beperken tot de hoeveelheid die nodig is voor de betrokken behandeling of therapie ***door het gebruik van voorgesneden blisterverpakkingen toe te staan***, of voor bepaalde antimicrobiële geneesmiddelen een speciaal medisch recept of een beperkt recept vereisen. **[Am. 164]**

2 bis. Voor recepten voor antibiotica gelden de volgende voorwaarden:

a) ze zijn beperkt tot de hoeveelheid die nodig is voor de betreffende behandeling of therapie;

b) ze worden slechts voor een beperkte duur voorgeschreven ter dekking van de risicoperiode bij gebruik als profylaxe;

c) een motivering is vereist wanneer geen diagnostische test is gedaan. **[Am. 165]**

2 ter. De lidstaten voorzien waar mogelijk in recepten en ontheffing per eenheid voor de betrokken behandeling of therapie. **[Am. 166]**

3. Wanneer de lidstaten voorzien in een subcategorie voor geneesmiddelen waarvoor een speciaal medisch recept is vereist, houden zij rekening met het volgende:

a) het geneesmiddel bevat, in een dosis waarvoor geen vrijstelling is verleend, een substantie die in de zin van de internationale verdragen als verdovend middel of psychotrope stof is ingedeeld;

b) het geneesmiddel kan, bij verkeerd gebruik, belangrijke risico's op geneesmiddelenmisbruik, geneesmiddelenverslaafdheid of oneigenlijk gebruik voor onwettige doeleinden opleveren, of

c) het geneesmiddel bevat een substantie die vanwege de nieuwheid en de eigenschappen ervan uit voorzorg als behorend tot de in punt a) bedoelde groep zou kunnen worden beschouwd.

4. Wanneer de lidstaten voorzien in een subcategorie voor geneesmiddelen waarvoor een beperkt medisch recept is vereist, houden zij rekening met het volgende:

a) het geneesmiddel wordt, wegens de farmacologische eigenschappen of nieuwheid ervan, of in het belang van de volksgezondheid gereserveerd voor behandelingen die alleen in een ziekenhuismilieu kunnen worden gevolgd;

b) het geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van ziekten waarvan de diagnose moet worden gesteld in een ziekenhuismilieu, of in instellingen die beschikken over adequate diagnostische middelen, hoewel de toediening en de begeleiding buiten het ziekenhuis kunnen gebeuren;

c) het geneesmiddel is bestemd voor ambulante patiënten, maar het gebruik ervan kan ernstige bijwerkingen opleveren, zodat, zo nodig, een door een specialist voorgeschreven recept is vereist en er tijdens de behandeling sprake moet zijn van extra toezicht.

c bis) het risico op resistentie tegen antimicrobiële stoffen, met inbegrip van de bijbehorende risicobeperkende maatregelen, als gevolg van het gebruik van het geneesmiddel. **[Am. 167]**

5. Een bevoegde autoriteit kan afwijkingen toestaan voor de toepassing van de leden 1, 3 en 4 ten aanzien van:

a) de eenmalige maximale dosis, de dagelijkse maximale dosis, de concentratie, de farmaceutische vorm, bepaalde soorten verpakkingen, of

~~b) andere gebruiksomstandigheden die zij heeft omschreven.~~ **[Am. 168]**

6. Indien een bevoegde autoriteit een geneesmiddel niet indeelt in een van de in artikel 50, lid 2, genoemde subcategorieën, moet zij evenwel rekening houden met de criteria van de leden 3 en 4 om te bepalen of een geneesmiddel moet worden ingedeeld als een geneesmiddel waarvoor een medisch recept is vereist.

Artikel 52

Geneesmiddelen waarvoor geen medisch recept is vereist

Geneesmiddelen waarvoor geen medisch recept is vereist, zijn geneesmiddelen die niet aan de criteria van artikel 51 voldoen.

Artikel 53

Lijst van geneesmiddelen waarvoor een medisch recept is vereist

De bevoegde autoriteiten stellen een lijst op van geneesmiddelen waarvoor op hun grondgebied een medisch recept is vereist, en geven daarbij zo nodig de categorie van receptplichtigheid aan. Zij actualiseren deze lijst jaarlijks.

Artikel 54

Wijziging van de status ten aanzien van receptplichtigheid

Wanneer er nieuwe gegevens onder de aandacht van de bevoegde autoriteiten worden gebracht, onderzoeken zij de status van een geneesmiddel ten aanzien van receptplichtigheid opnieuw en wijzigen zij deze indien nodig, waarbij zij de in artikel 51 vermelde criteria toepassen.

Artikel 55

Gegevensbescherming voor het bewijsmateriaal voor de wijziging van de status ten aanzien van receptplichtigheid

Wanneer een wijziging van de status van een geneesmiddel ten aanzien van receptplichtigheid is toegestaan op basis van significante niet-klinische tests of klinische studies, verwijst de bevoegde autoriteit gedurende een periode van één jaar nadat de eerste wijziging was toegestaan, niet naar de resultaten van deze onderzoeken bij de beoordeling van een aanvraag van een andere aanvrager of houder van een vergunning voor het in de handel brengen om de status van dezelfde stof ten aanzien van receptplichtigheid te wijzigen.

Hoofdstuk V

Plichten en aansprakelijkheid van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Artikel 56

Algemene verplichtingen

1. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is verantwoordelijk voor het op de markt aanbieden van het geneesmiddel waarvoor de vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven. De benoeming van een vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ontslaat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen niet van zijn of haar wettelijke aansprakelijkheid.

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel dat in een lidstaat in de handel is gebracht, stelt de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat in kennis van de datum waarop het geneesmiddel in die lidstaat daadwerkelijk in de handel is gebracht, rekening houdend met de verschillende aanbiedingsvormen waarvoor een vergunning is verleend.

3. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel dat in een lidstaat in de handel is gebracht, zorgt er binnen de grenzen van zijn of haar verantwoordelijkheden voor dat dit geneesmiddel voor groothandelaren, apotheken of personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen te distribueren, continu en in voldoende mate voorradig is om in de behoeften van de patiënten in die lidstaat te voorzien.

Regelingen voor de uitvoering van het eerste lid moeten bovendien gerechtvaardigd zijn vanuit het oogpunt van de bescherming van de volksgezondheid en evenredig zijn met het doel van een dergelijke bescherming, overeenkomstig de voorschriften van het Verdrag, met name die inzake het vrije verkeer van goederen en inzake mededinging.

4. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zorgt er in alle stadia van de vervaardiging en distributie voor dat de grondstoffen en ingrediënten van de geneesmiddelen en de geneesmiddelen zelf voldoen aan de eisen van deze richtlijn en, in voorkomend geval, van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] en ander Unierecht, en controleert of aan deze eisen wordt voldaan.

5. Voor integrale combinaties van een geneesmiddel met een medisch hulpmiddel en voor combinaties van een geneesmiddel met een ander product dan een medisch hulpmiddel is de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verantwoordelijk voor het volledige product wat betreft de conformiteit van het geneesmiddel met de eisen van deze richtlijn en [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004].

6. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is in de Unie gevestigd.

7. Wanneer de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van mening is of redenen heeft om aan te nemen dat het geneesmiddel dat hij of zij op de markt heeft aangeboden, niet in overeenstemming is met de vergunning voor het in de handel brengen of met deze richtlijn en [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004], neemt hij of zij onmiddellijk de nodige corrigerende maatregelen om het geneesmiddel hiermee in overeenstemming te brengen, het uit de handel te nemen of terug te roepen, naar gelang het geval. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen stelt de bevoegde autoriteiten en de betrokken distributeurs hiervan onmiddellijk in kennis.

8. Op verzoek verstrekt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de bevoegde autoriteiten gratis monsters in voldoende hoeveelheden om de door hem of haar in de handel gebrachte geneesmiddelen te kunnen controleren.

9. Op verzoek verstrekt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de bevoegde autoriteit alle gegevens over het afzetvolume van het geneesmiddel, alsook alle gegevens in zijn of haar bezit betreffende het aantal voorschriften.

Artikel 57

Verantwoordelijkheid om verslag uit te brengen over financiële overheidssteun

1. De houder van de vergunning voor het in de handel ~~brengt~~***brengen stelt*** het publiek op de hoogte van alle rechtstreekse financiële steun die hij of zij van overheidsinstanties***, door de overheid gefinancierde organen, organisaties of fondsen voor liefdadigheid of zonder winstoogmerk, ongeacht de geografische locatie, en van alle niet-rechtstreekse financiële steun die hij of zij van overheidsinstanties*** of door de overheid gefinancierde organen ***van de Unie of van een lidstaat*** heeft ontvangen in verband met onderzoeks- en ontwikkelingsactiviteiten voor het geneesmiddel waarvoor een nationale of gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven, ongeacht de juridische entiteit die die steun heeft ontvangen. **[Am. 169]**

2. Binnen dertig dagen na de verlening van de vergunning voor het in de handel brengen is het aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen om:

a) een elektronisch verslag op te stellen met vermelding van:

i) het bedrag van de ontvangen financiële steun en de datum waarop deze werd ontvangen;

ii) de ~~overheidsinstantie of het door de overheid gefinancierde orgaan~~***entiteit*** die de in punt i) bedoelde financiële steun heeft verleend; **[Am. 170]**

iii) de juridische entiteit die de in punt i) bedoelde steun heeft ontvangen.

iii bis) voor zover relevant, een onafhankelijke juridische entiteit waarvan een vergunning is verkregen met betrekking tot het geneesmiddel, of waarvan het geneesmiddel is gekocht in de eerdere fasen van zijn ontwikkeling, en in welke fase van het onderzoeks- en ontwikkelingsproces. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen neemt in het verslag zoveel mogelijk informatie op over de in lid 1 bedoelde ontvangen financiering voor het relevante geneesmiddel. **[Am. 171]**

b) ervoor te zorgen dat het elektronische verslag correct is en door een onafhankelijke externe auditor is gecontroleerd;

c) het elektronische verslag via een speciale webpagina toegankelijk te maken voor het publiek;

d) de bevoegde autoriteit van de lidstaat of, in voorkomend geval, het Bureau de elektronische link naar die webpagina mee te delen.

3. Voor de geneesmiddelen waarvoor krachtens deze richtlijn een vergunning is verleend, deelt de bevoegde autoriteit van de lidstaat de elektronische link tijdig mee aan het Bureau.

4. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zorgt ervoor dat de elektronische link actueel is, en dat het verslag, zo nodig, jaarlijks wordt geactualiseerd.

5. De lidstaten nemen passende maatregelen om ervoor te zorgen dat de in hun land gevestigde houder van de vergunning voor het in de handel brengen de leden 1, 2 en 4 naleeft.

6. De Commissie ~~kan~~***stelt uiterlijk [twaalf maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn]*** uitvoeringshandelingen ~~vaststellen~~***vast*** om de beginselen en het formaat wat betreft de overeenkomstig lid 2 te rapporteren informatie vast te stellen. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 214, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld. **[Am. 172]**

6 bis. Het Bureau zet op zijn website de links naar de informatie die overeenkomstig de leden 2 en 3 aan het Bureau is meegedeeld, in voorkomend geval gerangschikt per geneesmiddel en per lidstaat. **[Am. 173]**

Artikel 58

Traceerbaarheid van stoffen die bij de vervaardiging van geneesmiddelen worden gebruikt

1. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zorgt, indien nodig, voor de traceerbaarheid van werkzame stoffen, grondstoffen, hulpstoffen of alle andere stoffen die bestemd zijn om in alle stadia van vervaardiging en distributie in een geneesmiddel aanwezig te zijn of waarvan wordt verwacht dat zij dat zullen zijn.

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is in staat elke natuurlijke of rechtspersoon te identificeren, van wie hij of zij werkzame stoffen, grondstoffen, hulpstoffen of alle andere stoffen die bestemd zijn om in een geneesmiddel aanwezig te zijn of waarvan wordt verwacht dat zij dat zullen zijn, heeft ontvangen.

3. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen en zijn of haar leveranciers van werkzame stoffen, grondstoffen, hulpstoffen of alle andere stoffen die bij de vervaardiging van een geneesmiddel worden gebruikt, beschikken over systemen en procedures waarmee zij de in lid 2 bedoelde informatie op verzoek ter beschikking kunnen stellen van de bevoegde autoriteiten.

4. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen en zijn of haar leveranciers beschikken over systemen en procedures om de andere natuurlijke of rechtspersonen aan wie de in lid 2 bedoelde producten zijn geleverd, te identificeren. Deze informatie wordt op verzoek ter beschikking gesteld van de bevoegde autoriteiten.

Artikel 58 bis

Verplichting om in alle lidstaten een aanvraag voor prijsstelling en vergoeding in te dienen

1. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient, op verzoek van een lidstaat waar de vergunning voor het in de handel brengen geldig is, te goeder trouw en binnen de grenzen van zijn verantwoordelijkheid een aanvraag voor prijsstelling en vergoeding in voor het geneesmiddel en gaat in voorkomend geval over tot onderhandeling. Bij een positief besluit, te weten dat het geneesmiddel overeenkomstig Richtlijn 89/105/EEG in de handel mag worden gebracht, is de verplichting in artikel 56, lid 3, van deze richtlijn van toepassing, te weten ervoor te zorgen dat het geneesmiddel continu en in voldoende mate voorradig is om in de behoeften van de patiënten in die lidstaat te voorzien. De aanvraag voor prijsstelling en vergoeding voor het geneesmiddel wordt uiterlijk twaalf maanden na de datum waarop de lidstaat zijn verzoek kenbaar heeft gemaakt, ingediend, of binnen 24 maanden na die datum voor de volgende entiteiten:

i) kmo's;

ii) entiteiten die geen economische activiteit uitoefenen ("entiteit zonder winstoogmerk"); en

iii) ondernemingen die ten tijde van de afgifte van de vergunning voor het in de handel brengen niet meer dan vijf gecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen hebben ontvangen voor de betrokken onderneming of, in het geval van een onderneming die deel uitmaakt van een groep, voor de groep waarvan zij deel uitmaakt vanaf de oprichting van de onderneming of van de groep, afhankelijk van welke datum eerder valt.

De termijnen in de eerste alinea van dit lid worden met zes maanden verlengd na kennisgeving van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen aan de bevoegde autoriteit. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen geeft in dergelijke gevallen de redenen voor de vertraging aan. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen meldt via het in artikel 58 ter bedoelde EU-kennisgevingssysteem voor toegang tot geneesmiddelen dat hij aan de in de eerste alinea van dit lid vastgestelde verplichtingen heeft voldaan.

2. Voor de toepassing van lid 1 van dit artikel maken de lidstaten ofwel hun verzoek ofwel een kennisgeving dat hun verzoek later volgt kenbaar binnen één jaar na de verlening van een vergunning voor het in de handel brengen. Dit wordt gemeld via het in artikel 58 ter van deze richtlijn bedoelde EU-kennisgevingssysteem voor toegang tot geneesmiddelen. Een kennisgeving dat het verzoek later volgt, moet worden gemotiveerd. Nadat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een aanvraag voor prijsstelling en vergoeding heeft ingediend, is Richtlijn 89/105/EEG van toepassing. Wanneer een lidstaat de in Richtlijn 89/105/EEG vastgestelde termijnen niet in acht heeft genomen, wordt de in dit artikel vastgestelde verplichting voor de houder van een vergunning voor het in de handel brengen geacht in die lidstaat te zijn nagekomen.

3. In afwijking van lid 1 kan de houder van een vergunning voor het in de handel brengen van een aangewezen weesgeneesmiddel of van een geneesmiddel voor geavanceerde therapie in plaats daarvan kiezen om aan de in de lid 1 vastgestelde verplichtingen te voldoen in die lidstaten waar de relevante patiëntenpopulatie is vastgesteld.

4. Een lidstaat en een houder van een vergunning voor het in de handel brengen kunnen andere termijnen overeenkomen dan die welke in de leden 1 en 2 zijn vastgesteld. Na een verzoek overeenkomstig lid 1 kenbaar te hebben gemaakt kan een lidstaat ervoor kiezen een productspecifieke vrijstelling af te geven, waarna de verplichting om een aanvraag in te dienen, wordt geacht in die lidstaat te zijn nagekomen.

5. De Commissie stelt overeenkomstig artikel 215 gedelegeerde handelingen vast om deze richtlijn aan te vullen met criteria voor de vrijstelling van geneesmiddelen van de in dit artikel vastgestelde verplichtingen, op basis van de aard van het geneesmiddel of de desbetreffende markt. De gedelegeerde handelingen bieden ontwikkelaars duidelijkheid over de toepassing van vrijstellingen en vermelden de onpartijdigheids- en transparantievereisten voor besluiten aangaande de in dit artikel bedoelde uitvoeringshandelingen. Na overleg met het Bureau stelt de Commissie middels uitvoeringshandelingen een lijst vast van geneesmiddelen die van de in dit artikel beschreven verplichtingen zijn vrijgesteld. De opname van een geneesmiddel op die lijst houdt, indien relevant, rekening met de omstandigheden met betrekking tot regelgevings- en vergoedingsprocedures voor specifieke geneesmiddelen, of met betrekking tot het feit dat de toediening van een geneesmiddel in de meeste lidstaten onuitvoerbaar is. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 214, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

6. Indien een vergunning voor het in de handel brengen vóór het einde van de in lid 1 bedoelde periode aan een andere rechtspersoon wordt overgedragen, worden de verplichtingen overgedragen aan de nieuwe houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

7. De Commissie stelt door middel van uitvoeringshandelingen een bemiddelingsmechanisme in om besprekingen tussen aanvragers en lidstaten tot oplossing van eventuele geschillen in verband met het proces voor de indiening van aanvragen voor prijsstelling en vergoeding en met betrekking tot de in Richtlijn 89/105/EEG vastgestelde termijnen te faciliteren. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 214, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld. In geval van aanhoudende onenigheid tussen een aanvrager en een lidstaat over de naleving van de in dit artikel vastgestelde verplichtingen, kan de Commissie na advies van het Bureau een juridisch bindend besluit nemen.

8. Dit artikel weerhoudt een houder van de vergunning voor het in de handel brengen er niet van een aanvraag inzake prijsstelling en vergoeding in te dienen en een geneesmiddel op de markt van een lidstaat te brengen zonder dat een lidstaat een verzoek kenbaar heeft gemaakt overeenkomstig lid 1. **[Am. 174]**

Artikel 58 ter

EU-kennisgevingssysteem voor toegang tot geneesmiddelen

1. De Commissie zorgt voor het opzetten en onderhouden van een elektronisch kennisgevingssysteem (het "EU-kennisgevingssysteem voor toegang tot geneesmiddelen") voor de kennisgeving van de naleving van de verplichtingen van artikel 58 bis. Het EU-kennisgevingssysteem voor toegang tot geneesmiddelen is interoperabel met andere relevante gegevensregisters voor geneesmiddelen in de Unie.

2. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen maakt gebruik van het EU-kennisgevingssysteem voor toegang tot geneesmiddelen om te melden dat hij de verplichtingen van artikel 58 bis naleeft. In de lidstaten waar de vergunning voor het in de handel brengen geldig is, maakt de nationale bevoegde autoriteit gebruik van het EU-kennisgevingssysteem voor toegang tot geneesmiddelen om aan te geven dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen zijn verplichtingen uit hoofde van artikel 58 bis heeft nageleefd.

3. Uiterlijk op... [drie jaar na de inwerkingtreding van deze richtlijn] stelt de Commissie uitvoeringshandelingen met technische en organisatorische vereisten vast. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 214, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

4. Uiterlijk op... [vijf jaar vanaf de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] beoordeelt de Commissie of het EU-kennisgevingssysteem voor toegang tot geneesmiddelen kan worden uitgebreid tot andere gebieden van de procedure voor de prijsstelling van geneesmiddelen zoals vastgelegd in Richtlijn 89/105/EEG, en stelt zij indien passend uitvoeringshandelingen vast om deze uitbreiding tot stand te brengen. Die uitvoeringshandelingen worden vastgesteld overeenkomstig de in artikel 214, lid 2, van deze richtlijn bedoelde onderzoeksprocedure. Op lidstaatniveau geaggregeerde geanonimiseerde gegevens uit het EU-kennisgevingssysteem voor toegang tot geneesmiddelen mogen openbaar worden gemaakt om te voldoen aan de in artikel 86 bis bedoelde verslaglegging over de toegang tot geneesmiddelen. **[Am. 175]**

Artikel 59

In de handel brengen van geneesmiddelen met pediatrische indicaties

Wanneer er voor geneesmiddelen voor een pediatrische indicatie een vergunning wordt verleend op grond van een voltooid goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek en die geneesmiddelen reeds voor andere therapeutische indicaties in de handel zijn gebracht, brengt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen het geneesmiddel binnen twee jaar na toelating van de pediatrische indicatie, voor deze pediatrische indicatie in de handel in alle lidstaten waar het geneesmiddel reeds in de handel is.

Deze termijnen worden vermeld in een register dat door het Bureau wordt gecoördineerd en dat openbaar wordt gemaakt.

Artikel 60

Stopzetting van het in de handel brengen van pediatrische geneesmiddelen

Indien er voor een geneesmiddel voor een pediatrische indicatie een vergunning wordt verleend en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen beloningen en stimulansen heeft ontvangen krachtens artikel 86 van deze richtlijn of artikel 93 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] en deze beschermingstermijnen zijn afgelopen, draagt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, indien hij of zij voornemens is het in de handel brengen van het geneesmiddel stop te zetten, de vergunning voor het in de handel brengen over aan een derde of staat hij of zij toe dat een derde die heeft verklaard voornemens te zijn het geneesmiddel in de handel te blijven brengen, gebruikmaakt van de farmaceutische, niet-klinische en klinische documenten in het dossier van het geneesmiddel op basis van artikel 14.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen die voornemens is het in de handel brengen van een geneesmiddel stop te zetten, stelt de bevoegde autoriteiten uiterlijk twaalf maanden voor de stopzetting in kennis van dit voornemen. De bevoegde autoriteiten maken dit feit openbaar.

Artikel 61

Aansprakelijkheid van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

De vergunning voor het in de handel brengen laat de burgerlijke en strafrechtelijke aansprakelijkheid van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen onverlet.

Hoofdstuk VI

Productinformatie en etikettering

Artikel 62

Samenvatting van de productkenmerken

1. De samenvatting van de productkenmerken bevat de in bijlage V vermelde gegevens.

2. Wat betreft vergunningen voor het in de handel brengen krachtens de artikelen 9 en 11 en latere wijzigingen in dergelijke vergunningen, kan de aanvrager van een vergunning voor een generiek geneesmiddel of een biosimilar, indien een of meer van de therapeutische indicaties, doseringen, farmaceutische vormen, toedieningswijzen of -wegen of enige andere wijze van gebruik van het geneesmiddel op het tijdstip waarop het generieke geneesmiddel of de biosimilar in de handel werd gebracht, nog worden beschermd door het octrooirecht of door een aanvullend beschermingscertificaat voor geneesmiddelen, verzoeken deze informatie niet in die vergunning voor het in de handel brengen op te nemen.

3. Er wordt voor alle geneesmiddelen in de samenvatting van de productkenmerken een standaardtekst opgenomen waarin gezondheidswerkers uitdrukkelijk wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden overeenkomstig het in artikel 106, lid 1, bedoelde nationale meldingssysteem. Overeenkomstig artikel 106, lid 1, tweede alinea, zullen er diverse manieren om melding te maken, waaronder elektronische, beschikbaar worden gesteld.

Artikel 63

Algemene beginselen voor de bijsluiter

1. Een bijsluiter is verplicht voor geneesmiddelen.

2. De bijsluiter wordt in duidelijke en begrijpelijke bewoordingen geschreven en opgesteld zodat de gebruiker, indien nodig met hulp van gezondheidswerkers, in staat is om het geneesmiddel op de juiste wijze te gebruiken.

3. De lidstaten kunnen ***voor afzonderlijke geneesmiddelen, bepaalde categorieën geneesmiddelen of alle geneesmiddelen*** besluiten dat de bijsluiter in ***zowel*** papieren ***als elektronische vorm of alleen***~~of~~ in elektronische vorm~~, of beide,~~ beschikbaar moet worden gemaakt***. In het laatste geval wordt dat besluit pas genomen na raadpleging van patiënten, verzorgers en andere belanghebbenden***. Indien in een lidstaat dergelijke specifieke regels ontbreken, wordt in de verpakking van het geneesmiddel een papieren bijsluiter bijgevoegd ***en wordt deze bijsluiter ook elektronisch beschikbaar gemaakt***. Indien de bijsluiter alleen elektronisch beschikbaar wordt gesteld, moet worden gewaarborgd dat de patiënt op verzoek een kosteloos gedrukt exemplaar van de bijsluiter krijgt en moet ervoor worden gezorgd dat de informatie in digitaal formaat gemakkelijk voor alle patiënten toegankelijk is***, en op een duidelijke en begrijpelijke manier is opgesteld en gedrukt***. **[Am. 176]**

3 bis. Indien een lidstaat heeft besloten dat de bijsluiter alleen elektronisch beschikbaar moet worden gesteld, wordt patiënten erop gewezen dat zij recht hebben op een gedrukt exemplaar van de bijsluiter. **[Am. 177]**

3 ter. Indien een lidstaat beslist dat de bijsluiter in elektronische vorm beschikbaar wordt gemaakt, kan de houder van een vergunning voor het in de handel brengen ter aanvulling van de elektronische versie op vrijwillige basis naast een papieren bijsluiter ook een elektronische bijsluiter beschikbaar maken. **[Am. 178]**

4. In afwijking van de leden 1 en 2 is er geen bijsluiter vereist wanneer de krachtens de artikelen 64 en 73 vereiste informatie rechtstreeks op de buitenverpakking of op de primaire verpakking wordt aangebracht.

4 bis. In afwijking van lid 3 mag de bijsluiter alleen in elektronische vorm beschikbaar worden gemaakt wanneer het geneesmiddel niet bedoeld is om door de patiënt zelf te worden toegediend, maar om te worden verstrekt en toegediend door een gekwalificeerde gezondheidswerker. **[Am. 179]**

~~5. De Commissie is bevoegd om overeenkomstig artikel 215 gedelegeerde handelingen vast te stellen tot wijziging van lid 3 door een elektronische versie van de bijsluiter verplicht te stellen. In die gedelegeerde handeling wordt ook vastgelegd dat de patiënt op verzoek een kosteloos gedrukt exemplaar van de bijsluiter krijgt. De bevoegdheidsdelegatie is met ingang van [PB: gelieve de datum in te voegen = vijf jaar na de 18 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] van toepassing.~~ **[Am. 180]**

6. ***Uiterlijk op... [twaalf maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] stelt*** de Commissie ~~stelt~~ overeenkomstig de in artikel 214, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure uitvoeringshandelingen vast om gemeenschappelijke normen voor de elektronische versie van de bijsluiter, de samenvatting van de productkenmerken en de etikettering vast te stellen, waarbij rekening wordt gehouden met de beschikbare technologieën. **[Am. 181]**

6 bis. Na raadpleging van de lidstaten en de relevante belanghebbenden stelt het Bureau een systeem voor de elektronische productinformatie beschikbaar. Dit systeem is uiterlijk op [24 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] beschikbaar. **[Am. 182]**

7. Wanneer de bijsluiter elektronisch ~~beschikbaar~~ wordt ~~gesteld~~***geraadpleegd***, moet het individuele recht op privacy worden gewaarborgd. ~~Het mag niet mogelijk zijn om met behulp van~~***De*** technologieën waarmee toegang wordt verkregen tot de informatie~~,~~ ***moeten overeenkomstig Verordening (EU) 2016/679 en Richtlijn 2002/58/EG de bescherming van persoonsgegevens waarborgen en het mag daarmee niet mogelijk zijn om*** personen te identificeren***, te profileren*** of te volgen, en deze technologieën mogen ook niet voor commerciële doeleinden worden gebruikt***, inclusief reclame- of marketingactiviteiten***. **[Am. 183]**

Artikel 64

Inhoud van de bijsluiter

1. De bijsluiter wordt opgesteld in overeenstemming met de in artikel 62, lid 1, bedoelde samenvatting van de productkenmerken en bevat de in bijlage VI vermelde gegevens.

2. Voor alle geneesmiddelen wordt een standaardtekst opgenomen waarin patiënten uitdrukkelijk wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden aan hun arts, apotheker, gezondheidswerker of rechtstreeks aan het in artikel 106, lid 1, bedoelde nationale meldingssysteem en waarin overeenkomstig artikel 106, lid 1, tweede alinea, diverse manieren (elektronisch, via postadres of andere) worden vermeld die beschikbaar zijn om melding te maken.

3. ~~Bij de opstelling van de bijsluiter wordt rekening gehouden met de resultaten van het~~***Na*** overleg met patiëntendoelgroepen~~,~~ ***en andere belanghebbenden stelt de Commissie richtsnoeren vast*** zodat de bijsluiter leesbaar, duidelijk en gebruiksvriendelijk is. **[Am. 184]**

Artikel 65

Inhoud van de etiketteringsgegevens

1. De buitenverpakking van geneesmiddelen of, indien er geen buitenverpakking is, de primaire verpakking, met uitzondering van de in artikel 66, leden 2 en 3, bedoelde verpakking, bevat de in bijlage IV vermelde etiketteringsgegevens.

2. De Commissie is overeenkomstig artikel 215 bevoegd om gedelegeerde handelingen vast te stellen teneinde:

a) de lijst van etiketteringsgegevens in bijlage IV te wijzigen om rekening te houden met de wetenschappelijke vooruitgang of de behoeften van patiënten;

b) bijlage IV aan te vullen door een beperkte lijst op te stellen van verplichte etiketteringsgegevens die op de buitenverpakking van meertalige verpakkingen moeten worden aangebracht.

Artikel 66

Etikettering van blisterverpakkingen of kleine primaire verpakkingen

1. Op andere primaire verpakkingen dan de in de leden 2 en 3 genoemde, moeten de in bijlage IV bedoelde gegevens worden vermeld***, waardoor, op verzoek van de nationale bevoegde autoriteiten, afzonderlijke verstrekking mogelijk is, met name in geval van een tekort of een belangrijke volksgezondheidskwestie***. **[Am. 185]**

2. Op primaire blisterverpakkingen die geplaatst zijn in een buitenverpakking die aan de eisen van de artikelen 65 en 73 voldoet, moeten ten minste de volgende gegevens worden vermeld:

a) de naam van het geneesmiddel;

b) de naam van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen die het geneesmiddel op de markt brengt;

c) de houdbaarheidsdatum;

d) het partijnummer.

2 bis. Elke eenmalige dosis van de blisterverpakking moet de volgende etiketteringsgegevens bevatten:

a) de naam van het geneesmiddel, gevolgd door de concentratie en de farmaceutische vorm;

b) een datamatrixcode waarin de volgende informatie is opgenomen:

i) het Global Trading Index-nummer (GTIN);

ii) de houdbaarheidsdatum;

iii) het partijnummer. **[Am. 186]**

3. Op kleine primaire verpakkingseenheden waarop het niet mogelijk is de in de artikelen 65 en 73 bedoelde informatie aan te brengen, moeten ten minste de volgende gegevens op het etiket worden vermeld:

a) de benaming van het geneesmiddel en, zo nodig, de toedieningsweg;

b) de toedieningswijze;

c) de houdbaarheidsdatum;

d) partijnummer;

e) de inhoud, uitgedrukt in gewicht, in volume of in eenheden.

Artikel 67

Veiligheidskenmerken

1. Op receptplichtige geneesmiddelen moeten de veiligheidskenmerken zoals genoemd in bijlage IV worden aangebracht, tenzij zij overeenkomstig de procedure zoals bedoeld in lid 2, tweede alinea, punt b), in een lijst zijn opgenomen.

Op niet-receptplichtige geneesmiddelen hoeven de veiligheidskenmerken zoals genoemd in bijlage IV niet te worden aangebracht, tenzij zij, bij wijze van uitzondering, overeenkomstig de procedure zoals bedoeld in lid 2, tweede alinea, punt b), in een lijst zijn opgenomen ***of indien de houder van de vergunning voor het in de handel brengen vrijwillig besluit dit te doen***. **[Am. 187]**

2. De Commissie stelt overeenkomstig artikel 215 gedelegeerde handelingen vast om bijlage IV aan te vullen door gedetailleerde regels voor de veiligheidskenmerken vast te stellen.

In die gedelegeerde handelingen wordt het volgende vastgesteld:

a) de kenmerken en technische specificaties van het unieke identificatiekenmerk van de veiligheidskenmerken zoals bedoeld in bijlage IV, waarmee de authenticiteit van geneesmiddelen kan worden gecontroleerd en de identiteit van afzonderlijke verpakkingen kan worden vastgesteld;

b) de lijsten met de geneesmiddelen of geneesmiddelencategorieën waarop de in bijlage IV bedoelde veiligheidskenmerken bij receptplichtige geneesmiddelen niet en bij niet-receptplichtige geneesmiddelen wel worden aangebracht;

c) de procedures voor de kennisgeving aan de Commissie waarin lid 4 voorziet en een snel systeem om deze kennisgeving te beoordelen en er een besluit over te nemen met het oog op de toepassing van punt b);

d) de modaliteiten van de controle van de in bijlage IV bedoelde veiligheidskenmerken door de fabrikanten, groothandelaren, apothekers en natuurlijke of rechtspersonen die gemachtigd of gerechtigd zijn geneesmiddelen aan de bevolking te verstrekken en door de bevoegde autoriteiten;

e) bepalingen over de oprichting, het beheer van en de toegang tot het systeem van registers dat informatie bevat over de veiligheidskenmerken waarmee de authenticiteit van geneesmiddelen kan worden gecontroleerd en de identiteit ervan vastgesteld, overeenkomstig bijlage IV.

De in de tweede alinea, punt b), bedoelde lijsten worden opgesteld met inachtneming van het risico op vervalsing in verband met de betrokken geneesmiddelen of categorieën geneesmiddelen. Daartoe worden in ieder geval de volgende criteria toegepast:

a) de prijs en het afzetvolume van het geneesmiddel;

b) het aantal en de frequentie van eerdere gemelde gevallen van vervalsing van geneesmiddelen in de Unie en in derde landen en de ontwikkeling van het aantal en de frequentie van dergelijke gevallen tot op heden;

c) de specifieke kenmerken van de geneesmiddelen in kwestie;

d) de ernst van de te behandelen ziekten;

e) andere potentiële risico's voor de volksgezondheid.

Met de in de tweede alinea, punt d), bedoelde modaliteiten wordt het mogelijk om de authenticiteit van elke geleverde verpakking van de geneesmiddelen waarop de in bijlage IV bedoelde veiligheidskenmerken zijn aangebracht, te controleren en wordt de omvang van een dergelijke controle vastgesteld. Bij de vaststelling van deze modaliteiten wordt rekening gehouden met de bijzondere kenmerken van de distributieketens in de lidstaten en met het feit dat ervoor moet worden gezorgd dat de gevolgen van de controlemaatregelen voor specifieke spelers in de distributieketens proportioneel zijn.

Voor de toepassing van de tweede alinea, punt e), komen de kosten van het systeem van registers ten laste van de houders van een vergunning voor de vervaardiging van geneesmiddelen waarop de veiligheidskenmerken zijn aangebracht.

3. Bij de vaststelling van de in lid 2 bedoelde gedelegeerde handelingen houdt de Commissie naar behoren rekening met ten minste de volgende punten:

a) de bescherming van persoonsgegevens overeenkomstig het Unierecht;

b) de legitieme belangen ter bescherming van gegevens van commercieel vertrouwelijke aard;

c) het eigendomsrecht en de vertrouwelijkheid van de gegevens die door het gebruik van de veiligheidskenmerken worden gegenereerd, en

d) de kosteneffectiviteit van de maatregelen.

4. De bevoegde autoriteiten van de lidstaten stellen de Commissie in kennis van niet-receptplichtige geneesmiddelen waarvan zij menen dat er een risico op vervalsing voor bestaat en zij kunnen de Commissie informatie verstrekken over de geneesmiddelen waarvan zij op basis van de criteria in lid 2, tweede alinea, punt b), van dit artikel menen dat er geen risico op vervalsing voor bestaat.

5. De lidstaten kunnen met het oog op vergoeding of geneesmiddelenbewaking het toepassingsgebied van het in bijlage IV bedoelde unieke identificatiekenmerk uitbreiden naar om het even welk receptplichtige geneesmiddel of geneesmiddel dat wordt vergoed.

6. De lidstaten kunnen, met het oog op vergoeding, geneesmiddelenbewaking, farmaco-epidemiologie of verlenging van de gegevensbescherming voor marktintroductie, gebruikmaken van de informatie in het in lid 2, tweede alinea, punt e), bedoelde systeem van registers.

7. De lidstaten kunnen met het oog op de patiëntveiligheid het toepassingsgebied van het in bijlage IV bedoelde middel tegen knoeien uitbreiden naar andere geneesmiddelen.

7 bis. Met het oog op de patiëntveiligheid kunnen de lidstaten besluiten dat parallel ingevoerde of verdeelde geneesmiddelen een nieuwe buitenverpakking moeten krijgen. **[Am. 188]**

Artikel 68

Etikettering en bijsluiter van radionucliden en radiofarmaceutica

1. Naast de in dit hoofdstuk vastgestelde regels, moeten de buitenverpakking en de recipiënt waarin zich geneesmiddelen bevinden die radionucliden bevatten, worden geëtiketteerd in overeenstemming met de voorschriften voor het veilig vervoer van radioactieve stoffen, die het Internationaal Agentschap voor Atoomenergie heeft vastgesteld. Bovendien moet de etikettering aan de bepalingen van de leden 2 en 3 voldoen.

2. Het etiket op de beschermende verpakking moet de in artikel 65 bedoelde gegevens bevatten. Daarnaast moet op dit etiket een volledige toelichting worden gegeven op de codes die op de ampul worden gebruikt en moet, zo nodig, voor een bepaalde tijd en datum worden vermeld wat de hoeveelheid radioactiviteit per dosis of per ampul is en ook hoeveel capsules of, voor vloeistoffen, hoeveel milliliters zich in het recipiënt bevinden.

3. Op de ampul moet een etiket zijn aangebracht met de volgende informatie:

a) de naam of de code van het geneesmiddel, met inbegrip van de naam of het scheikundig symbool van de radionuclide;

b) de identificatie en uiterste gebruiksdatum van de partij;

c) het internationale symbool voor radioactiviteit;

d) de naam en het adres van de fabrikant;

e) de hoeveelheid radioactiviteit, zoals aangegeven in lid 2.

4. De bevoegde autoriteit vergewist zich ervan dat er een gedetailleerde bijsluiter is gevoegd bij de verpakking van radiofarmaceutica, radionuclidegeneratoren, radionuclidekits en radionuclide-uitgangsstoffen. De tekst van deze bijsluiter wordt opgesteld overeenkomstig artikel 64, lid 1. Daarnaast moeten op de bijsluiter alle voorzorgsmaatregelen zijn vermeld, die de gebruiker en de patiënt gedurende de bereiding en toediening van het geneesmiddel moeten treffen alsook speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van de verpakking en van de niet gebruikte inhoud ervan.

Artikel 69

Bijzondere informatie-eisen voor antimicrobiële stoffen

1. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zorgt ervoor~~, onder meer via artsenbezoekers als bedoeld in artikel 175, lid 1, punt c),~~ dat er voor gezondheidswerkers, voorlichtingsmateriaal beschikbaar is inzake het passende gebruik van diagnostische instrumenten, tests of andere diagnostische benaderingen in verband met ziekteverwekkers die resistent zijn tegen antimicrobiële stoffen, waarin informatie kan worden verstrekt over het gebruik van de antimicrobiële stof. ***Al het informatiemateriaal is verenigbaar met de samenvatting van productkenmerken.*** **[Am. 189]**

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen neemt in de verpakking van antimicrobiële stoffen een document op met specifieke informatie over het betrokken geneesmiddel, dat naast de bijsluiter (“bewustmakingskaart”) beschikbaar wordt gemaakt voor de patiënt met informatie over resistentie tegen antimicrobiële stoffen en het passende gebruik en de verwijdering van antimicrobiële stoffen.

De lidstaten ~~kunnen besluiten~~***zorgen ervoor*** dat de bewustmakingskaart in papieren ***vorm of zowel in papieren als***~~of in~~ elektronische vorm~~, of beide,~~ beschikbaar wordt gemaakt~~. Indien in een lidstaat dergelijke specifieke regels ontbreken, wordt~~ in de verpakking van een antimicrobiële stof ~~een papieren bewustmakingskaart bijgevoegd~~. **[Am. 190]**

3. De tekst van de bewustmakingskaart wordt afgestemd op bijlage VI.

De lidstaten voeren in de gemeenschapsomgeving passende verwijderingssystemen in voor antimicrobiële stoffen en bieden informatie aan het brede publiek over de correcte verwijderingsmethoden voor antimicrobiële stoffen. **[Am. 191]**

3 bis. Na raadpleging van het Bureau kan de Commissie uitvoeringshandelingen vaststellen om aanvullende normen voor de bewustmakingskaart te formuleren. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 214, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld. **[Am. 192]**

Artikel 70

Leesbaarheid

De in dit hoofdstuk bedoelde gegevens voor de bijsluiter en de etikettering moeten goed leesbaar, duidelijk te begrijpen en onuitwisbaar zijn.

Artikel 71

Toegankelijkheid voor personen met een beperking

De naam van het geneesmiddel moet ook in brailleschrift op de verpakking worden aangebracht. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet ervoor zorgen dat de in artikel 63 bedoelde bijsluiter op verzoek van patiëntenorganisaties ook beschikbaar wordt gemaakt in formaten die geschikt zijn voor personen met een beperking, met inbegrip van personen die blind of en slechtziend zijn.

Artikel 72

Etiketteringseisen van de lidstaten

1. Niettegenstaande artikel 77 kunnen de lidstaten eisen dat er voor het geneesmiddel bepaalde etiketteringsvormen worden toegepast, waarmee de vermelding mogelijk wordt van:

a) de prijs van het geneesmiddel;

b) de regeling voor vergoeding door de sociale-zekerheidsinstellingen;

c) het wettelijke regime voor het afleveren aan de patiënt overeenkomstig hoofdstuk IV;

d) de authenticiteit en de identificatie overeenkomstig artikel 67, lid 5.

2. Voor geneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen als bedoeld in artikel 5 is verleend, nemen de lidstaten bij de toepassing van dit artikel de in artikel 77 bedoelde gedetailleerde richtsnoeren in acht.

Artikel 73

Symbolen en pictogrammen

De buitenverpakking***, de primaire verpakking*** en de bijsluiter kunnen ter verduidelijking van de in artikel 64, lid 1, en ~~artikel 65~~***de artikelen 65 en 69*** bedoelde gegevens tekens of pictogrammen bevatten, alsook andere informatie die strookt met de samenvatting van de productkenmerken en die nuttig is voor de patiënt, met uitzondering van al hetgeen een verkoopbevorderend karakter kan hebben. **[Am. 193]**

Artikel 74

Eisen inzake talen

1. De in de artikelen 64 en 65 genoemde gegevens voor de etikettering moeten worden gesteld in een officiële taal of de officiële talen van de lidstaat waar het geneesmiddel in de handel wordt gebracht, zoals voor de toepassing van deze richtlijn opgegeven door die lidstaat.

2. De bepaling van lid 1 belet niet dat die gegevens in meer talen worden gesteld, mits in alle gebruikte talen dezelfde gegevens worden vermeld.

3. De bijsluiter moet duidelijk leesbaar zijn in een officiële taal of in de officiële talen van de lidstaat waar het geneesmiddel in de handel wordt gebracht, zoals voor de toepassing van deze richtlijn opgegeven door die lidstaat.

4. De bevoegde autoriteiten van de lidstaat kunnen gehele of gedeeltelijke ontheffing verlenen van de verplichting om het etiket en de bijsluiter op te stellen in een officiële taal of in de officiële talen van de lidstaat waar het geneesmiddel in de handel wordt gebracht, zoals voor de toepassing van deze richtlijn opgegeven door die lidstaat. ***Wanneer een bevoegde autoriteit een gehele of gedeeltelijke vrijstelling van de taalvereisten die van toepassing zijn op het etiket of de bijsluiter verleent, behouden patiënten het recht om op verzoek een gratis gedrukt exemplaar in de officiële taal of officiële talen van de lidstaat te ontvangen.*** **[Am. 194]**

Voor meertalige verpakkingen kunnen de lidstaten toestaan dat op de etikettering en de bijsluiter een officiële taal van de Unie wordt gebruikt, die algemeen wordt begrepen in de lidstaten waar de meertalige verpakking in de handel wordt gebracht.

Artikel 75

Vrijstellingen door de lidstaten van de eisen voor de etikettering en de bijsluiter

De bevoegde autoriteiten van de lidstaten kunnen, onder voorbehoud van de maatregelen die zij nodig achten voor de bescherming van de volksgezondheid, in de volgende gevallen ontheffing verlenen van de verplichting om de in de artikelen 64 en 65 vereiste gegevens op de etikettering en in de bijsluiter te vermelden:

a) wanneer het geneesmiddel niet bestemd is om rechtstreeks aan de patiënt te worden geleverd;

b) wanneer zich met betrekking tot de beschikbaarheid van het geneesmiddel problemen voordoen;

c) wanneer er sprake is van beperkte ruimte als gevolg van de grootte van de verpakking of de bijsluiter of bij meertalige verpakkingen of bijsluiters;

d) bij een noodsituatie op het gebied van de volksgezondheid;

e) om de toegang tot geneesmiddelen in de lidstaten te vergemakkelijken.

Artikel 76

Goedkeuring van de etiketteringsinformatie en van de informatie in de bijsluiter

1. Bij de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen worden aan de daartoe bevoegde autoriteiten een of meer modellen van de buitenverpakking en van de primaire verpakking en ook van de bijsluiter voorgelegd. Ook de resultaten van de beoordeling in samenwerking met patiëntendoelgroepen worden aan de bevoegde autoriteit voorgelegd.

2. De bevoegde autoriteit weigert om een vergunning voor het in de handel brengen te verlenen indien de etikettering of de bijsluiter niet aan de bepalingen van dit hoofdstuk voldoet of niet in overeenstemming is met de gegevens die in de samenvatting van de productkenmerken zijn vermeld.

3. Alle voorgestelde wijzigingen van een onder dit hoofdstuk vallend element van de etikettering of van de bijsluiter, dat geen verband houdt met de samenvatting van de productkenmerken, worden aan de bevoegde autoriteiten voorgelegd. Indien de bevoegde autoriteiten binnen een termijn van negentig dagen na de indiening van de aanvraag zich niet tegen de voorgestelde wijzigingen hebben uitgesproken, mag de aanvrager tot wijziging overgaan.

4. Het feit dat de bevoegde autoriteit niet krachtens lid 2 heeft geweigerd om een vergunning voor het in de handel brengen te verlenen, of krachtens lid 3 heeft geweigerd om een wijziging van de etikettering of van de bijsluiter toe te staan, laat de gemeenrechtelijke aansprakelijkheid van de fabrikant of, in voorkomend geval, van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, onverlet.

Artikel 77

Richtsnoeren voor etiketteringsgegevens

De Commissie formuleert en publiceert, na raadpleging van de lidstaten en de betrokken partijen, gedetailleerde richtsnoeren voor met name:

a) de formulering van bepaalde speciale waarschuwingen voor bepaalde categorieën geneesmiddelen;

a bis) de formulering inzake verstandig gebruik en een veilige verwijdering van antimicrobiële stoffen; **[Am. 195]**

b) de bijzondere informatiebehoefte in verband met zelfmedicatie;

c) de leesbaarheid van de gegevens op het etiket en in de bijsluiter;

d) de methoden voor het identificeren en authenticeren van geneesmiddelen;

e) de lijst van de hulpstoffen die moeten vóórkomen in de etikettering van geneesmiddelen, alsook de wijze waarop deze moeten worden vermeld;

f) de geharmoniseerde bepalingen voor de uitvoering van artikel 72.

Artikel 78

In de handel brengen van geëtiketteerde geneesmiddelen

Indien de etikettering en de bijsluiter aan de bepalingen van dit hoofdstuk voldoen, mogen de lidstaten het in de handel brengen van geneesmiddelen op hun grondgebied om redenen die verband houden met de etikettering of de bijsluiter, verbieden noch verhinderen.

Artikel 79

Niet-naleving van de eisen voor de etikettering en de bijsluiter

Indien de bepalingen van dit hoofdstuk niet worden nageleefd, kunnen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten, nadat zij de betrokken houder van de vergunning voor het in de handel brengen zonder resultaat hebben aangemaand, besluiten tot schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen, totdat de etikettering en de bijsluiter van het betrokken geneesmiddel met de bepalingen van dit hoofdstuk in overeenstemming zijn gebracht.

Hoofdstuk VII

Wettelijke bescherming, onvervulde medische behoeften en beloningen voor pediatrische geneesmiddelen

Artikel 80

Wettelijke gegevens- en marktbescherming

1. Naar de in bijlage I bedoelde gegevens die oorspronkelijk zijn ingediend met het oog op het verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen, wordt gedurende de overeenkomstig artikel 81 vastgestelde periode ("wettelijke gegevensbeschermingsperiode") niet door een andere aanvrager van een latere vergunning voor het in de handel brengen verwezen.

2. Een geneesmiddel waarop een latere vergunning voor het in de handel brengen als bedoeld in lid 1 betrekking heeft, mag gedurende een periode van twee jaar na het verstrijken van de in artikel 81 bedoelde toepasselijke wettelijke gegevensbeschermingsperioden niet in de handel worden gebracht.

2 bis. De in lid 2 van dit artikel bedoelde periode wordt met een aanvullende periode van één jaar verlengd wanneer de houder van de vergunning voor het in de handel brengen tijdens de in artikel 81 bedoelde gegevensbeschermingsperiode een vergunning verkrijgt voor een aanvullende therapeutische indicatie, vooropgesteld dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen met behulp van ondersteunende gegevens een aanzienlijk klinisch voordeel ten opzichte van bestaande therapieën heeft aangetoond. Die verlenging mag slechts eenmaal worden toegekend. **[Am. 196]**

3. In afwijking van lid 1 kan de betrokken houder van de vergunning voor het in de handel brengen de aanvrager van een andere vergunning voor het in de handel brengen een verklaring van toegang verlenen tot zijn overeenkomstig bijlage I ingediende gegevens, zoals bedoeld in artikel 14.

4. Wanneer een relevante autoriteit ***van een lidstaat*** in de Unie ***conform in het Unierecht neergelegde voorwaarden en met inachtneming van internationale overeenkomsten*** een dwanglicentie heeft verleend aan een partij ~~om een noodsituatie op het gebied van de volksgezondheid aan te pakken~~, wordt in afwijking van de leden 1 en 2, de bescherming van gegevens en de markt ten aanzien van die partij opgeschort voor zover de dwanglicentie dit vereist, en gedurende de duur van de dwanglicentie ***in de lidstaat/lidstaten waaraan de dwanglicentie is verleend***. **[Am. 197]**

4 bis. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel waarvoor een dwanglicentie is verleend, wordt onverwijld van het besluit in kennis gesteld. **[Am. 198]**

5. De gegevensbeschermingsperiode als beschreven in lid 1 is ook van toepassing in lidstaten waar geen vergunning voor het geneesmiddel is verleend of waar die vergunning niet meer geldig is.

Artikel 81

Wettelijke gegevensbeschermingsperioden

1. De wettelijke gegevensbeschermingsperiode bedraagt ~~zes~~***zevenenhalf*** jaar vanaf de datum waarop de vergunning voor het in de handel brengen van dat geneesmiddel overeenkomstig artikel 6, lid 2, is verleend. Voor vergunningen voor het in de handel brengen die onder dezelfde algemene vergunning voor het in de handel brengen vallen, begint de gegevensbeschermingsperiode vanaf de datum waarop de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen in de Unie is verleend. **[Am. 199]**

2. Met inachtneming van een wetenschappelijke beoordeling door de betrokken bevoegde autoriteit wordt de in lid 1 bedoelde gegevensbeschermingsperiode verlengd met:

~~a) 24 maanden, wanneer de houder van de vergunning voor het in de handel brengen aantoont dat binnen twee jaar, vanaf de datum waarop de vergunning voor het in de handel brengen is verleend, is voldaan aan de in artikel 82, lid 1, bedoelde voorwaarden, of binnen drie jaar na die datum voor een van de volgende entiteiten:~~

~~i) kmo's in de zin van Aanbeveling 2003/361/EG van de Commissie;~~

~~ii) entiteiten die geen economische activiteit uitoefenen ("entiteit zonder winstoogmerk"), en~~

~~iii) ondernemingen die ten tijde van de afgifte van een vergunning voor het in de handel brengen niet meer dan vijf gecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen hebben ontvangen voor de betrokken onderneming of, in het geval van een onderneming die deel uitmaakt van een groep, voor de groep waarvan zij deel uitmaakt vanaf de oprichting van de onderneming of van de groep, afhankelijk van welke datum eerder valt;~~ **[Am. 200]**

b) ~~zes~~***twaalf*** maanden, wanneer de aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen bij de initiële aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen aantoont dat het geneesmiddel in een onvervulde medische behoefte, als bedoeld in artikel 83, voorziet; **[Am. 201]**

c) zes maanden voor geneesmiddelen die een nieuwe werkzame stof bevatten, wanneer in de klinische proeven ter ondersteuning van de initiële aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen een relevante en empirisch onderbouwde comparator wordt gebruikt, overeenkomstig het wetenschappelijk advies van het Bureau;

c bis) zes maanden, wanneer de aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen aantoont dat een aanzienlijk deel van zowel de preklinische als klinische onderzoeks- en ontwikkelingsactiviteiten voor het geneesmiddel in de Unie heeft plaatsgevonden en ten minste deels in samenwerking met publieke entiteiten, waaronder in de Unie gevestigde universitaire ziekenhuizen, expertisecentra en bioclusters. **[Am. 202]**

~~d) twaalf maanden, wanneer de houder van de vergunning voor het in de handel brengen tijdens de gegevensbeschermingsperiode een vergunning verkrijgt voor een aanvullende therapeutische indicatie waarbij de houder van de vergunning voor het in de handel brengen met behulp van ondersteunende gegevens heeft aangetoond dat de verlening van een vergunning voor een geneesmiddel voor deze indicatie een aanzienlijk klinisch voordeel oplevert ten opzichte van bestaande therapieën.~~ **[Am. 203]**

In het geval van een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen die is verleend overeenkomstig artikel 19 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004], is de in de eerste alinea, punt b), bedoelde verlenging alleen van toepassing indien voor het geneesmiddel binnen vier jaar na de verlening van de voorwaardelijke vergunning een vergunning voor het in de handel brengen is verleend overeenkomstig artikel 19, lid 7, van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004].

~~De in de eerste alinea, punt d), bedoelde verlenging mag slechts eenmaal worden verleend.~~ **[Am. 204]**

Uiterlijk op... [twaalf maanden vanaf de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] stelt de Commissie overeenkomstig artikel 215 gedelegeerde handelingen vast om deze richtlijn aan te vullen door de in de eerste alinea, punt c bis, van dit lid bedoelde procedurele aspecten en criteria te formuleren. **[Am. 205]**

3. Het Bureau stelt de in lid 2, punt c), bedoelde wetenschappelijke richtsnoeren vast inzake de criteria voor het voorstellen van een comparator voor een klinische proef, rekening houdend met de resultaten van de raadpleging van de Commissie en de autoriteiten of organen die betrokken zijn bij het in artikel 162 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] bedoelde raadplegingsmechanisme.

3 bis. De in de leden 1 en 2 bedoelde wettelijke bescherming mag maximaal achtenhalf jaar duren. **[Am. 206]**

~~*Artikel 82*~~

~~Verlenging van de gegevensbeschermingsperiode voor geneesmiddelen die in de lidstaten worden geleverd~~

~~1. De in artikel 81, lid 2, eerste alinea, punt a), bedoelde verlenging van de gegevensbeschermingsperiode wordt alleen verleend voor geneesmiddelen indien zij worden vrijgegeven in de toeleveringsketen en daar voortdurend in worden geleverd in voldoende hoeveelheden en in aanbiedingsvormen die nodig zijn om aan de behoeften te voldoen van patiënten in de lidstaten waar de vergunning voor het in de handel brengen geldig is.~~

~~De in de eerste alinea bedoelde verlenging is van toepassing op geneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen is verleend als bedoeld in artikel 5, of waarvoor een nationale vergunning voor het in de handel brengen is verleend via de gedecentraliseerde procedure als bedoeld in hoofdstuk III, afdeling 3.~~

~~2. Om een verlenging te krijgen als bedoeld in artikel 81, lid 2, eerste alinea, punt a), vraagt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een wijziging van de relevante vergunning voor het in de handel brengen aan.~~

~~De aanvraag tot wijziging wordt ingediend tussen 34 en 36 maanden na de datum waarop de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen werd verleend, of tussen 46 en 48 maanden na die datum voor de in artikel 81, lid 2, eerste alinea, punt a), bedoelde entiteiten.~~

~~De aanvraag tot wijziging bevat documenten van de lidstaten waar de vergunning voor het in de handel brengen geldig is. In die documenten:~~

~~a) wordt bevestigd dat op hun grondgebied aan de in lid 1 bepaalde voorwaarden wordt voldaan, of~~

~~b) wordt met het oog op de verlenging op hun grondgebied ontheffing verleend van de in lid 1 bepaalde voorwaarden.~~

~~Positieve besluiten die zijn vastgesteld overeenkomstig de artikelen 2 en 6 van Richtlijn 89/105/EEG van de Raad ([48]), worden beschouwd als gelijkwaardig aan een bevestiging als bedoeld in de derde alinea, punt a).~~

~~3. Om de in lid 2, derde alinea, bedoelde documenten te ontvangen, dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een verzoek in bij de betrokken lidstaat. De lidstaat verstrekt binnen zestig dagen na het verzoek van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een bevestiging van naleving of een met redenen omklede verklaring van niet-naleving, of de lidstaat verstrekt een verklaring van geen bezwaar om de periode van wettelijke gegevensbescherming overeenkomstig dit artikel te verlengen.~~

~~4. Wanneer een lidstaat niet binnen de in lid 3 bedoelde termijn heeft geantwoord op de aanvraag van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, wordt ervan uitgegaan dat er een verklaring van geen bezwaar is afgegeven.~~

~~Om de gegevensbeschermingsperiode te verlengen voor geneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen is verleend, wijzigt de Commissie de vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig artikel 47 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004]. Om de gegevensbeschermingsperiode te verlengen voor geneesmiddelen waarvoor volgens de gedecentraliseerde procedure een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, wijzigen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten de vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig artikel 92.~~

([48]) ~~Richtlijn 89/105/EEG van de Raad van 21 december 1988 betreffende de doorzichtigheid van maatregelen ter regeling van de prijsstelling van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en de opneming daarvan in de nationale stelsels van gezondheidszorg (PB L 40 van 11.2.1989, blz. 8).~~

~~5. Vertegenwoordigers van de lidstaten kunnen de Commissie verzoeken kwesties in verband met de praktische toepassing van dit artikel te bespreken in het bij Besluit 75/320/EEG van de Raad ([49]) ingestelde comité ("geneesmiddelencomité"). De Commissie kan organen die verantwoordelijk zijn voor de evaluatie van gezondheidstechnologie als bedoeld in Verordening (EU) 2021/2282, of nationale organen die verantwoordelijk zijn voor prijsstelling en vergoeding, indien nodig, uitnodigen om deel te nemen aan de beraadslagingen van het geneesmiddelencomité.~~

~~6. Op basis van de ervaring van de lidstaten en de relevante belanghebbenden kan de Commissie uitvoeringsmaatregelen vaststellen met betrekking tot de in dit artikel beschreven procedurele aspecten en met betrekking tot de in lid 1 genoemde voorwaarden. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 214, lid 2, bedoelde procedure vastgesteld.~~ **[Am. 207]**

Artikel 83

Geneesmiddelen die in een onvervulde medische behoefte voorzien

1. Een geneesmiddel wordt geacht in een onvervulde medische behoefte te voorzien indien ten minste een van de therapeutische indicaties ervan betrekking heeft op een levensbedreigende of ernstig invaliderende ziekte en indien aan de volgende voorwaarden wordt voldaan:

a) er is in de Unie geen vergunning verleend voor een geneesmiddel voor een dergelijke ziekte, of deze ziekte gaat nog steeds gepaard met een hoge morbiditeit en mortaliteit ondanks het feit dat er wel vergunningen zijn verleend voor geneesmiddelen voor de behandeling van deze ziekte;

b) de toepassing van het geneesmiddel zorgt bij de relevante patiëntenpopulatie voor een significante vermindering van de morbiditeit en mortaliteit van de ziekte.

2. Aangewezen weesgeneesmiddelen als bedoeld in artikel 67 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] worden geacht in een onvervulde medische behoefte te voorzien.

3. Wanneer het Bureau wetenschappelijke richtsnoeren voor de toepassing van dit artikel vaststelt, raadpleegt het de Commissie en de in artikel 162***, leden 1 en 2,*** van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] bedoelde autoriteiten of organen ***en belanghebbenden***. **[Am. 208]**

Artikel 84

Gegevensbescherming voor herbestemde geneesmiddelen

1. Er wordt een wettelijke gegevensbeschermingsperiode van vier jaar verleend voor een geneesmiddel ten aanzien van een nieuwe therapeutische indicatie die in de Unie niet eerder is toegelaten, op voorwaarde dat:

a) er adequate niet-klinische of klinische studies zijn uitgevoerd met betrekking tot de therapeutische indicatie waaruit blijkt dat de verlening van een vergunning voor het geneesmiddel voor deze indicatie een significant klinisch voordeel oplevert, en

b) voor het geneesmiddel overeenkomstig de artikelen 9 tot en met 12 een vergunning is verleend en er nog geen aanspraak is gemaakt op gegevensbescherming, of dat er sinds de verlening van de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen van het betrokken geneesmiddel 25 jaar zijn verstreken.

2. De in lid 1 bedoelde gegevensbeschermingsperiode kan voor een bepaald geneesmiddel slechts eenmaal worden verleend.

3. Tijdens de in lid 1 bedoelde gegevensbeschermingsperiode wordt in de vergunning voor het in de handel brengen vermeld dat het geneesmiddel een bestaand geneesmiddel is waarvoor in de Unie voor een aanvullende therapeutische indicatie een vergunning is verleend.

([49]) ~~Besluit van de Raad van 20 mei 1975 tot instelling van een geneesmiddelencomité (PB L 147 van 9.6.1975, blz. 23).~~

Artikel 85

Vrijstellingen van de bescherming van intellectuele-eigendomsrechten

Octrooirechten of aanvullende beschermingscertificaten krachtens [Verordening (EG) nr. 469/2009 — PB: gelieve verwijzing te vervangen door een nieuw instrument wanneer dit is vastgesteld] worden niet als geschonden beschouwd wanneer ~~een referentiegeneesmiddel wordt gebruikt~~***noodzakelijke onderzoeken, proeven en andere activiteiten uitsluitend worden uitgevoerd*** voor: **[Am. 209]**

~~a)~~ ~~onderzoeken, proeven en andere activiteiten die worden uitgevoerd om gegevens te genereren voor een aanvraag, voor:~~ **[Am. 210]**

i) een vergunning voor het in de handel brengen ~~van generieke geneesmiddelen, biosimilars, hybride of hybride biologische geneesmiddelen en voor~~***en*** latere wijzigingen ***te verkrijgen***; **[Am. 211]**

ii) een evaluatie van gezondheidstechnologie ***uit te voeren,*** zoals gedefinieerd in Verordening (EU) 2021/2282; **[Am. 212]**

iii) ***goedkeuring voor de*** prijsstelling en vergoeding~~.~~ ***te krijgen; en*** **[Am. 213]**

iii bis) de verdere praktische eisen die verband houden met die activiteiten. **[Am. 214]**

De activiteiten die uitsluitend met het oog op de in ~~punt a)~~***de eerste alinea*** genoemde doeleinden worden verricht ~~en die~~***, hebben in voorkomend geval*** betrekking ~~kunnen hebben~~ op de indiening van de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen en het aanbieden, vervaardigen, verkopen, de voorziening, bewaring, invoer, het gebruiken en kopen van geoctrooieerde geneesmiddelen of processen, ook door derde leveranciers en dienstverleners. **[Am. 215]**

Deze uitzondering heeft geen betrekking op het in de handel brengen van geneesmiddelen die het resultaat zijn van dergelijke activiteiten.

Artikel 85 bis

Geen koppeling met intellectuele-eigendomsrechten

1. De lidstaten beschouwen de in artikel 85 bedoelde procedures en besluiten als regelgevings- of administratieve procedures die als zodanig losstaan van de handhaving van intellectuele-eigendomsrechten.

2. De bescherming van intellectuele-eigendomsrechten is geen geldige grond voor het weigeren, opschorten, vertragen, intrekken of ongedaan maken van de in artikel 85 bedoelde besluiten.

3. De leden 1 en 2 zijn onverminderd de wetgeving van de Unie en de nationale wetgeving inzake de bescherming van intellectuele-eigendomsrechten van toepassing. **[Am. 216]**

Artikel 86

Beloningen voor pediatrische geneesmiddelen

1. Wanneer een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen de resultaten van alle overeenkomstig een goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek uitgevoerde onderzoeken bevat, heeft de houder van het octrooi of van het aanvullende beschermingscertificaat recht op een verlenging van de in artikel 13, leden 1 en 2, van [Verordening (EG) nr. 469/2009 — PB: gelieve verwijzing te vervangen door een nieuw instrument wanneer dit is vastgesteld] bedoelde termijn met zes maanden.

De eerste alinea is ook van toepassing wanneer de voltooiing van het goedgekeurde plan voor pediatrisch onderzoek niet leidt tot verlening van een vergunning voor een pediatrische indicatie, maar de resultaten van de uitgevoerde onderzoeken wel in de samenvatting van de productkenmerken, en in voorkomend geval in de bijsluiter van het betrokken geneesmiddel tot uitdrukking komen.

2. De toepassing van lid 1 wordt gebaseerd op de opname in een vergunning voor het in de handel brengen van de in artikel 49, lid 2, van deze richtlijn of de in artikel 90, lid 2, van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] bedoelde verklaring.

3. Wanneer de procedures van hoofdstuk III, afdelingen 3 en 4, zijn toegepast, wordt de in lid 1 bedoelde verlenging van de termijn met zes maanden uitsluitend toegekend indien voor het product in alle lidstaten een vergunning is verleend.

4. Bij een aanvraag voor nieuwe therapeutische indicaties, met inbegrip van pediatrische indicaties, nieuwe farmaceutische vormen, concentraties en toedieningswegen van geneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend en die worden beschermd door een aanvullend beschermingscertificaat krachtens [Verordening (EG) nr. 469/2009 — PB: gelieve verwijzing te vervangen door een nieuw instrument wanneer dit is vastgesteld], of door een octrooi dat in aanmerking komt voor de verlening van het aanvullende beschermingscertificaat dat tot de verlening van een vergunning voor een nieuwe pediatrische indicatie leidt, zijn de leden 1, 2 en 3 niet van toepassing indien de aanvrager om verlenging met een jaar van de beschermingsperiode voor het in de handel brengen van het betrokken geneesmiddel verzoekt met als motivering dat de verlening van een vergunning voor het geneesmiddel voor deze nieuwe pediatrische indicatie een aanzienlijk klinisch voordeel oplevert in vergelijking met bestaande therapieën, overeenkomstig artikel 81, lid 2, eerste alinea, punt d), en dat dit verzoek om verlenging wordt gehonoreerd.

Artikel 86 bis

Verslaglegging over de toegang tot geneesmiddelen

De Commissie ontwikkelt in samenwerking met de lidstaten indicatoren om de toegang tot geneesmiddelen in de Unie te meten. Deze indicatoren zijn empirisch onderbouwd en meetbaar en worden regelmatig geëvalueerd, zodat zij een getrouw beeld geven van het veranderende landschap van de gezondheidszorg in de Unie.

De Commissie publiceert een verslag van haar beoordeling van de toegang tot geneesmiddelen en van de obstakels die het verbeteren van deze toegang in elke lidstaat en op geaggregeerd Unieniveau belemmeren. Het verslag wordt openbaar gemaakt.

Op grond van het verslag zet de Commissie een speciale website op met gemakkelijk toegankelijke informatie over de toegangsindicatoren en de toegang tot geneesmiddelen in de Unie, bestemd voor het grote publiek en relevante belanghebbenden.

Het verslag zal voor het eerst uiterlijk op [de datum van het einde van het tweede jaar vanaf de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] en vervolgens om de vijf jaar worden opgesteld. **[Am. 217]**

Hoofdstuk VIII

Maatregelen na verlening van een vergunning voor het in de handel brengen

Artikel 87

Verplicht onderzoek na verlening van een vergunning

1. Na het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen, kan de bevoegde autoriteit van de lidstaat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verplichten om:

a) een veiligheidsonderzoek na verlening van een vergunning uit te voeren als er bezorgdheid bestaat over de risico's van een geneesmiddel waarvoor een vergunning is verleend. Indien dezelfde bezorgdheid meer dan één geneesmiddel betreft, moedigt de bevoegde autoriteit van de lidstaat, na overleg met het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking, de desbetreffende houders van een vergunning voor het in de handel brengen aan een gezamenlijk veiligheidsonderzoek na verlening van een vergunning uit te voeren;

b) een werkzaamheidsonderzoek na verlening van een vergunning uit te voeren indien het inzicht in de ziekte of de klinische methodologie erop wijst dat de vorige werkzaamheidsbeoordelingen mogelijk in aanzienlijke mate moeten worden herzien. De verplichting het werkzaamheidsonderzoek na verlening van een vergunning uit te voeren is gestoeld op de gedelegeerde handelingen die zijn vastgesteld overeenkomstig artikel 88, en er wordt rekening gehouden met de in artikel 123 bedoelde wetenschappelijke richtsnoeren;

c) een milieurisicobeoordelingsonderzoek na verlening van een vergunning uit te voeren en monitoringgegevens of informatie over gebruik te verzamelen, indien er bezorgdheid bestaat omtrent de risico's voor het milieu of de volksgezondheid, met inbegrip van resistentie tegen antimicrobiële stoffen, als gevolg van een geneesmiddel waarvoor een vergunning is verleend, of een aanverwante werkzame stof***; wanneer het milieurisicobeoordelingsonderzoek na verlening van een vergunning een antimicrobiële stof betreft, bevat dit relevante en vergelijkbare gegevens verzamelen over de verkoopvolumes en het gebruik per type antimicrobiële geneesmiddelen; het Bureau werkt samen met de lidstaten en met andere agentschappen van de Unie om die gegevens te analyseren en publiceert een jaarverslag; het Bureau houdt rekening met die gegevens bij het vaststellen van relevante richtsnoeren en aanbevelingen***. **[Am. 218]**

Indien dezelfde bezorgdheid meer dan één geneesmiddel betreft, moedigt de bevoegde autoriteit van de lidstaat, na overleg met het Bureau, de desbetreffende houders van een vergunning voor het in de handel brengen aan een gezamenlijk milieurisicobeoordelingsonderzoek na verlening van een vergunning uit te voeren.

Het opleggen van deze verplichting wordt naar behoren gemotiveerd en schriftelijk meegedeeld, met vermelding van de doelstellingen en het tijdsbestek voor het indienen en uitvoeren van het onderzoek. ***Informatie over verplicht uitgevoerde onderzoeken na verlening van een vergunning wordt opgenomen in het Europees openbaar beoordelingsrapport van het geneesmiddel en een databank van de bevoegde autoriteit.*** **[Am. 219]**

2. Als de houder van de vergunning voor het in de handel brengen binnen dertig dagen na ontvangst van de schriftelijke kennisgeving van de verplichting hiertoe een verzoek indient, stelt de bevoegde autoriteit van de lidstaat hem of haar in de gelegenheid binnen een door haar te bepalen termijn met schriftelijke opmerkingen op het opleggen van de verplichting te reageren.

3. Op grond van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende schriftelijke opmerkingen wordt de verplichting door de bevoegde autoriteit van de lidstaat ingetrokken of bevestigd. Wanneer de bevoegde autoriteit van de lidstaat de verplichting bevestigt, wordt deze als voorwaarde aan de vergunning voor het in de handel brengen verbonden en worden de vergunning en, naar gelang het geval, het risicomanagementsysteem dienovereenkomstig gewijzigd.

Artikel 88

Gedelegeerde handelingen inzake werkzaamheidsonderzoek na verlening van een vergunning

1. Om de situaties vast te stellen waarin krachtens de artikelen 44 en 87 werkzaamheidsonderzoek na verlening van een vergunning kan worden vereist, kan de Commissie via gedelegeerde handeling overeenkomstig artikel 215 maatregelen vaststellen om de bepalingen in de artikelen 44 en 87 aan te vullen.

2. Bij de vaststelling van deze gedelegeerde handelingen, handelt de Commissie volgens de bepalingen van deze richtlijn.

Artikel 89

Registratie van voorwaarden in verband met vergunningen voor het in de handel brengen

1. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet de in artikelen 44, 45 en 87 bedoelde veiligheids- of werkzaamheidsvoorwaarden in zijn of haar risicomanagementsysteem opnemen.

2. De lidstaten stellen het Bureau in kennis van de door hen verleende vergunningen voor het in de handel brengen waaraan overeenkomstig de artikelen 44 en 45 bepaalde voorwaarden zijn verbonden en van eventuele voorwaarden die overeenkomstig artikel 87 zijn opgelegd.

Artikel 90

Actualisering van de vergunning voor het in de handel brengen in verband met de wetenschappelijke en technologische vooruitgang

1. Nadat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend overeenkomstig hoofdstuk III, houdt de houder van deze vergunning, wat betreft de vervaardigings- en controlemethoden die in de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen zijn vermeld, rekening met de wetenschappelijke en de technische vooruitgang en brengt hij of zij alle veranderingen aan die nodig zijn om het geneesmiddel volgens algemeen aanvaarde wetenschappelijke methoden te kunnen vervaardigen en controleren.

Die wijzigingen zijn onderworpen aan goedkeuring door de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat.

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekt de bevoegde autoriteit van de lidstaat onverwijld alle nieuwe informatie die kan leiden tot wijziging van de in de artikelen 6, 9 tot en met 13 en 62, en artikel 41, lid 5, bijlage I of bijlage II bedoelde gegevens of documenten.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen stelt de bevoegde autoriteit van de lidstaat met name onverwijld in kennis van alle verboden of beperkingen die aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of aan een entiteit met een contractuele verhouding met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen worden opgelegd door de bevoegde autoriteiten van een land waar het geneesmiddel in de handel wordt gebracht, en van andere nieuwe informatie die van invloed kan zijn op de beoordeling van de verhouding tussen de voordelen en risico's van het betrokken geneesmiddel. De informatie omvat zowel positieve als negatieve resultaten van klinische proeven of andere onderzoeken voor alle therapeutische indicaties en populaties, ongeacht of deze in de vergunning voor het in de handel brengen zijn opgenomen, alsook gegevens over gebruik van het geneesmiddel dat niet in overeenstemming is met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen.

3. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zorgt ervoor dat de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen, met inbegrip van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter, worden aangepast aan de actuele wetenschappelijke kennis, met inbegrip van de conclusies van beoordelingen en de aanbevelingen die openbaar worden gemaakt op het overeenkomstig artikel 104 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] opgezette Europese webportaal voor geneesmiddelen.

4. De bevoegde autoriteit van de lidstaat kan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen op elk moment vragen gegevens in te dienen waaruit blijkt dat de baten-risicobalans nog steeds gunstig is. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen beantwoordt zulke verzoeken volledig en binnen de vastgestelde termijn. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen beantwoordt ook alle verzoeken van een bevoegde autoriteit betreffende de uitvoering van eerder opgelegde maatregelen, met inbegrip van risicobeperkende maatregelen, volledig en binnen de vastgestelde termijn.

5. De bevoegde autoriteit van de lidstaat kan de houder van een vergunning voor het in de handel brengen op elk moment vragen een kopie van het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem in te dienen. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient die kopie uiterlijk zeven dagen na ontvangst van het verzoek in.

6. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen beantwoordt ook alle verzoeken van een bevoegde autoriteit betreffende de uitvoering van eerder opgelegde maatregelen ten aanzien van risico's voor het milieu en de volksgezondheid, met inbegrip van resistentie tegen antimicrobiële stoffen, volledig en binnen de vastgestelde termijn.

Artikel 91

Actualisering van risicomanagementplannen

1. Wanneer de vergunning voor het in de handel brengen van het referentiegeneesmiddel wordt ingetrokken maar de vergunning voor het in de handel brengen van een in de artikelen 9 en 11 bedoeld geneesmiddel wordt gehandhaafd, dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het in de artikelen 9 en 11 bedoelde geneesmiddel een risicomanagementplan en een samenvatting daarvan in bij de bevoegde autoriteiten van de betrokken lidstaten.

Het risicomanagementplan en de samenvatting daarvan worden binnen zestig dagen na de intrekking van de vergunning voor het in de handel brengen van het referentiegeneesmiddel via een wijziging bij de bevoegde autoriteiten van de betrokken lidstaten ingediend.

2. De bevoegde autoriteit van de lidstaat kan de houder van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel als bedoeld in de artikelen 9 en 11 verplichten een risicomanagementplan en een samenvatting daarvan in te dienen wanneer:

a) er aanvullende risicobeperkende maatregelen zijn getroffen wat betreft het referentiegeneesmiddel, of

b) het om redenen van geneesmiddelenbewaking gerechtvaardigd is.

3. In het in lid 2, punt a), bedoelde geval wordt het risicomanagementplan op het risicomanagementplan voor het referentiegeneesmiddel afgestemd.

4. Het opleggen van de in lid 3 bedoelde verplichting wordt naar behoren schriftelijk gemotiveerd, meegedeeld aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en omvat de termijn voor het indienen van het risicomanagementplan en de samenvatting via een wijziging.

Artikel 92

Wijziging van een vergunning voor het in de handel brengen

1. Een aanvraag voor de wijziging van een vergunning voor het in de handel brengen door de houder van deze vergunning wordt elektronisch in de door het Bureau beschikbaar gestelde formaten ingediend, tenzij de wijziging een door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen uitgevoerde actualisering is van zijn of haar in een databank opgeslagen informatie.

2. Wijzigingen worden in verschillende categorieën ingedeeld, afhankelijk van het niveau van het risico voor de volksgezondheid en het potentiële effect op de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het betrokken geneesmiddel. Die categorieën lopen uiteen tussen wijzigingen in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen met het grootste potentiële effect op de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van het geneesmiddel, wijzigingen met geen of slechts een minimaal effect daarop en administratieve wijzigingen.

3. De procedures voor de behandeling van aanvragen voor wijzigingen zijn evenredig aan het daaraan verbonden risico en effect. Die procedures lopen uiteen van procedures op grond waarvan uitvoering slechts mogelijk is na goedkeuring op basis van een volledige wetenschappelijke beoordeling tot procedures op grond waarvan onmiddellijke uitvoering en latere kennisgeving van de houder van een vergunning voor het in de handel brengen aan de bevoegde autoriteit mogelijk is. Dergelijke procedures kunnen ook door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen uitgevoerde actualiseringen omvatten van zijn of haar in een databank opgeslagen informatie. ***Wanneer het Bureau dit noodzakelijk acht, wordt ook voorzien in versnelde beoordelingsprocedures voor wijzigingen die van groot belang zijn vanuit het oogpunt van de volksgezondheid.*** **[Am. 220]**

4. De Commissie is bevoegd overeenkomstig artikel 215 gedelegeerde handelingen vast te stellen teneinde deze richtlijn aan te vullen met:

a) de in lid 2 bedoelde categorieën waarin wijzigingen worden ingedeeld;

b) regels voor het onderzoek van aanvragen voor wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen, met inbegrip van procedures voor actualiseringen via een databank;

c) de voorwaarden voor de indiening van één enkele aanvraag voor meer dan één wijziging in de voorwaarden van dezelfde vergunning voor het in de handel brengen en voor dezelfde wijziging in de voorwaarden van verschillende vergunningen voor het in de handel brengen;

d) het vaststellen van vrijstellingen voor de wijzigingsprocedures wanneer de in bijlage I bedoelde actualisering van de informatie in de vergunning voor het in de handel brengen rechtstreeks kan worden uitgevoerd;

e) de voorwaarden en procedures voor samenwerking met de bevoegde autoriteiten van derde landen of met internationale organisaties bij het onderzoek van aanvragen tot wijziging van de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen.

Artikel 93

Wijziging van vergunningen voor het in de handel brengen in het kader van de gedecentraliseerde of de wederzijdse-erkenningsprocedure

1. Elke aanvraag van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen tot wijziging van een vergunning voor het in de handel brengen die overeenkomstig de bepalingen van hoofdstuk III, afdelingen 3 en 4, is verleend, wordt voorgelegd aan alle lidstaten die voor het betrokken geneesmiddel reeds een vergunning hebben verleend. Datzelfde geldt wanneer de initiële vergunningen voor het in de handel brengen via afzonderlijke procedures zijn verleend.

2. In geval van arbitrage, onderworpen aan de Commissie, is de in de artikelen 41 en 42 bedoelde procedure van overeenkomstige toepassing op de in de vergunning voor het in de handel brengen aangebrachte wijzigingen.

Artikel 94

Wijziging van vergunningen voor het in de handel brengen op basis van pediatrisch onderzoek

1. Op basis van relevante pediatrische klinische studies die overeenkomstig artikel 45, lid 1, van Verordening (EG) nr. 1901/2006 van het Europees Parlement en de Raad ([50]) zijn ontvangen, kunnen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten de vergunning voor het in de handel brengen van het betrokken geneesmiddel***, na raadpleging van de houder van de vergunning,*** dienovereenkomstig wijzigen en de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter van het betrokken geneesmiddel actualiseren. De bevoegde autoriteiten wisselen informatie uit over de ingediende onderzoeken en, naar gelang het geval, over de implicaties ervan voor de eventuele betrokken vergunningen voor het in de handel brengen. **[Am. 221]**

2. De activiteiten overeenkomstig lid 1 worden binnen vijf jaar na [PB: gelieve de datum in te voegen = 18 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] afgesloten.

3. Wanneer voor een geneesmiddel een vergunning is verleend krachtens de bepalingen van hoofdstuk III en op basis van de overeenkomstig artikel 91 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] ontvangen informatie, kunnen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten de vergunning voor het in de handel brengen van het betrokken geneesmiddel dienovereenkomstig wijzigen en de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter actualiseren.

([50]) Verordening (EG) nr. 1901/2006 van het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik en tot wijziging van Verordening (EEG) nr. 1768/92, Richtlijn 2001/20/EG, Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 (PB L 378 van 27.12.2006, blz. 1).

4. De lidstaten wisselen informatie uit over de ingediende onderzoeken en, naar gelang het geval, over de implicaties ervan voor de eventuele betrokken vergunningen voor het in de handel brengen.

5. Het Bureau coördineert de informatie-uitwisseling.

Artikel 95

Verwijzingsprocedure in het belang van de Unie

1. De lidstaten of de Commissie kunnen in bijzondere gevallen, wanneer de belangen van de Unie in het geding zijn, de aangelegenheid verwijzen naar het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik met het oog op toepassing van de in de artikelen 41 en 42 bedoelde procedure alvorens een besluit wordt genomen over een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen, over de schorsing of de intrekking van een vergunning voor het in de handel brengen of over een wijziging in de vergunning voor het in de handel brengen die noodzakelijk lijkt. De lidstaten en de Commissie houden naar behoren rekening met eventuele verzoeken van de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Wanneer de verwijzing het resultaat is van de beoordeling van gegevens met betrekking tot geneesmiddelenbewaking van een geneesmiddel waarvoor een vergunning is verleend, wordt de zaak verwezen naar het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking en kan artikel 115, lid 2, worden toegepast. Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking brengt overeenkomstig de procedure van artikel 41 een aanbeveling uit. De definitieve aanbeveling wordt, naar gelang het geval, toegezonden aan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik of aan de coördinatiegroepen en de procedure van artikel 115 is van toepassing.

Wanneer aan een van de criteria in artikel 114, lid 1, wordt voldaan, is echter de procedure van de artikelen 114, 115 en 116 van toepassing.

De betrokken lidstaat of de Commissie geeft een duidelijke beschrijving van de zaak die voor advies naar het Comité wordt verwezen, en stelt de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen hiervan in kennis.

De lidstaten en de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekken het Comité alle beschikbare gegevens die met de betrokken zaak verband houden.

2. Indien de verwezen zaak betrekking heeft op een reeks geneesmiddelen of een therapeutische klasse, kan het Bureau de procedure beperken tot bepaalde specifieke delen van de vergunning.

In dat geval is artikel 93 uitsluitend op deze geneesmiddelen van toepassing indien zij vallen onder de in hoofdstuk III, afdelingen 3 en 4, bedoelde procedures voor het verlenen van een vergunning.

Wanneer de overeenkomstig dit artikel ingeleide procedure een reeks geneesmiddelen of een therapeutische klasse betreft, worden ook geneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven en die tot die reeks of klasse behoren, in de procedure opgenomen.

3. Onverminderd lid 1 kan een lidstaat, wanneer in enige fase van de procedure dringend optreden ter bescherming van de volksgezondheid geboden is, de vergunning voor het in de handel brengen opschorten en het gebruik van het betrokken geneesmiddel op zijn grondgebied verbieden totdat een definitief besluit is vastgesteld. De lidstaat stelt de Commissie, het Bureau en de andere lidstaten uiterlijk de volgende werkdag van de redenen voor dit optreden in kennis.

4. Wanneer de krachtens dit artikel ingeleide procedure overeenkomstig lid 2, betrekking heeft op geneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven, kan de Commissie, wanneer in enige fase van de procedure dringend optreden ter bescherming van de volksgezondheid geboden is, de vergunningen voor het in de handel brengen opschorten en het gebruik van de betrokken geneesmiddelen verbieden totdat een definitief besluit is vastgesteld. De Commissie stelt het Bureau en de andere lidstaten uiterlijk de volgende werkdag van de redenen voor dit optreden in kennis.

Hoofdstuk IX

Geneesmiddelenbewaking

Afdeling 1

Algemene bepalingen

Artikel 96

Geneesmiddelenbewakingssysteem van de lidstaten

1. De lidstaten passen een geneesmiddelenbewakingssysteem toe om hun taken op dit gebied te vervullen en aan de geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden in de Unie deel te nemen***, waaronder geneesmiddelenbewaking met betrekking tot langetermijnstudies na toelating van de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen, in voorkomend geval met inbegrip van gegevens over het offlabelgebruik van het geneesmiddel***. **[Am. 222]**

Het geneesmiddelenbewakingssysteem wordt gebruikt om informatie over de risico's van geneesmiddelen voor de gezondheid van patiënten en de volksgezondheid te verzamelen. Die informatie betreft in het bijzonder bijwerkingen bij mensen als gevolg van het gebruik van het geneesmiddel overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen, als gevolg van gebruik dat niet in overeenstemming is met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen, en als gevolg van beroepsmatige blootstelling.

2. De lidstaten voeren met behulp van het in lid 1 bedoelde geneesmiddelenbewakingssysteem een wetenschappelijke beoordeling uit van alle informatie, ze onderzoeken hoe de risico's tot een minimum kunnen worden beperkt of kunnen worden vermeden, en treden zo nodig regelgevend op ten aanzien van de vergunning voor het in de handel brengen. Zij voeren regelmatig een audit van hun geneesmiddelenbewakingssysteem uit en nemen zo nodig corrigerende maatregelen.

3. Elke lidstaat wijst een bevoegde autoriteit aan voor de uitvoering van de geneesmiddelenbewakingstaken.

4. De Commissie kan lidstaten verzoeken om onder coördinatie van het Bureau deel te nemen aan internationale harmonisatie en standaardisatie van technische maatregelen op het gebied van de geneesmiddelenbewaking.

Artikel 97

Verantwoordelijkheden van de lidstaten voor geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden

1. Het is de verantwoordelijkheid van de lidstaten om:

a) alle nodige maatregelen te nemen om patiënten, artsen, apothekers en andere gezondheidswerkers ertoe aan te zetten vermoedelijke bijwerkingen aan de bevoegde autoriteit van de lidstaat te melden; zij kunnen hierbij zo nodig organisaties van consumenten, patiënten en gezondheidswerkers betrekken;

b) meldingen door patiënten te vergemakkelijken door, naast melding via internet, alternatieve meldingsmogelijkheden beschikbaar te stellen;

c) alle maatregelen te nemen die noodzakelijk zijn om nauwkeurige en controleerbare gegevens te krijgen voor de wetenschappelijke beoordeling van meldingen van vermoedelijke bijwerkingen;

d) erop toe te zien dat het publiek belangrijke informatie over geneesmiddelenbewakingskwesties in verband met het gebruik van een geneesmiddel tijdig ontvangt door deze via het webportaal bekend te maken en zo nodig via andere middelen;

e) door middel van methoden voor gegevensverzameling, en zo nodig door middel van de follow-up van meldingen van vermoedelijke bijwerkingen, te waarborgen dat alle noodzakelijke maatregelen worden genomen om op hun grondgebied voorgeschreven, verstrekte of verkochte biologische geneesmiddelen waarop een melding van een bijwerking betrekking heeft, te kunnen identificeren, met inachtneming van de naam van het geneesmiddel en het partijnummer.

e bis) de bescherming van patiënten tegen bijwerkingen te faciliteren door plannen voor de veilige toediening en behandeling van geneesmiddelen te ontwikkelen en uit te voeren, die het gebruik van digitale systemen voor medicatieveiligheid in ziekenhuizen en de ambulante zorg kunnen omvatten. **[Am. 223]**

2. Voor de toepassing van lid 1, punten a), en e), kunnen de lidstaten artsen, apothekers en andere gezondheidswerkers specifieke verplichtingen opleggen.

Artikel 98

Delegatie van geneesmiddelenbewakingstaken door de lidstaten

1. Een lidstaat kan de taken die hem op grond van dit hoofdstuk zijn toegewezen aan een andere lidstaat delegeren, mits deze hier schriftelijk mee instemt. Een lidstaat mag niet meer dan één andere lidstaat vertegenwoordigen.

2. De lidstaat die taken aan een andere lidstaat delegeert, stelt de Commissie, het Bureau en alle andere lidstaten daarvan schriftelijk in kennis. De lidstaat die taken aan een andere lidstaat delegeert, en het Bureau maken die informatie openbaar.

Artikel 99

Geneesmiddelenbewakingssysteem van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

1. Houders van een vergunning voor het in de handel brengen passen om hun geneesmiddelenbewakingstaken te vervullen, een geneesmiddelenbewakingssysteem toe dat gelijkwaardig is aan het geneesmiddelenbewakingssysteem van de betreffende lidstaat als bedoeld in artikel 96, lid 1.

2. Houders van een vergunning voor het in de handel brengen voeren met behulp van het in artikel 96, lid 1, bedoelde geneesmiddelenbewakingssysteem een wetenschappelijke beoordeling uit van alle informatie, ze onderzoeken hoe de risico's tot een minimum kunnen worden beperkt of kunnen worden vermeden, en nemen zo nodig passende maatregelen.

3. Houders van een vergunning voor het in de handel brengen onderwerpen hun geneesmiddelenbewakingssysteem regelmatig aan een audit. Zij vermelden de belangrijkste bevindingen van de audit in het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem en stellen op basis van de auditbevindingen een passend corrigerend actieplan op en voeren dit uit. Zodra de corrigerende maatregelen zijn uitgevoerd, kan de vermelding worden verwijderd.

4. In het kader van het geneesmiddelenbewakingssysteem moeten houders van een vergunning voor het in de handel brengen:

a) voortdurend en zonder onderbreking beschikken over een ter zake bevoegde persoon die verantwoordelijk is voor de geneesmiddelenbewaking;

b) een basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem bijhouden en op verzoek van een bevoegde autoriteit ter beschikking stellen;

c) voor elk geneesmiddel een risicomanagementsysteem hanteren;

d) het effect monitoren van risicobeperkende maatregelen die in het risicomanagementplan zijn opgenomen overeenkomstig artikel 21 of die overeenkomstig de artikelen 44 en 45 als voorwaarden aan de vergunning voor het in de handel brengen zijn verbonden, en van verplichtingen die overeenkomstig artikel 87 zijn opgelegd;

e) het risicomanagementsysteem actualiseren en de geneesmiddelenbewakingsgegevens monitoren om te bepalen of er nieuwe risico's zijn of risico's zijn veranderd, of dat de baten-risicobalans van geneesmiddelen is gewijzigd.

5. De in lid 4, punt a), bedoelde bevoegde persoon is ingezetene van en werkzaam in de Unie en is verantwoordelijk voor het opzetten en bijhouden van het geneesmiddelenbewakingssysteem. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen deelt de naam en contactgegevens van de bevoegde persoon aan de bevoegde autoriteit van de lidstaat en het Bureau mee.

6. Op verzoek van de bevoegde autoriteit van een lidstaat wijst de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een contactpersoon aan voor geneesmiddelenbewakingskwesties in die lidstaat, die verslag uitbrengt aan de in lid 4, punt a), bedoelde bevoegde persoon.

Artikel 100

Risicomanagementsysteem

1. Houders van een vergunning voor het in de handel brengen die vóór 21 juli 2012 is verleend, hoeven in afwijking van artikel 99, lid 4, punt c), niet meer voor elk geneesmiddel een risicomanagementsysteem te hanteren.

2. Indien er bezorgdheid bestaat omtrent de risico's die van invloed kunnen zijn op de baten-risicobalans van een geneesmiddel waarvoor een vergunning is verleend, kan de bevoegde autoriteit van een lidstaat de houder van een nationale vergunning voor het in de handel brengen verplichten om een risicomanagementsysteem als bedoeld in artikel 99, lid 4, punt c), te hanteren. In dat geval verplicht de bevoegde autoriteit van een lidstaat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen er tevens toe een risicomanagementplan in te dienen voor het risicomanagementsysteem dat hij of zij voor het betrokken geneesmiddel wil invoeren.

3. De in lid 2 bedoelde verplichting wordt naar behoren gemotiveerd, schriftelijk meegedeeld en omvat het tijdschema voor de indiening van het risicomanagementplan.

4. Als de houder van de vergunning voor het in de handel brengen binnen dertig dagen na ontvangst van de schriftelijke kennisgeving van de verplichting hiertoe een verzoek indient, stelt de bevoegde autoriteit van een lidstaat hem of haar in de gelegenheid binnen een door haar te bepalen termijn met schriftelijke opmerkingen op het opleggen van de verplichting te reageren.

5. Op grond van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende schriftelijke opmerkingen wordt de verplichting door de bevoegde autoriteit van een lidstaat ingetrokken of bevestigd. Wanneer de bevoegde autoriteit van een lidstaat de verplichting bevestigt, worden de als onderdeel van het risicomanagementsysteem te nemen maatregelen als voorwaarden aan de vergunning voor het in de handel brengen verbonden, zoals bedoeld in artikel 44, punt a), en wordt de vergunning dienovereenkomstig gewijzigd.

Artikel 101

Fondsen voor geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden

1. Om de onafhankelijkheid van de bevoegde autoriteiten van de lidstaten bij het uitvoeren van geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden te waarborgen, staat het beheer van de fondsen bestemd voor deze werkzaamheden, het functioneren van communicatienetwerken en het markttoezicht voortdurend onder hun controle.

2. Lid 1 vormt geen beletsel voor de bevoegde autoriteiten van de lidstaten om vergoedingen te vragen van de houders van vergunningen voor het in de handel brengen voor het uitvoeren van geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden mits de onafhankelijkheid van de bevoegde autoriteiten van de lidstaten bij de uitvoering van die geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden strikt wordt gewaarborgd.

Afdeling 2

Transparantie en communicatie

Artikel 102

Nationaal webportaal

1. Er wordt door elke lidstaat een nationaal webportaal voor geneesmiddelen opgericht en onderhouden, dat wordt gekoppeld aan het overeenkomstig artikel 104 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] opgerichte Europese webportaal voor geneesmiddelen. Op de nationale webportalen voor geneesmiddelen maken de lidstaten ten minste het volgende openbaar:

a) openbare beoordelingsverslagen, met een samenvatting;

b) samenvattingen van productkenmerken en bijsluiters;

b bis) het resultaat van de evaluatie van de milieurisicobeoordeling, met inbegrip van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in overeenstemming met artikel 22, lid 7 bis, en artikel 29, lid 4 bis, verstrekte gegevens; **[Am. 224]**

c) samenvattingen van risicomanagementplannen voor geneesmiddelen waarvoor een nationale vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven overeenkomstig hoofdstuk III;

d) informatie over de verschillende manieren voor het melden van vermoedelijke bijwerkingen van geneesmiddelen aan de bevoegde autoriteiten van de lidstaten door gezondheidswerkers en patiënten, met inbegrip van de in artikel 102 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] bedoelde gestructureerde standaardformulieren voor het melden via internet.

d bis) voor zover relevant, informatie met betrekking tot antimicrobiële stoffen overeenkomstig artikel 17, lid 2, en artikel 29, lid 4 bis; **[Am. 225]**

d ter) voor zover relevant, de bewustmakingskaart met informatie over resistentie tegen antimicrobiële stoffen en het passende gebruik en de verwijdering van antimicrobiële stoffen; **[Am. 226]**

***d quater) periodieke veiligheidsverslagen;* [Am. 227]**

***d quinquies) informatie over de actuele tekorten aan geneesmiddelen, zoals bedoeld in artikel 121, lid 1, punt b), van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004].* [Am. 228]**

2. De in lid 2, punt c), bedoelde samenvattingen moeten, in voorkomend geval, een beschrijving van aanvullende risicobeperkende maatregelen bevatten.

Artikel 103

Bekendmaking van beoordelingen

Het Bureau maakt de in de artikelen 107 tot en met 116 bedoelde eindconclusies van de beoordelingen, aanbevelingen, adviezen en beschikkingen openbaar op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

Artikel 104

Openbare mededelingen

1. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet, zodra hij of zij voornemens is een openbare mededeling over geneesmiddelenbewakingskwesties in verband met het gebruik van een geneesmiddel te doen, en in ieder geval tegelijkertijd of alvorens die mededeling openbaar te maken, de bevoegde autoriteiten van de lidstaten, het Bureau en de Commissie daarvan in kennis stellen.

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet ervoor zorgen dat de informatie aan het publiek objectief wordt gepresenteerd en niet misleidend is.

3. Tenzij met spoed een openbare mededeling moet worden gedaan om de volksgezondheid te beschermen, stellen de lidstaten, het Bureau en de Commissie elkaar uiterlijk 24 uur voor de openbaarmaking in kennis van een openbare mededeling over geneesmiddelenbewakingskwesties.

4. Bij werkzame stoffen die zijn opgenomen in geneesmiddelen waarvoor in meer dan één lidstaat een vergunning is verleend, is het Bureau verantwoordelijk voor de coördinatie tussen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten ten aanzien van de veiligheidsmededelingen en verstrekt het de tijdschema's voor het openbaar maken van de informatie.

5. De lidstaten stellen, onder coördinatie van het Bureau, alles in het werk wat redelijkerwijs in hun vermogen ligt om het eens te worden over een gezamenlijke mededeling in verband met de veiligheid van het betrokken geneesmiddel en tijdschema's voor het openbaar maken ervan. Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking geeft op verzoek van het Bureau advies over dergelijke veiligheidsmededelingen.

6. Wanneer het Bureau of bevoegde autoriteiten van de lidstaten de in de leden 2 en 3 bedoelde informatie openbaar maken, worden alle persoonsgegevens of gegevens van commercieel vertrouwelijke aard weggelaten, tenzij openbaarmaking daarvan noodzakelijk is om de volksgezondheid te beschermen.

Afdeling 3

Registratie en melding van vermoedelijke bijwerkingen

Artikel 105

Registratie en melding van vermoedelijke bijwerkingen door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

1. Houders van een vergunning voor het in de handel brengen moeten alle vermoedelijke bijwerkingen in de Unie of in derde landen, waarvan zij op de hoogte worden gebracht, registreren, ongeacht of zij spontaan door patiënten of gezondheidswerkers worden gemeld of in het kader van een onderzoek na verlening van een vergunning optreden, waaronder gegevens in verband met offlabelgebruik van het geneesmiddel.

Houders van een vergunning voor het in de handel brengen zorgen ervoor dat die meldingen op één punt in de Unie toegankelijk zijn.

In afwijking van de eerste alinea worden vermoedelijke bijwerkingen die in het kader van een klinische proef optreden, overeenkomstig Verordening (EU) nr. 536/2014 geregistreerd en gemeld.

2. Houders van een vergunning voor het in de handel brengen mogen niet weigeren om meldingen van vermoedelijke bijwerkingen die zij elektronisch of langs elke andere gepaste weg ontvangen van patiënten***, verzorgers of andere relevante personen, zoals familieleden,*** en gezondheidswerkers, in overweging te nemen. **[Am. 229]**

3. Houders van een vergunning voor het in de handel brengen moeten de informatie over alle ernstige vermoedelijke bijwerkingen die in de Unie en in derde landen optreden, binnen 15 dagen na de dag waarop de betrokken houder van de vergunning voor het in de handel brengen kennis heeft genomen van het voorval, elektronisch indienen bij de databank en het netwerk voor gegevensverwerking als bedoeld in artikel 101 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] ("de Eudravigilance-databank").

Houders van een vergunning voor het in de handel brengen moeten de informatie over alle niet-ernstige vermoedelijke bijwerkingen die in de Unie optreden, binnen negentig dagen na de dag waarop de betrokken houder van een vergunning voor het in de handel brengen kennis heeft genomen van het voorval, elektronisch bij de Eudravigilance-databank indienen.

Voor geneesmiddelen die werkzame stoffen bevatten waarvoor het Bureau overeenkomstig artikel 105 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] een lijst van publicaties monitort, hoeven houders van een vergunning voor het in de handel brengen de in die publicaties opgenomen vermoedelijke bijwerkingen niet bij de Eudravigilance-databank in te dienen, maar moeten zij wel alle andere medische literatuur bijhouden en vermoedelijke bijwerkingen melden die daarin zijn vastgelegd.

4. Houders van een vergunning voor het in de handel brengen stellen procedures in om nauwkeurige en controleerbare gegevens te krijgen voor de wetenschappelijke beoordeling van meldingen van vermoedelijke bijwerkingen. Zij verzamelen ook follow-upgegevens over die meldingen en geven de geactualiseerde gegevens door aan de Eudravigilance-databank.

5. Houders van een vergunning voor het in de handel brengen werken bij de opsporing van dubbele meldingen van vermoedelijke bijwerkingen samen met het Bureau en de bevoegde autoriteiten van de lidstaten.

6. Dit artikel is van overeenkomstige toepassing op ondernemingen die geneesmiddelen leveren die overeenkomstig artikel 3, lid 1 of lid 2, worden gebruikt.

Artikel 106

Registratie en melding van vermoedelijke bijwerkingen door de lidstaten

1. Elke lidstaat registreert alle op zijn grondgebied optredende vermoedelijke bijwerkingen die hem door gezondheidswerkers en patiënten worden gemeld. Dit heeft betrekking op alle geneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend, en op geneesmiddelen die overeenkomstig artikel 3, lid 1**,** of lid 2, worden gebruikt. De lidstaten betrekken patiënten en gezondheidswerkers, naargelang het geval, bij de follow-up van meldingen die zij ontvangen, teneinde te voldoen aan artikel 97, lid 1, punten c) en e)***, en trachten de belanghebbenden die een vermoedelijke bijwerking van een geneesmiddel hebben gemeld, rechtstreeks in kennis te stellen van besluiten die in verband met de veiligheid van het geneesmiddel zijn genomen***. **[Am. 230]**

De lidstaten zorgen ervoor dat de meldingen van deze bijwerkingen via de nationale webportalen voor geneesmiddelen of via andere wegen kunnen worden ingediend.

2. Voor meldingen ingediend door een houder van een vergunning voor het in de handel brengen, kunnen de lidstaten op wier grondgebied de vermoedelijke bijwerking zich heeft voorgedaan, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen betrekken bij de follow-up van die meldingen.

3. De lidstaten werken bij de opsporing van dubbele meldingen van vermoedelijke bijwerkingen samen met het Bureau en de houders van een vergunning voor het in de handel brengen.

4. De lidstaten dienen de in lid 1 bedoelde meldingen van ernstige vermoedelijke bijwerkingen binnen 15 dagen nadat deze zijn ontvangen, elektronisch in bij de Eudravigilance-databank.

De lidstaten dienen de in lid 1 bedoelde meldingen van niet-ernstige vermoedelijke bijwerkingen binnen negentig dagen nadat deze zijn ontvangen, elektronisch in bij de Eudravigilance-databank.

Houders van een vergunning voor het in de handel brengen hebben via de Eudravigilance-databank toegang tot de in dit lid bedoelde meldingen.

5. De lidstaten zorgen ervoor dat de door hen ontvangen meldingen van vermoedelijke bijwerkingen als gevolg van een fout ***van professionals, onder meer*** bij het gebruik***, de toediening en verstrekking*** van geneesmiddelen***,*** ter beschikking worden gesteld ~~van~~***aan*** de Eudravigilance-databank en de autoriteiten, organen, organisaties of instellingen die in de betrokken lidstaat verantwoordelijk zijn voor de patiëntveiligheid. Zij zorgen er ook voor dat alle vermoedelijke bijwerkingen die bij andere autoriteiten in die lidstaat worden gemeld, aan de geneesmiddelenautoriteiten van die lidstaat worden doorgegeven. Deze meldingen worden naar behoren geïdentificeerd in de in artikel 102 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] bedoelde formulieren. **[Am. 231]**

5 bis. Meldingen van bijwerkingen die voortvloeien uit de onjuiste toediening of verstrekking van geneesmiddelen worden beschikbaar gemaakt in de Eudravigilance-databank en worden opgenomen in periodieke veiligheidsverslagen. Voor zover relevant nemen lidstaten na raadpleging van gezondheidswerkers en andere belanghebbenden corrigerende maatregelen om hoge normen voor medicatieveiligheid in de gezondheidszorg te bewerkstelligen. **[Am. 232]**

6. Tenzij dit gerechtvaardigd is op grond van geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden, mogen de lidstaten de houder van een vergunning voor het in de handel brengen geen bijkomende verplichtingen inzake de melding van vermoedelijke bijwerkingen opleggen.

Afdeling 4

Periodieke veiligheidsverslagen

Artikel 107

Periodieke veiligheidsverslagen

1. De houders van een vergunning voor het in de handel brengen moeten bij het Bureau periodieke veiligheidsverslagen indienen met:

a) samenvattingen van de gegevens die van belang zijn voor de baten-risicobalans van het geneesmiddel, met inbegrip van de resultaten van alle onderzoeken, met een inschatting van de mogelijke gevolgen daarvan voor de vergunning voor het in de handel brengen;

b) een wetenschappelijke evaluatie van de baten-risicobalans van het geneesmiddel;

c) alle gegevens over het verkoopvolume van het geneesmiddel en alle in het bezit van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen zijnde gegevens over het aantal medische recepten, met inbegrip van een schatting van het aantal mensen dat aan het geneesmiddel is blootgesteld.

In de overeenkomstig de eerste alinea, punt c), verstrekte gegevens wordt een onderscheid gemaakt tussen verkoopvolumes die binnen de Unie worden gegenereerd en verkoopvolumes die buiten de Unie worden gegenereerd.

2. De in lid 1, eerste alinea, punt b), bedoelde afweging wordt gebaseerd op alle beschikbare gegevens, waaronder gegevens afkomstig van klinische proeven voor niet-toegelaten therapeutische indicaties en bij niet-toegelaten populaties.

De periodieke veiligheidsverslagen worden elektronisch ingediend.

3. Het Bureau stelt de in lid 1 bedoelde verslagen via het in artikel 103 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] bedoelde register ter beschikking van de bevoegde autoriteiten van de lidstaten, de leden van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking, het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik en de coördinatiegroep.

3 bis. Het Bureau of, in voorkomend geval, de bevoegde nationale autoriteiten maken de in lid 1, punten a) en b), bedoelde verslagen openbaar. **[Am. 233]**

4. In afwijking van lid 1 van dit artikel dienen de houders van een vergunning voor het in de handel brengen van in artikel 9 of 13 bedoelde geneesmiddelen en de houders van een registratie voor in artikel 126 of artikel 134, lid 1, bedoelde geneesmiddelen, alleen in de volgende gevallen periodieke veiligheidsverslagen voor die geneesmiddelen in bij de bevoegde autoriteit:

a) wanneer een dergelijke verplichting overeenkomstig de artikel 44 of 45 als voorwaarde aan de vergunning voor het in de handel brengen is verbonden, of

b) wanneer de bevoegde autoriteit hierom verzoekt wegens bezorgdheid in verband met geneesmiddelenbewakingsgegevens of door het ontbreken van periodieke veiligheidsverslagen over een werkzame stof nadat de vergunning voor het in de handel brengen is verleend.

De bevoegde autoriteit zendt de beoordelingsverslagen van de in de eerste alinea bedoelde periodieke veiligheidsverslagen toe aan het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking dat nagaat of er behoefte is aan één enkel beoordelingsverslag voor alle vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die dezelfde werkzame stof bevatten, en dat de coördinatiegroep of het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik dienovereenkomstig op de hoogte stelt met het oog op toepassing van de procedures van artikel 108, lid 4, en artikel 110.

Artikel 108

Frequentie van periodieke veiligheidsverslagen

1. De indieningsfrequentie voor periodieke veiligheidsverslagen wordt in de vergunning voor het in de handel brengen vastgesteld.

De indieningsdata beantwoorden aan de vastgestelde frequentie en worden gerekend vanaf de datum dat de vergunning voor het in de handel brengen werd verleend.

2. Houders van vergunningen voor het in de handel brengen die vóór 21 juli 2012 zijn verleend en waarvoor de indieningsfrequentie en -data van de periodieke veiligheidsverslagen niet als voorwaarde voor de vergunning voor het in de handel brengen zijn vastgelegd, dienen de periodieke veiligheidsverslagen overeenkomstig de tweede alinea in totdat in de vergunning voor het in de handel brengen of overeenkomstig de leden 4, 5, en 6 een andere indieningsfrequentie of andere indieningsdata voor die verslagen worden vastgesteld.

De periodieke veiligheidsverslagen worden onmiddellijk op verzoek bij de bevoegde autoriteiten ingediend:

a) wanneer een geneesmiddel nog niet in de handel is gebracht, ten minste om de zes maanden na de vergunning voor het in de handel brengen en tot het geneesmiddel in de handel wordt gebracht;

b) wanneer een geneesmiddel in de handel is gebracht, gedurende de eerste twee jaar nadat het voor het eerst in de handel is gebracht ten minste om de zes maanden, de twee jaar daarna één keer per jaar en vervolgens om de drie jaar.

3. Lid 2 is ook van toepassing op geneesmiddelen waarvoor slechts in één lidstaat een vergunning is verleend en waarop lid 4 niet van toepassing is.

4. Wanneer verschillende vergunningen voor het in de handel brengen zijn verleend voor geneesmiddelen die dezelfde werkzame stof of dezelfde combinatie van werkzame stoffen bevatten, kunnen de indieningsfrequentie en -data voor de periodieke veiligheidsverslagen uit hoofde van de leden 1 en 2, worden gewijzigd en geharmoniseerd zodat het mogelijk wordt om één beoordeling in het kader van een samenwerkingsprocedure voor periodieke veiligheidsverslagen uit te voeren, en een referentiedatum van de Unie te bepalen die als beginpunt voor de berekening van de indieningsdata wordt gebruikt.

Deze geharmoniseerde indieningsfrequentie voor de verslagen en de referentiedatum van de Unie kunnen na raadpleging van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking worden vastgesteld door:

a) het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, wanneer ten minste een van de vergunningen voor het in de handel brengen van de geneesmiddelen die de werkzame stof bevatten, volgens de gecentraliseerde procedure van artikel 3 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] is verleend,

b) of de coördinatiegroep, in andere gevallen dan die welke in punt a) worden bedoeld.

Het Bureau maakt de op grond van de eerste en tweede alinea bepaalde geharmoniseerde indieningsfrequentie voor de verslagen openbaar. De houders van een vergunning voor het in de handel brengen dienen dienovereenkomstig een aanvraag in tot wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen.

5. Voor de toepassing van lid 4 is de referentiedatum van de Unie voor geneesmiddelen die dezelfde werkzame stof of dezelfde combinatie van werkzame stoffen bevatten:

a) de datum waarop de eerste vergunning voor het in de handel brengen in de Unie werd verleend voor een geneesmiddel dat deze werkzame stof of deze combinatie van werkzame stoffen bevat,

b) of, indien de in punt a) bedoelde datum niet kan worden bepaald, de vroegste van de bekende data van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die deze werkzame stof of deze combinatie van werkzame stoffen bevatten.

6. De houders van een vergunning voor het in de handel brengen mogen het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, respectievelijk de coördinatiegroep verzoeken referentiedata van de Unie vast te stellen of de indieningsfrequentie voor periodieke veiligheidsverslagen te wijzigen wanneer dat noodzakelijk is:

a) vanwege volksgezondheidsredenen;

b) om dubbele beoordelingen te voorkomen;

c) om internationale harmonisatie tot stand te brengen.

Dergelijke verzoeken moeten schriftelijk worden ingediend en naar behoren worden gemotiveerd. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik of de coördinatiegroep keurt deze verzoeken na overleg met het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking goed of af. Indien data of frequentie van indiening van periodieke veiligheidsverslagen veranderen, maakt het Bureau dit openbaar. Houders van een vergunning voor het in de handel brengen dienen dienovereenkomstig een aanvraag in tot wijziging in van de vergunning voor het in de handel brengen.

7. Het Bureau maakt een lijst van referentiedata van de Unie en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen openbaar op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

Elke wijziging van de in de vergunning voor het in de handel brengen vermelde indieningsdata en -frequentie voor periodieke veiligheidsverslagen als gevolg van de toepassing van de leden 4, 5 en 6 treedt vier maanden na de in de eerste alinea bedoelde datum van openbaarmaking in werking.

Artikel 109

Beoordeling van periodieke veiligheidsverslagen

De bevoegde autoriteiten van de lidstaten beoordelen periodieke veiligheidsverslagen om te bepalen of zich nieuwe of gewijzigde risico's voordoen of dat de baten-risicobalans van geneesmiddelen is gewijzigd.

Artikel 110

Eén enkele beoordeling van periodieke veiligheidsverslagen

1. Er wordt één enkele beoordeling van de periodieke veiligheidsverslagen uitgevoerd voor geneesmiddelen waarvoor in meer dan een lidstaat een vergunning is verleend en in de in artikel 108, de leden 4, 5, en 6, bedoelde gevallen voor alle geneesmiddelen die dezelfde werkzame stof of dezelfde combinatie van werkzame stoffen bevatten en waarvoor een referentiedatum van de Unie en indieningsfrequentie voor de periodieke veiligheidsverslagen zijn vastgesteld.

Deze unieke beoordeling wordt verricht door:

a) hetzij een door de coördinatiegroep aangewezen lidstaat, wanneer geen van de betrokken vergunningen voor het in de handel brengen volgens de gecentraliseerde procedure van artikel 3 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] is verleend;

b) hetzij een door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking aangewezen rapporteur, wanneer ten minste een van de betrokken vergunningen voor het in de handel brengen volgens de gecentraliseerde procedure van artikel 3 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] is verleend.

Bij de keuze van de lidstaat overeenkomstig de tweede alinea, punt a), houdt de coördinatiegroep er rekening mee of een van de lidstaten als referentielidstaat optreedt overeenkomstig hoofdstuk III, afdelingen 3, en 4.

2. De lidstaat, respectievelijk de rapporteur stelt binnen zestig dagen na ontvangst van het periodieke veiligheidsverslag een beoordelingsverslag op en stuurt dit naar het Bureau en de betrokken lidstaten. Het Bureau stuurt het verslag toe aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

De lidstaten en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen kunnen binnen dertig dagen na ontvangst van het beoordelingsverslag opmerkingen indienen bij het Bureau, de rapporteur of de lidstaat.

3. Na ontvangst van de in lid 2 bedoelde opmerkingen actualiseert de rapporteur of de lidstaat het beoordelingsverslag binnen 15 dagen, rekening houdend met ingediende opmerkingen, en zendt hij of zij het toe aan het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking. Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking keurt het beoordelingsrapport op zijn eerstvolgende vergadering, al dan niet met bijkomende wijzigingen, goed en formuleert een aanbeveling. In de aanbevelingen worden eventuele afwijkende standpunten vermeld, met de redenen die daaraan ten grondslag liggen. Het Bureau neemt het goedgekeurde beoordelingsverslag en de aanbeveling op in het register dat krachtens artikel 103 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] is opgezet, en zendt deze toe aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Artikel 111

Regelgevende maatregelen inzake periodieke veiligheidsverslagen

Na de beoordeling van de in artikel 107 bedoelde periodieke veiligheidsverslagen gaan de bevoegde autoriteiten van de lidstaten na of er maatregelen betreffende de vergunning voor het in de handel brengen van het betrokken geneesmiddel nodig zijn en wordt de vergunning voor het in de handel brengen door hen, naar gelang het geval, gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Artikel 112

Procedure voor regelgevende maatregelen inzake periodieke veiligheidsverslagen

1. Wanneer er overeenkomstig artikel 110, lid 1, één enkele beoordeling wordt uitgevoerd van periodieke veiligheidsverslagen, waarin maatregelen worden aanbevolen betreffende meer dan één vergunning voor het in de handel brengen en geen van deze vergunningen volgens een gecentraliseerde procedure is verleend, wordt door de coördinatiegroep binnen dertig dagen na ontvangst van het beoordelingsverslag van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking over het verslag beraadslaagd en een standpunt bepaald over de handhaving, wijziging, schorsing of intrekking van de betrokken vergunningen voor het in de handel brengen, met een tijdschema voor de uitvoering van het overeengekomen standpunt.

2. Als de in de coördinatiegroep vertegenwoordigde lidstaten bij consensus tot overeenstemming komen over te nemen maatregelen, stelt de voorzitter vast dat overeenstemming is bereikt en zendt hij of zij deze toe aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de lidstaten. De lidstaten nemen de maatregelen die noodzakelijk zijn om de betrokken vergunningen voor het in de handel brengen te handhaven, te wijzigen, te schorsen of in te trekken volgens het in de overeenkomst vastgestelde tijdschema voor de uitvoering.

Bij een wijziging dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen binnen het vastgestelde tijdschema voor de uitvoering een passende aanvraag tot wijziging in bij de bevoegde autoriteiten van de lidstaten, samen met een geactualiseerde samenvatting van de productkenmerken en een geactualiseerde bijsluiter.

Indien het niet mogelijk is bij consensus tot overeenstemming te komen, wordt het standpunt van de meerderheid van de in de coördinatiegroep vertegenwoordigde lidstaten toegezonden aan de Commissie, die de procedure van artikel 42 toepast.

Wanneer de overeenstemming die de in de coördinatiegroep vertegenwoordigde lidstaten bereikt hebben, of het standpunt van de meerderheid van de lidstaten afwijkt van de aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking, voegt de coördinatiegroep bij de overeenstemming of het meerderheidsstandpunt een uitgebreide toelichting van de wetenschappelijke redenen voor de verschillen toe samen met de aanbeveling.

3. Wanneer er overeenkomstig artikel 110, lid 1, één enkele beoordeling wordt uitgevoerd van periodieke veiligheidsverslagen, waarin maatregelen worden aanbevolen betreffende meer dan één vergunning voor het in de handel brengen en ten minste één van deze vergunningen volgens een gecentraliseerde procedure is verleend, wordt door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik binnen dertig dagen na ontvangst van het verslag van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking over dat verslag beraadslaagd en een advies uitgebracht over de handhaving, wijziging, schorsing of intrekking van de betrokken vergunningen voor het in de handel brengen, met een tijdschema voor de uitvoering van het advies.

4. Wanneer het in lid 3 bedoelde advies van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik afwijkt van de aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking, voegt het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik aan zijn advies een uitgebreide toelichting van de wetenschappelijke redenen voor de verschillen toe samen met de aanbeveling.

5. Op grond van het in lid 3 bedoelde advies van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik stelt de Commissie door middel van uitvoeringshandelingen de volgende besluiten vast:

a) een tot de lidstaten gericht besluit betreffende de maatregelen die genomen moeten worden ten aanzien van de door de lidstaten verleende vergunningen voor het in de handel brengen waarop de procedure van deze afdeling betrekking heeft, en

b) wanneer het advies inhoudt dat er regelgevende maatregelen betreffende de vergunning voor het in de handel brengen nodig zijn, een besluit tot wijziging, schorsing of intrekking van de via een gecentraliseerde procedure verleende vergunningen voor het in de handel brengen waarop de procedure van deze afdeling betrekking heeft.

6. Artikel 42 van deze richtlijn is van toepassing op de vaststelling van het in lid 5, punt a), bedoelde besluit en op de uitvoering daarvan door de lidstaten.

7. Artikel 13 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] is van toepassing op het in lid 5, punt b), bedoelde besluit. Wanneer de Commissie een dergelijk besluit vaststelt, kan zij bovendien overeenkomstig artikel 55 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] een tot de lidstaten gericht besluit vaststellen.

Afdeling 5

Signaaldetectie

Artikel 113

Signaalmonitoring en -detectie

1. De bevoegde autoriteiten van de lidstaten nemen in samenwerking met het Bureau de volgende maatregelen voor geneesmiddelen waarvoor overeenkomstig hoofdstuk III een vergunning is verleend:

a) zij monitoren het effect van risicobeperkende maatregelen die in risicomanagementplannen zijn opgenomen, van de in de artikelen 44 en 45 bedoelde voorwaarden en van verplichtingen die overeenkomstig artikel 87 zijn opgelegd;

b) zij beoordelen aanpassingen van het risicomanagementsysteem;

c) zij monitoren de gegevens in de Eudravigilance-databank om te bepalen of zich nieuwe of gewijzigde risico's voordoen en of die risico's gevolgen hebben voor de baten-risicobalans.

2. Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking verricht de eerste analyse en prioriteitstelling van de signalen voor nieuwe of gewijzigde risico's of voor wijzigingen in de baten-risicobalans. Als dit comité oordeelt dat verdere maatregelen wellicht noodzakelijk zijn, worden de beoordeling van deze signalen en de overeenstemming over eventuele vervolgmaatregelen ten aanzien van de vergunning voor het in de handel uitgevoerd aan de hand van een tijdschema dat is afgestemd op de omvang en de ernst van de zaak.

3. Wanneer er nieuwe of gewijzigde risico's of wijzigingen in de baten-risicobalans zijn waargenomen, stellen het Bureau en de bevoegde autoriteiten van de lidstaten en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen elkaar daarvan in kennis.

4. De lidstaten zorgen ervoor dat de houders van een vergunning voor het in de handel brengen het Bureau en de bevoegde autoriteiten van de lidstaten in kennis stellen van nieuwe of gewijzigde risico's of indien er wijzigingen in de baten-risicobalans zijn vastgesteld.

Afdeling 6

Unie-spoedprocedure

Artikel 114

Inleiding van een Unie-spoedprocedure

1. Op basis van de problemen die naar voren zijn gekomen uit de evaluatie van gegevens uit geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden, leidt een lidstaat of, in voorkomend geval, de Commissie de procedure overeenkomstig deze afdeling (de "Unie-spoedprocedure") in door de andere lidstaten, het Bureau en de Commissie ervan in kennis te stellen wanneer:

a) wordt overwogen een vergunning voor het in de handel brengen te schorsen of in te trekken;

b) wordt overwogen de verstrekking van een geneesmiddel te verbieden;

c) wordt overwogen de verlenging van een vergunning voor het in de handel brengen te weigeren, of

d) die lidstaat of de Commissie door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ervan wordt ingelicht dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen op grond van veiligheidsproblemen het in de handel brengen van een geneesmiddel heeft onderbroken of actie heeft ondernomen met het oog op de intrekking van een vergunning voor het in de handel brengen, of voornemens is dergelijke actie te ondernemen, dan wel geen aanvraag tot verlenging van de vergunning voor het in de handel brengen heeft ingediend.

2. Een lidstaat of, zo nodig, de Commissie, stelt op basis van de problemen die naar voren zijn gekomen uit de evaluatie van gegevens uit geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden, de andere lidstaten, het Bureau en de Commissie ervan in kennis wanneer een nieuwe contra-indicatie, een verlaging van de aanbevolen dosering of een beperking van de therapeutische indicaties voor een geneesmiddel noodzakelijk wordt geacht. Bij deze kennisgeving wordt aangegeven welke actie wordt overwogen en de redenen daarvoor.

Wanneer het in een van de in de eerste alinea bedoelde gevallen noodzakelijk wordt geacht om dringend actie te ondernemen, leidt elke lidstaat of de Commissie, naargelang het geval, de Unie-spoedprocedure in.

Wanneer er geen Unie-spoedprocedure wordt ingeleid voor geneesmiddelen waarvoor overeenkomstig hoofdstuk III, afdelingen 3 en 4, een vergunning is verleend, wordt de zaak onder de aandacht van de coördinatiegroep gebracht.

Artikel 95 is van toepassing wanneer de belangen van de Unie ermee zijn gemoeid.

3. Wanneer de Unie-spoedprocedure wordt ingeleid, controleert het Bureau of het veiligheidsprobleem verband houdt met andere geneesmiddelen dan het geneesmiddel waarover de gegevens zijn verstrekt, of betrekking heeft op alle geneesmiddelen die tot dezelfde reeks of therapeutische klasse behoren.

Indien er voor het betrokken geneesmiddel in meer dan een lidstaat een vergunning is verleend, stelt het Bureau de initiatiefnemer van de Unie-spoedprocedure onverwijld in kennis van de resultaten van deze controle en zijn de procedures van de artikelen 115 en 116 van toepassing. Zo niet, dan wordt het veiligheidsprobleem aangepakt door de betrokken lidstaat. Het Bureau of, in voorkomend geval, de lidstaat stelt de gegevens over het inleiden van de Unie-spoedprocedure ter beschikking van houders van een vergunning voor het in de handel brengen.

4. Onverminderd de leden 1 en 2 en de artikelen 115 en 116 kan een lidstaat, wanneer het ter bescherming van de volksgezondheid absoluut noodzakelijk is dringend actie te ondernemen, de vergunning voor het in de handel brengen opschorten en het gebruik van het betrokken geneesmiddel op zijn grondgebied verbieden totdat in de Unie-spoedprocedure een definitief besluit wordt vastgesteld. De lidstaat stelt de Commissie, het Bureau en de andere lidstaten uiterlijk op de volgende werkdag van de redenen voor deze actie in kennis.

5. In elke fase van de procedure overeenkomstig de artikelen 115 en 116 kan de Commissie een lidstaat waar een vergunning voor het geneesmiddel is verleend, verzoeken onmiddellijk tijdelijke maatregelen te treffen.

Wanneer het overeenkomstig de leden 1 en 2 vastgestelde toepassingsgebied van de procedure geneesmiddelen omvat, waarvoor gecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen zijn afgegeven, kan de Commissie voor die vergunningen in elke fase van de Unie-spoedprocedure onmiddellijk tijdelijke maatregelen treffen.

6. De in dit artikel bedoelde informatie kan betrekking hebben op afzonderlijke geneesmiddelen, op een reeks geneesmiddelen of op een therapeutische klasse.

Als het Bureau vaststelt dat het veiligheidsprobleem ook verband houdt met andere geneesmiddelen dan die waarop de kennisgeving betrekking heeft of dat het veiligheidsprobleem verband houdt met alle geneesmiddelen van dezelfde reeks of therapeutische klasse, breidt het Bureau het toepassingsgebied van de procedure uit tot alle betrokken geneesmiddelen.

Wanneer de Unie-spoedprocedure een reeks geneesmiddelen of een therapeutische klasse betreft, worden ook geneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven en die tot die reeks of klasse behoren, in de procedure opgenomen.

7. Op het moment dat een lidstaat de in de leden 1 en 2 bedoelde kennisgeving doet, stelt hij alle relevante wetenschappelijke informatie waarover hij beschikt en de eventueel door hem uitgevoerde beoordeling ter beschikking van het Bureau.

Artikel 115

Wetenschappelijke beoordeling bij de Unie-spoedprocedure

1. Na ontvangst van de in artikel 114, leden 1 en 2, bedoelde kennisgeving maakt het Bureau de inleiding van de Unie-spoedprocedure bekend op het Europese webportaal voor geneesmiddelen. Tegelijkertijd kunnen de lidstaten de inleiding van de procedure op hun nationale webportalen voor geneesmiddelen bekendmaken.

In de mededeling worden de overeenkomstig artikel 114 bij het Bureau ingediende aangelegenheid en de betrokken geneesmiddelen en, indien van toepassing, de betrokken werkzame stoffen beschreven. In de mededeling wordt bovendien informatie gegeven over het recht van houders van een vergunning voor het in de handel brengen, gezondheidswerkers en het publiek om informatie bij het Bureau in te dienen die voor de procedure van belang is en over de wijze waarop zij dit kunnen doen.

2. Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking beoordeelt de bij het Bureau ingediende aangelegenheid overeenkomstig artikel 114. De in artikel 152 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] bedoelde rapporteur werkt nauw samen met de rapporteur van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik en met de referentielidstaat voor de betrokken geneesmiddelen.

Met het oog op de in de eerste alinea bedoelde beoordeling kan de houder van een vergunning voor het in de handel brengen schriftelijk opmerkingen indienen.

Indien de dringende aard van de zaak het toelaat, kan het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking openbare hoorzittingen houden, indien het gegronde redenen heeft om dit aangewezen te achten, met name met betrekking tot de omvang en ernst van het veiligheidsprobleem. De hoorzittingen worden gehouden in overeenstemming met de door het Bureau bepaalde uitvoeringsvoorwaarden en aangekondigd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen. In de aankondiging worden de voorwaarden voor deelname vermeld.

In overleg met de betrokken partijen stelt het Bureau een reglement van orde op inzake de organisatie en het verloop van openbare hoorzittingen overeenkomstig artikel 163 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004].

Wanneer een houder van de vergunning voor het in de handel brengen of een andere persoon die informatie wil verstrekken, over vertrouwelijke gegevens beschikt die voor het onderwerp van de procedure van belang zijn, kan hij of zij verzoeken deze gegevens tijdens een besloten hoorzitting aan het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking te mogen presenteren.

3. Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking doet binnen zestig dagen na de kennisgeving, naar behoren rekening houdend met de therapeutische werking van het geneesmiddel, een met redenen omklede aanbeveling. In de aanbeveling wordt melding gemaakt van eventuele afwijkende standpunten en van de redenen die daaraan ten grondslag liggen. In urgente gevallen kan het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking op voorstel van zijn voorzitter een kortere termijn vaststellen. De aanbeveling omvat een van de volgende conclusies of een combinatie van de volgende conclusies:

a) er is geen noodzaak om op het niveau van de Unie een nadere beoordeling uit te voeren of nadere maatregelen te nemen;

b) de houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet een nadere beoordeling van de gegevens uitvoeren en een follow-up uitvoeren van de resultaten van die beoordeling;

c) de houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet opdracht geven voor een veiligheidsonderzoek na verlening van een vergunning en een follow-up-beoordeling uitvoeren van de resultaten van dat onderzoek;

d) de lidstaten of de houder van een vergunning voor het in de handel brengen moet(en) risicobeperkende maatregelen nemen;

e) de vergunning voor het in de handel brengen moet worden geschorst, ingetrokken, of niet worden verlengd;

f) de vergunning voor het in de handel brengen moet worden gewijzigd.

4. Voor de toepassing van lid 3, punt d), worden de aanbevolen risicobeperkende maatregelen en de eventuele voorwaarden of beperkingen die aan de vergunning voor het in de handel brengen moeten worden verbonden, in de aanbeveling vermeld.

5. Wanneer wordt aanbevolen om informatie in de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering of de bijsluiter te wijzigen of daar informatie aan toe te voegen, wordt voor de toepassing van lid 3, punt f), in de aanbeveling een voorstel gedaan voor de tekst van de gewijzigde of toegevoegde informatie en wordt aangegeven waar die tekst in de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering of de bijsluiter moet worden opgenomen.

Artikel 116

Follow-up van een aanbeveling in het kader van de Unie-spoedprocedure

1. Wanneer het overeenkomstig artikel 114, lid 6, vastgestelde toepassingsgebied van de Unie-spoedprocedure geen enkele gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen omvat, wordt door de coördinatiegroep binnen dertig dagen na ontvangst van de aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking over de aanbeveling beraadslaagd en een standpunt bepaald over de handhaving, wijziging, schorsing, intrekking of weigering van verlenging van de betrokken vergunning voor het in de handel brengen, met een tijdschema voor de uitvoering van het overeengekomen standpunt. Wanneer er dringend een standpunt moet worden bepaald, kan de coördinatiegroep op voorstel van zijn voorzitter een kortere termijn vaststellen.

2. Als de in de coördinatiegroep vertegenwoordigde lidstaten bij consensus tot overeenstemming komen over te nemen maatregelen, stelt de voorzitter vast dat overeenstemming is bereikt en zendt hij of zij deze toe aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de lidstaten. De lidstaten nemen de maatregelen die noodzakelijk zijn om de betrokken vergunningen voor het in de handel brengen te handhaven, te wijzigen, te schorsen, in te trekken of de verlenging ervan te weigeren volgens het in de overeenkomst vastgestelde tijdschema voor de uitvoering.

Indien er over een wijziging overeenstemming wordt bereikt, dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen binnen het vastgestelde tijdschema voor de uitvoering een passende aanvraag tot wijziging in bij de bevoegde autoriteiten van de lidstaten, samen met een geactualiseerde samenvatting van de productkenmerken en een geactualiseerde bijsluiter.

Indien het niet mogelijk is bij consensus tot overeenstemming te komen, wordt het standpunt van de meerderheid van de in de coördinatiegroep vertegenwoordigde lidstaten toegezonden aan de Commissie, die de procedure van artikel 42 toepast.

Wanneer de overeenstemming die de in de coördinatiegroep vertegenwoordigde lidstaten hebben bereikt, of het standpunt van de meerderheid van de in de coördinatiegroep vertegenwoordigde lidstaten afwijkt van de aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking, voegt de coördinatiegroep bij de overeenstemming of het meerderheidsstandpunt een uitgebreide toelichting van de wetenschappelijke redenen voor de verschillen toe samen met de aanbeveling.

3. Wanneer het overeenkomstig artikel 114, lid 6, vastgestelde toepassingsgebied van de procedure ten minste één gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen omvat, wordt door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik binnen dertig dagen na ontvangst van de aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking over de aanbeveling beraadslaagd en advies uitgebracht over de handhaving, wijziging, schorsing, intrekking of weigering van verlenging van de betrokken vergunningen voor het in de handel brengen. Wanneer er dringend een advies moet worden uitgebracht, kan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik op voorstel van zijn voorzitter een kortere termijn vaststellen.

Wanneer het advies van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik afwijkt van de aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking, voegt het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik aan zijn advies een uitgebreide toelichting van de wetenschappelijke redenen voor de verschillen toe samen met de aanbeveling.

4. Op grond van het in lid 3 bedoelde advies van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik stelt de Commissie door middel van uitvoeringshandelingen de volgende besluiten vast:

a) een tot de lidstaten gericht besluit betreffende de maatregelen die genomen moeten worden ten aanzien van de door de lidstaten verleende vergunningen voor het in de handel brengen waarop de Unie-spoedprocedure van toepassing is;

b) wanneer het advies inhoudt dat er regelgevende maatregelen betreffende de vergunning voor het in de handel brengen nodig zijn, een besluit tot wijziging, schorsing, intrekking of weigering van de verlenging van de via een gecentraliseerde procedure verleende vergunningen voor het in de handel brengen waarop de procedure van deze afdeling betrekking heeft.

5. Artikel 42 van deze richtlijn is van toepassing op de vaststelling van het in lid 4, punt a), bedoelde besluit en op de uitvoering daarvan door de lidstaten.

6. Artikel 13 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] is van toepassing op het in lid 4, punt b), bedoelde besluit. Wanneer de Commissie een dergelijk besluit vaststelt, kan zij bovendien overeenkomstig artikel 55 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] een tot de lidstaten gericht besluit vaststellen.

Afdeling 7

Toezicht op veiligheidsonderzoeken na verlening van een vergunning

Artikel 117

Niet-interventionele veiligheidsonderzoeken na verlening van een vergunning

1. Deze afdeling is van toepassing op niet-interventionele veiligheidsonderzoeken na verlening van een vergunning die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen vrijwillig of krachtens overeenkomstig artikel 44 of 87 opgelegde verplichtingen worden gestart, beheerd of gefinancierd en waarbij veiligheidsgegevens van patiënten of gezondheidswerkers worden verzameld.

2. Deze afdeling laat eisen van de lidstaten of de Unie ter waarborging van het welzijn en de rechten van deelnemers aan niet-interventionele veiligheidsonderzoeken na verlening van een vergunning onverlet.

3. De onderzoeken worden niet uitgevoerd wanneer het gebruik van het geneesmiddel door het uitvoeren van het onderzoek zou worden bevorderd.

4. Voor hun deelname aan niet-interventionele veiligheidsonderzoeken na verlening van een vergunning ontvangen gezondheidswerkers uitsluitend een vergoeding voor de daaraan bestede tijd en de daarvoor gemaakte onkosten.

5. De bevoegde autoriteit van de lidstaat kan van de houder van een vergunning voor het in de handel brengen verlangen dat hij of zij het protocol en de tussentijdse verslagen indient bij de bevoegde autoriteiten van de lidstaat waar het onderzoek wordt uitgevoerd.

6. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen zendt het eindverslag van het onderzoek binnen twaalf maanden na afloop van de inzameling van gegevens toe aan de bevoegde autoriteiten van de lidstaten waar het onderzoek is uitgevoerd.

7. Tijdens het onderzoek houdt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen toezicht op de verkregen gegevens en overweegt hij of zij de gevolgen daarvan voor de baten-risicobalans van het betrokken geneesmiddel.

Nieuwe informatie die van invloed kan zijn op de beoordeling van de baten-risicobalans van het geneesmiddel, wordt overeenkomstig artikel 90 meegedeeld aan de bevoegde autoriteiten van de lidstaten waar een vergunning is verleend voor het geneesmiddel.

De in de tweede alinea vastgestelde verplichting laat de gegevens over de resultaten van het onderzoek, die de houder van een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig artikel 107 via de periodieke veiligheidsverslagen beschikbaar moet stellen, onverlet.

8. De artikelen 118 tot en met 121 zijn uitsluitend van toepassing op de in lid 1 bedoelde onderzoeken die worden uitgevoerd naar aanleiding van een overeenkomstig artikel 44 of 87 opgelegde verplichting.

Artikel 118

Overeenstemming over een protocol voor niet-interventionele veiligheidsonderzoeken na verlening van een vergunning

1. Voordat het onderzoek wordt uitgevoerd, moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een ontwerpprotocol indienen bij het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking, behalve als het onderzoek slechts in één lidstaat plaatsvindt die overeenkomstig artikel 87 eist dat het onderzoek wordt uitgevoerd. Voor dergelijke onderzoeken moet de houder van een vergunning voor het in de handel brengen een ontwerpprotocol indienen bij de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar het onderzoek wordt uitgevoerd.

2. Binnen zestig dagen na de indiening van het in lid 1 bedoelde ontwerpprotocol wordt door de bevoegde autoriteit van de lidstaat, respectievelijk het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking:

a) een brief verstuurd waarin het ontwerpprotocol wordt goedgekeurd;

b) een bezwaarschrift afgegeven waarin de redenen voor het bezwaar gedetailleerd uiteen worden gezet wanneer:

   i) er wordt geoordeeld dat het gebruik van een geneesmiddel door het uitvoeren van het onderzoek zou worden bevorderd;

   ii) er wordt geoordeeld dat de opzet van het onderzoek niet aan de doelstellingen ervan beantwoordt, of

c) een brief verstuurd waarin de houder van een vergunning voor het in de handel brengen wordt meegedeeld dat het onderzoek een klinische proef is, die onder het toepassingsgebied van Verordening (EU) nr. 536/2014 valt.

3. Het onderzoek mag alleen worden gestart nadat de schriftelijke instemming van de bevoegde autoriteit van de lidstaat, respectievelijk het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking is uitgebracht.

Wanneer een goedkeuringsbrief voor het ontwerpprotocol, als bedoeld in lid 2, punt a), is verstuurd, moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen het protocol toezenden aan de bevoegde autoriteiten van de lidstaten waar het onderzoek moet worden uitgevoerd en vervolgens mag hij of zij overeenkomstig het goedgekeurde protocol met het onderzoek beginnen.

Artikel 119

Actualisering van een protocol voor niet-interventionele veiligheidsonderzoeken na verlening van een vergunning

Nadat het onderzoek is gestart, worden belangrijke wijzigingen van het protocol voordat zij worden doorgevoerd, ingediend bij de bevoegde autoriteit van de lidstaat, respectievelijk het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking. De bevoegde autoriteit van de lidstaat, respectievelijk het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking beoordeelt de wijzigingen en stelt de houder van een vergunning voor het in de handel brengen in kennis van haar/zijn goedkeuring of bezwaren. Indien van toepassing stelt de houder van een vergunning voor het in de handel brengen de lidstaten waar het onderzoek wordt uitgevoerd, in kennis.

Artikel 120

Eindverslagen over niet-interventionele veiligheidsonderzoeken na verlening van een vergunning

1. Na voltooiing van het onderzoek wordt binnen twaalf maanden na beëindiging van de inzameling van gegevens een eindverslag ingediend bij de bevoegde autoriteit van de lidstaat, respectievelijk het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking, tenzij de bevoegde autoriteit van de lidstaat, respectievelijk het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking hiervoor een schriftelijke vrijstelling heeft verleend.

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen beoordeelt of de resultaten van de onderzoeken gevolgen hebben voor de vergunning voor het in de handel brengen en dient zo nodig een aanvraag tot wijziging van de vergunning in bij de bevoegde autoriteiten van de lidstaten.

3. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient met het eindverslag van het onderzoek elektronisch een samenvatting van de resultaten van het onderzoek in bij de bevoegde autoriteit van de lidstaat, respectievelijk het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking.

Artikel 121

Aanbevelingen na indiening van een eindverslag over niet-interventionele veiligheidsonderzoeken na verlening van een vergunning

1. Na overleg met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen kan het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking aan de hand van de resultaten van het onderzoek met redenen omklede aanbevelingen voor de vergunning voor het in de handel brengen doen. In de aanbevelingen wordt melding gemaakt van eventuele afwijkende standpunten en van de redenen die daaraan ten grondslag liggen.

2. Wanneer er aanbevelingen worden gedaan voor de wijziging, schorsing of intrekking van een nationale vergunning voor het in de handel brengen, bepalen de in de coördinatiegroep vertegenwoordigde lidstaten een standpunt over de aangelegenheid waarin rekening wordt gehouden met de in lid 1 bedoelde aanbeveling, met een tijdschema voor de uitvoering van het overeengekomen standpunt.

Als de in de coördinatiegroep vertegenwoordigde lidstaten bij consensus tot overeenstemming komen over te nemen maatregelen, stelt de voorzitter vast dat overeenstemming is bereikt en zendt hij of zij deze toe aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de lidstaten. De lidstaten nemen de maatregelen die noodzakelijk zijn om de betrokken vergunning voor het in de handel brengen te wijzigen, te schorsen of in te trekken volgens het in de overeenkomst vastgestelde tijdschema voor de uitvoering.

Indien er over een wijziging overeenstemming wordt bereikt, dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen binnen het vastgestelde tijdschema voor de uitvoering een passende aanvraag tot wijziging in bij de bevoegde autoriteiten van de lidstaat, samen met een geactualiseerde samenvatting van de productkenmerken en een geactualiseerde bijsluiter.

Het feit dat er overeenstemming is bereikt, wordt openbaar gemaakt op het overeenkomstig artikel 104 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] opgezette webportaal.

3. Indien het niet mogelijk is bij consensus tot overeenstemming te komen, wordt het standpunt van de meerderheid van de in de coördinatiegroep vertegenwoordigde lidstaten toegezonden aan de Commissie, die de procedure van artikel 42 toepast.

4. Indien de overeenstemming die de in de coördinatiegroep vertegenwoordigde lidstaten hebben bereikt, of het standpunt van de meerderheid van de lidstaten afwijkt van de aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking, voegt de coördinatiegroep bij de overeenstemming of het meerderheidsstandpunt een uitgebreide toelichting van de wetenschappelijke redenen voor de verschillen toe samen met de aanbeveling.

Afdeling 8

Uitvoering, richtsnoeren en verslaglegging

Artikel 122

Uitvoeringsmaatregelen in verband met geneesmiddelenbewakingsactiviteiten

1. Om de uitvoering van werkzaamheden op het gebied van geneesmiddelenbewaking overeenkomstig deze richtlijn te harmoniseren, stelt de Commissie uitvoeringsvoorwaarden vast voor onderstaande gebieden waarvoor in bijlage I, de artikelen 96, 99, 100, 105 tot en met 107, 113, 118 en 120, voorzien is in geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden, door het volgende vast te leggen:

a) de inhoud en de regels inzake het onderhoud van het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem dat door de houder van een vergunning voor het in de handel brengen wordt bijgehouden;

b) minimumeisen voor het kwaliteitssysteem voor het uitvoeren van geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden, die worden gesteld door de bevoegde autoriteiten van de lidstaten en de houder van een vergunning voor het in de handel brengen;

c) regels inzake het gebruik van internationaal overeengekomen terminologie, formaten en normen voor de uitvoering van geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden;

d) minimumeisen voor het toezicht op de gegevens in de Eudravigilance-databank om te bepalen of zich nieuwe of gewijzigde risico's voordoen;

e) het formaat en de inhoud van het elektronisch doorzenden van vermoedelijke bijwerkingen door lidstaten en de houder van een vergunning voor het in de handel brengen;

f) het formaat en de inhoud van elektronische periodieke veiligheidsverslagen en risicomanagementplannen;

g) het formaat voor protocollen, samenvattingen en eindverslagen van veiligheidsonderzoeken na verlening van een vergunning.

2. Bij deze maatregelen wordt rekening gehouden met de werkzaamheden betreffende internationale harmonisatie op het gebied van de geneesmiddelenbewaking. Deze maatregelen worden vastgesteld volgens de in artikel 214, lid 2, bedoelde regelgevingsprocedure.

Artikel 123

Richtsnoeren om de uitvoering van geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden te vergemakkelijken

In samenwerking met de bevoegde autoriteiten van de lidstaten en andere belanghebbende partijen***, met inbegrip van die welke bedoeld worden in artikel 162 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004],*** stelt het Bureau het volgende op: **[Am. 234]**

a) richtsnoeren voor goede praktijken op het gebied van geneesmiddelenbewaking voor zowel bevoegde autoriteiten als houders van een vergunning voor het in de handel brengen;

a bis) richtsnoeren voor nationale bevoegde autoriteiten over hoe patiënten en gezondheidswerkers doeltreffend worden meegenomen bij de gegevensverzameling en communicatie over de risico's van geneesmiddelen in het kader van de geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden; **[Am. 235]**

b) wetenschappelijke richtsnoeren voor werkzaamheidsonderzoeken na verlening van een vergunning.

Artikel 124

Verslaglegging over geneesmiddelenbewakingstaken

Het Bureau maakt om de drie jaar een verslag openbaar over de uitvoering van de geneesmiddelenbewakingstaken door de lidstaten en door het Bureau. Het eerste verslag wordt uiterlijk drie jaar na de toepassingsdatum van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] openbaar gemaakt.

Hoofdstuk X

Homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten*** en traditionele kruidengeneesmiddelen **[Am. 236]**

Afdeling 1

Bijzondere bepalingen van toepassing op homeopathische geneesmiddelen

Artikel 125

Registratie van of verlening van een vergunning voor homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten*** **[Am. 237]**

1. De lidstaten zien erop toe dat de in de Unie vervaardigde en aldaar in de handel gebrachte homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten*** overeenkomstig de artikelen 126 en 127 worden geregistreerd of dat er overeenkomstig artikel 133, lid 1, een vergunning voor wordt verleend, behalve indien dergelijke homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten*** vallen onder een registratie of vergunning, die overeenkomstig de nationale wetgeving ten laatste op 31 december 1993 is verleend. Bij registratie zijn hoofdstuk III, afdelingen 3 en 4, en artikel 38, leden 1, 2 en 3, van toepassing. **[Am. 238]**

2. De lidstaten stellen voor homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten*** een vereenvoudigde registratieprocedure vast als bedoeld in artikel 126. **[Am. 239]**

Artikel 126

Vereenvoudigde registratieprocedure voor homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten*** **[Am. 240]**

1. Er mag een vereenvoudigde registratieprocedure worden gevolgd bij homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten*** die aan alle volgende voorwaarden voldoen: **[Am. 241]**

a) het geneesmiddel is voor oraal of voor uitwendig gebruik bestemd;

b) er is noch op het etiket noch in de informatie betreffende het ~~geneesmiddel~~***homeopathisch product*** een specifieke therapeutische indicatie vermeld; **[Am. 242]**

c) de verdunningsgraad is zodanig dat de onschadelijkheid van het ~~geneesmiddel~~***homeopathisch product*** gegarandeerd is. **[Am. 243]**

Voor de toepassing van punt c) mag het ~~preparaat~~***homeopathisch product*** niet meer dan één deel per 10 000 van de oertinctuur bevatten of niet meer dan één honderdste van de kleinste, in de allopathische geneeskunde gebruikte dosis van de werkzame stoffen waarvan de aanwezigheid in een allopathisch ~~geneesmiddel~~***product*** betekent dat er een medisch recept moet worden overgelegd. **[Am. 244]**

De Commissie is bevoegd om overeenkomstig artikel 215 gedelegeerde handelingen vast te stellen tot wijziging van de eerste alinea, punt c), teneinde rekening te houden met de wetenschappelijke vooruitgang.

De lidstaten bepalen bij de registratie wat de status ten aanzien van receptplichtigheid van het homeopathische ~~geneesmiddel~~***product*** is voor de verstrekking. **[Am. 245]**

2. De criteria en het reglement van orde van artikel 1, lid 10, punt c), artikel 30, hoofdstuk III, afdeling 6, en de artikelen 191, 195 en 204 zijn, met uitzondering van de bepalingen betreffende het bewijs van therapeutische werkzaamheid, van overeenkomstige toepassing op de vereenvoudigde registratieprocedure voor homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten***. **[Am. 246]**

Artikel 127

Eisen voor het aanvragen van vereenvoudigde registratie

Een aanvraag voor een vereenvoudigde registratie mag betrekking hebben op een reeks homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten*** die van dezelfde homeopathische grondstof of grondstoffen zijn afgeleid. Teneinde met name de farmaceutische kwaliteit en de homogeniteit van de partijen van deze homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten*** aan te tonen, gaat dit verzoek vergezeld van de volgende documenten: **[Am. 247]**

a) de wetenschappelijke benaming of een andere in een farmacopee voorkomende benaming van de homeopathische grondstof of grondstoffen, onder vermelding van de verschillende te registreren toedieningswijzen, farmaceutische vormen en verdunningsgraden;

b) een dossier waarin wordt beschreven hoe de homeopathische grondstof (grondstoffen) wordt (worden) verkregen en gecontroleerd en waarin het homeopathische gebruik op basis van een passende bibliografie wordt gemotiveerd;

c) het vervaardigings- en controledossier voor elke farmaceutische vorm en een beschrijving van de verdunnings- en potentiëringsmethoden;

d) de vergunning voor de vervaardiging van het betrokken homeopathische ~~geneesmiddel~~***product***; **[Am. 248]**

e) kopieën van voor hetzelfde homeopathische ~~geneesmiddel~~***product*** in andere lidstaten verkregen vergunningen of registraties; **[Am. 249]**

f) een of meer modellen van de buitenverpakking en de primaire verpakking van de te registreren homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten***; **[Am. 150]**

g) gegevens betreffende de houdbaarheid van het homeopathische ~~geneesmiddel~~***product***. **[Am. 251]**

Artikel 128

Toepassing van gedecentraliseerde en wederzijdse-erkenningsprocedures voor homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten*** **[Am. 252]**

1. Artikel 38, leden 4 en 6, en de artikelen 39 tot en met 42 en artikel 95 zijn niet van toepassing op de in artikel 126 bedoelde homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten***. **[Am. 253]**

2. Hoofdstuk III, afdelingen 3 tot en met 5, is niet van toepassing op de in artikel 133, lid 2, bedoelde homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten***. **[Am. 254]**

Artikel 129

Etikettering van homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten*** **[Am. 255]**

Homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten***, met uitzondering van de in artikel 126, lid 1, bedoelde ~~geneesmiddelen~~***producten***, worden overeenkomstig de bepalingen van hoofdstuk VI geëtiketteerd en op het etiket wordt duidelijk leesbaar vermeld dat het om een homeopathisch ~~geneesmiddel~~***product*** gaat. **[Am. 256]**

Artikel 130

Specifieke eisen voor de etikettering van bepaalde homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten*** **[Am. 257]**

1. Op het etiket en, in voorkomend geval, in de bijsluiter van de in artikel 126, lid 1, bedoelde homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten*** wordt, naast de duidelijke vermelding van de woorden "homeopathisch ~~geneesmiddel~~***product***", de volgende informatie en geen andere informatie vermeld: **[Am. 258]**

a) de wetenschappelijke benaming van de homeopathische grondstof of grondstoffen, gevolgd door de verdunningsgraad, waarvoor gebruik wordt gemaakt van de symbolen van een overeenkomstig artikel 4, punt 62, gebruikte farmacopee;

b) naam en adres van de titularis van de registratiehouder en, in voorkomend geval, van de fabrikant,

c) de toedieningswijze en, indien nodig, de toedieningsweg;

d) de farmaceutische vorm;

e) een begrijpelijke aanduiding van de uiterste gebruiksdatum (maand, jaar);

f) de inhoud van het handelsspecimen;

g) zo nodig, de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor de bewaring;

h) zo nodig een speciale waarschuwing voor het geneesmiddel;

i) partijnummer van de fabrikant;

j) registratienummer;

k) "homeopathisch ~~geneesmiddel~~***product*** zonder goedgekeurde therapeutische indicaties"; **[Am. 259]**

l) een waarschuwing waarbij de gebruiker wordt geadviseerd een arts te raadplegen indien de klachten aanhouden.

Wat de eerste alinea, punt a), betreft: indien het homeopathische ~~geneesmiddel~~***product*** is samengesteld uit verschillende homeopathische grondstoffen, kan de wetenschappelijke benaming van deze grondstoffen in de etikettering worden aangevuld met een fantasienaam. **[Am. 260]**

2. Niettegenstaande lid 1 kunnen de lidstaten eisen dat voldaan wordt aan bepaalde etiketteringseisen die de vermelding mogelijk maken van:

a) de prijs van het homeopathische ~~geneesmiddel~~***product***; **[Am. 261]**

b) de voorwaarden voor vergoeding door de sociale-zekerheidsorganen.

Artikel 131

Reclame voor homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten*** **[Am. 262]**

1. Hoofdstuk XIII is van toepassing op homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten***. **[Am. 263]**

2. In afwijking van lid 1, is artikel 176, lid 1, niet van toepassing op de in artikel 126, lid 1, bedoelde homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten***. **[Am. 264]**

In reclame voor deze homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten*** mag echter alleen de in artikel 130, lid 1, genoemde informatie worden gebruikt. **[Am. 265]**

Artikel 132

Uitwisseling van informatie over homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten*** **[Am. 266]**

Teneinde de kwaliteit en veiligheid van in de Unie vervaardigde en in de handel gebrachte homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten*** te waarborgen, verstrekken de lidstaten elkaar de nodige informatie, in het bijzonder die bedoeld in de artikelen 202 en 203. **[Am. 267]**

Artikel 133

Andere eisen voor homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten*** **[Am. 268]**

1. Voor andere homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten*** dan die bedoeld in artikel 126, lid 1, wordt overeenkomstig de artikelen 6, en 9 tot en met 14 een vergunning voor het in de handel brengen verleend, en zij worden overeenkomstig hoofdstuk VI geëtiketteerd. **[Am. 269]**

2. Een lidstaat mag op zijn grondgebied overeenkomstig de beginselen en de bijzondere kenmerken van de aldaar gepraktiseerde homeopathische geneeskunde, specifieke regels voor de niet-klinische tests en klinische studies van andere homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten*** dan die welke in artikel 126, lid 1, worden bedoeld, invoeren of handhaven. **[Am. 270]**

In dat geval stelt de lidstaat de Commissie in kennis van de geldende specifieke regels.

3. Hoofdstuk IX is van toepassing op homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten***, met uitzondering van de in artikel 126, lid 1, bedoelde ~~geneesmiddelen~~***producten***. Hoofdstuk XI, hoofdstuk XII, afdeling 1, en hoofdstuk XIV zijn van toepassing op homeopathische ~~geneesmiddelen~~***producten***. **[Am. 271]**

Afdeling 2

Bijzondere bepalingen van toepassing op traditionele kruidengeneesmiddelen

Artikel 134

Vereenvoudigde registratieprocedure voor traditionele kruidengeneesmiddelen

1. Er mag een vereenvoudigde registratieprocedure ("registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel") worden gevolgd bij traditionele kruidengeneesmiddelen die aan alle volgende voorwaarden voldoen:

a) voor het traditionele kruidengeneesmiddel bestaan therapeutische indicaties die uitsluitend passen bij een traditioneel kruidengeneesmiddel, dat op grond van zijn samenstelling en doelstelling bestemd en ontworpen is voor gebruik zonder toezicht van een arts voor diagnosedoeleinden, of in verband met het voorschrijven of monitoren van een behandeling;

b) het is uitsluitend bedoeld om in een gespecificeerde concentratie en dosering te worden toegediend;

c) het is een preparaat voor oraal of uitwendig gebruik of voor inhalatie;

d) de in artikel 136, lid 1, punt c), vastgestelde periode van traditioneel gebruik is verstreken;

e) de in artikel 136, lid 1, punt c), bedoelde gegevens over het traditionele gebruik van het kruidengeneesmiddel zijn voldoende.

De gegevens over het gebruik van een in de eerste alinea, punt e), bedoeld geneesmiddel worden voldoende geacht wanneer is gebleken dat het kruidengeneesmiddel in de gespecificeerde gebruiksomstandigheden niet schadelijk is en de farmacologische effecten of de werkzaamheid van het kruidengeneesmiddel op basis van het langdurige gebruik en de ervaring aannemelijk zijn.

2. Onverminderd artikel 4, lid 1, punt 64, laat de aanwezigheid in het kruidengeneesmiddel van vitaminen of mineralen waarvan de veiligheid op grond van afdoende bewijsstukken gegarandeerd is, onverlet dat het kruidengeneesmiddel in aanmerking komt voor registratie overeenkomstig lid 1, mits de werkzaamheid van de vitaminen of mineralen die van de werkzame stoffen van de kruiden aanvult met betrekking tot de gespecificeerde therapeutische indicatie(s).

3. Ingeval de bevoegde autoriteiten echter oordelen dat een kruidengeneesmiddel dat aan de voorwaarden van lid 1 voldoet ("traditioneel kruidengeneesmiddel"), aan de criteria voor verlening van een nationale vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig artikel 5 of voor registratie overeenkomstig artikel 126 voldoet, zijn de bepalingen van dit hoofdstuk niet van toepassing.

Artikel 135

Indiening van dossiers voor traditionele kruidengeneesmiddelen

1. De aanvrager en de houder van de registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel moeten in de Unie gevestigd zijn.

2. Om een registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel te verkrijgen, dient de aanvrager een aanvraag in bij de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat.

Artikel 136

Eisen voor het aanvragen van registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel

1. Een aanvraag voor registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel gaat vergezeld van:

a) de volgende gegevens en documenten:

   i) als bedoeld in de punten 1, 2, 3, 5 tot en met 9, 16 en 17 van bijlage I;

   ii) de resultaten van de farmaceutische tests als bedoeld in bijlage I;

   iii) de samenvatting van de productkenmerken zonder de in bijlage V vermelde klinische gegevens;

   iv) bij combinaties als bedoeld in artikel 4, lid 1, punt 64, of in artikel 134, lid 2, de in artikel 134, de in artikel 134, lid 1, eerste alinea, punt e), bedoelde gegevens met betrekking tot de combinatie als zodanig; indien de afzonderlijke werkzame stoffen niet voldoende bekend zijn, moeten de gegevens ook betrekking hebben op de afzonderlijke werkzame stoffen;

b) alle door de aanvrager in een andere lidstaat of in een derde land verkregen nationale vergunningen voor het in de handel brengen of registraties om het kruidengeneesmiddel in de handel te brengen en bijzonderheden omtrent alle in de Unie of in een derde land genomen besluiten om een nationale vergunning of registratie voor het in de handel brengen te weigeren en de redenen voor deze besluiten;

c) bibliografische gegevens of gegevens van deskundigen waaruit blijkt dat het desbetreffende kruidengeneesmiddel of een overeenkomstig geneesmiddel gedurende een periode van ten minste 30 jaar voor de datum van de aanvraag in de medische praktijk is gebruikt, waaronder ten minste 15 jaar in de Unie;

d) een bibliografie van de gegevens over de veiligheid samen met een verslag van deskundigen, en op aanvullend verzoek van de bevoegde autoriteit van de lidstaat, gegevens die nodig zijn om de veiligheid van het kruidengeneesmiddel te beoordelen.

Voor de toepassing van de eerste alinea, punt c), stelt de werkgroep kruidengeneesmiddelen op verzoek van de lidstaat waar de aanvraag voor registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel is ingediend, een advies op over de geschiktheid van de gegevens ter onderbouwing van het in de eerste alinea, punt c), bedoelde langdurige gebruik van het kruidengeneesmiddel of van het overeenkomstige kruidengeneesmiddel. De lidstaat verstrekt de desbetreffende documenten ter ondersteuning van de verwijzing.

Voor de toepassing van de eerste alinea, punt d), hebben de in de eerste alinea, punt a), iv), bedoelde gegevens, indien de afzonderlijke werkzame stoffen niet voldoende bekend zijn, ook betrekking op de afzonderlijke werkzame stoffen.

Bijlage II is op overeenkomstige wijze van toepassing op de in de eerste alinea, punt a), bedoelde gegevens en documenten.

2. Er wordt aan de eis van lid 1, punt c), dat ten minste dertig jaar gebruik in de medische praktijk moet zijn aangetoond, voldaan, zelfs wanneer het kruidengeneesmiddel niet op basis van een specifieke vergunning voor het in de handel brengen in de handel is gebracht. Zo kan ook aan deze eis voldaan zijn, wanneer het aantal of de hoeveelheid van de bestanddelen van het kruidengeneesmiddel gedurende die periode is verlaagd.

3. Wanneer het kruidengeneesmiddel minder dan 15 jaar in de Unie is gebruikt, maar anderszins in aanmerking komt voor een registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel overeenkomstig lid 1, legt de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de aanvraag voor registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel is ingediend, de aanvraag voor het traditionele kruidengeneesmiddel voor aan de werkgroep kruidengeneesmiddelen en dient zij relevante documenten ter ondersteuning van deze verwijzing in.

De werkgroep kruidengeneesmiddelen gaat na of aan de andere criteria dan de periode van traditioneel gebruik voor een registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel als bedoeld in artikel 134 is voldaan. Indien de werkgroep kruidengeneesmiddelen dat mogelijk acht, stelt het een kruidenmonografie van de Unie op als bedoeld in artikel 141, lid 3, die door de bevoegde autoriteit van de lidstaat bij het nemen van haar definitieve besluit over de aanvraag voor een registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel in aanmerking moet worden genomen.

Artikel 137

Toepassing van wederzijdse erkenning op traditionele kruidengeneesmiddelen

1. Hoofdstuk III, afdelingen 3 tot en met 5, is van overeenkomstige toepassing op in overeenstemming met artikel 134 verleende registraties als traditioneel gebruikt geneesmiddel, mits:

a) er overeenkomstig artikel 141, lid 3, een kruidenmonografie van de Unie is opgesteld, of

b) het traditionele kruidengeneesmiddel bestaat uit kruidensubstanties, kruidenpreparaten of combinaties daarvan, die vermeld zijn in de lijst van artikel 139.

2. Voor traditionele kruidengeneesmiddelen die niet door lid 1 worden bestreken, houdt de bevoegde autoriteit van elke lidstaat bij de beoordeling van een aanvraag voor registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel naar behoren rekening met door de bevoegde autoriteit van een andere lidstaat overeenkomstig deze afdeling verleende registraties of vergunningen.

Artikel 138

Weigering van registratie van traditionele kruidengeneesmiddelen

1. Registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel wordt geweigerd indien de aanvraag niet aan de artikelen 134, 135 of 136 voldoet of indien ten minste aan een van de volgende voorwaarden wordt voldaan:

a) de kwalitatieve of kwantitatieve samenstelling is anders dan is opgegeven;

b) de therapeutische indicaties voldoen niet aan de in artikel 134 vastgestelde criteria;

c) het traditionele kruidengeneesmiddel zou in normale gebruiksomstandigheden schadelijk kunnen zijn;

d) de gegevens over het traditionele gebruik zijn onvoldoende, met name als de farmacologische effecten of de werkzaamheid op basis van het langdurige gebruik en de ervaring niet aannemelijk zijn;

e) de farmaceutische kwaliteit is niet afdoende aangetoond.

2. De bevoegde autoriteiten van de lidstaten informeren de aanvrager, de Commissie en elke bevoegde autoriteit van een lidstaat die hierom vraagt, over elk besluit dat zij nemen om een registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel te weigeren met vermelding van de redenen voor deze weigering.

Artikel 139

Lijst van kruidensubstanties, kruidenpreparaten en combinaties daarvan

1. De Commissie stelt uitvoeringshandelingen vast om een lijst van kruidensubstanties, kruidenpreparaten en combinaties daarvan voor gebruik in traditionele kruidengeneesmiddelen vast te stellen, waarbij rekening wordt gehouden met de ontwerplijst die de werkgroep kruidengeneesmiddelen heeft opgesteld. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 214, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld. Deze lijst bevat voor elke kruidensubstantie de therapeutische indicatie, de gespecificeerde concentratie en de dosering, de toedieningsweg en alle andere informatie die voor een veilig gebruik van de kruidensubstantie als traditioneel kruidengeneesmiddel nodig is.

2. Indien een aanvraag voor registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel betrekking heeft op een in de in lid 1 bedoelde lijst opgenomen kruidensubstantie, kruidenpreparaat of een combinatie daarvan, zijn de in artikel 136, lid 1, punten b), c), en d), vermelde gegevens niet vereist en is artikel 138, lid 1, punten c), en d), niet van toepassing.

3. Als een kruidensubstantie, een kruidenpreparaat of een combinatie daarvan niet langer in de in lid 1 bedoelde lijst is opgenomen, worden de registraties overeenkomstig lid 2 voor kruidengeneesmiddelen die deze substantie bevatten, ingetrokken, tenzij de in artikel 136, lid 1, bedoelde gegevens en documenten binnen drie maanden worden ingediend.

Artikel 140

Andere eisen voor traditionele kruidengeneesmiddelen

1. Artikel 1, lid 5, punten a) en b), artikel 1, lid 10, punt c), de artikelen 6 tot en met 8, 29, 30, 44, 46, 90, 155, artikel 188, leden 1 en 11, de artikelen 191, 195, 196, 198, artikel 199, lid 2, de artikelen 202, 203 en 204 en de hoofdstukken IX en XI van deze richtlijn, alsook Richtlijn 2003/94/EG van de Commissie ([51]), zijn van overeenkomstige toepassing op registraties als traditioneel gebruikt geneesmiddel die krachtens deze afdeling zijn verleend.

2. Naast de eisen van de artikelen 63 tot en met 66, 70 tot en met 79 en bijlage IV moet de etikettering en bijsluiter van een traditioneel kruidengeneesmiddel een verklaring bevatten dat:

a) het een traditioneel kruidengeneesmiddel betreft voor gebruik bij specifieke therapeutische indicaties, uitsluitend gebaseerd op langdurige gebruikservaring, en

([51]) Richtlijn 2003/94/EG van de Commissie van 8 oktober 2003 tot vaststelling van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik (PB L 262 van 14.10.2003, blz. 22).

b) de gebruiker een arts of een bevoegde gezondheidswerker moet raadplegen als de symptomen tijdens het gebruik van het traditionele kruidengeneesmiddel aanhouden of als zich ~~niet in de bijsluiter vermelde~~ negatieve bijwerkingen voordoen~~.~~***; en*** **[Am. 272]**

b bis) de gebruiker een arts of een bevoegde gezondheidswerker moet raadplegen voor informatie over mogelijke contra-indicaties of farmacologische wisselwerkingen met andere geneesmiddelen. **[Am. 273]**

Een lidstaat kan verlangen dat de etikettering en de bijsluiter ook de aard van de desbetreffende traditie vermelden.

3. Naast de eisen van hoofdstuk XIII moet alle reclame voor een krachtens deze afdeling geregistreerd traditioneel kruidengeneesmiddel de volgende verklaring bevatten: "Traditioneel kruidengeneesmiddel voor gebruik bij een of meer gespecificeerde therapeutische indicaties, uitsluitend op basis van langdurig gebruik. ***Raadpleeg voor nadere informatie een gezondheidswerker.***" **[Am. 274]**

Artikel 141

Werkgroep kruidengeneesmiddelen

1. Er wordt een werkgroep kruidengeneesmiddelen opgezet zoals bedoeld in artikel 142 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004]. Deze werkgroep maakt deel uit van het Bureau en krijgt de volgende bevoegdheden:

a) wat registraties als traditioneel gebruikt geneesmiddel betreft:

   i) het uitvoeren van de taken voortvloeiend uit artikel 136, leden 1 en 3;

   ii) het uitvoeren van de taken voortvloeiend uit artikel 137;

   iii) het opstellen van een ontwerplijst van kruidensubstanties, kruidenpreparaten en combinaties daarvan, als bedoeld in artikel 139, lid 1;

   iv) het opstellen van monografieën van de Unie voor traditionele kruidengeneesmiddelen als bedoeld in lid 3;

b) wat vergunningen voor het in de handel brengen van kruidengeneesmiddelen betreft, het opstellen van kruidenmonografieën van de Unie voor kruidengeneesmiddelen als bedoeld in lid 3;

c) wat betreft verwijzingen naar het Bureau krachtens hoofdstuk III, afdeling 5, of artikel 95 met betrekking tot de in artikel 134 bedoelde traditionele kruidengeneesmiddelen, het uitvoeren van de taken die zijn vermeld in artikel 41;

d) wanneer een aangelegenheid betreffende andere geneesmiddelen dan geneesmiddelen voor traditioneel gebruik of andere geneesmiddelen die kruidensubstanties bevatten, krachtens hoofdstuk III, afdeling 5, of artikel 95, naar het Bureau wordt verwezen, in voorkomend geval het uitbrengen van een advies over de kruidensubstantie.

Door middel van een procedure die moet worden vastgesteld door de directeur van het Bureau, overeenkomstig artikel 145, lid 10, van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004], wordt passende coördinatie met het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik gewaarborgd.

2. Elke lidstaat benoemt een lid en een plaatsvervanger van de werkgroep kruidengeneesmiddelen voor een termijn van drie jaar, die kan worden verlengd.

De plaatsvervangende leden vertegenwoordigen de gewone leden en stemmen in hun plaats als zij afwezig zijn. De leden en de plaatsvervangers worden op grond van hun rol en ervaring bij de beoordeling van kruidengeneesmiddelen gekozen en vertegenwoordigen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten.

De leden van de werkgroep kruidengeneesmiddelen kunnen zich laten vergezellen door deskundigen met een bijzondere wetenschappelijke of technische bekwaamheid.

3. De werkgroep kruidengeneesmiddelen stelt kruidenmonografieën van de Unie op voor kruidengeneesmiddelen met het oog op de aanvraag die overeenkomstig artikel 13 is ingediend, en voor traditionele kruidengeneesmiddelen.

Wanneer er kruidenmonografieën van de Unie zijn opgesteld, houden de bevoegde autoriteiten van de lidstaten daar bij de behandeling van een aanvraag rekening mee. Wanneer er nog geen dergelijke kruidenmonografie van de Unie is opgesteld, mag naar andere relevante monografieën, publicaties of gegevens worden verwezen.

Wanneer er nieuwe kruidenmonografieën van de Unie zijn opgesteld, onderzoekt de houder van de registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel of het nodig is het registratiedossier dienovereenkomstig te wijzigen. De houder van de registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel stelt de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat van dergelijke wijzigingen in kennis.

De kruidenmonografieën worden bekendgemaakt.

4. De bepalingen van artikel 146, leden 3 tot en met 5, van de [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] die van toepassing zijn op de werkgroep, zijn van overeenkomstige toepassing op de werkgroep kruidengeneesmiddelen.

5. De werkgroep kruidengeneesmiddelen stelt haar reglement van orde op.

Hoofdstuk XI

Vervaardiging en invoer

Afdeling 1

Vervaardiging en invoer van geneesmiddelen

Artikel 142

Vergunning voor de vervaardiging

1. De lidstaten treffen alle passende maatregelen om ervoor te zorgen dat voor de vervaardiging van geneesmiddelen op hun grondgebied een vergunning is vereist ("de vergunning voor de vervaardiging"). De vergunning voor de vervaardiging is ook vereist indien het geneesmiddel wordt vervaardigd met het oog op uitvoer.

2. De in lid 1 bedoelde vergunning voor de vervaardiging is zowel voor de gedeeltelijke of volledige vervaardiging vereist als voor de processen in verband met verdeling, verpakking of presentatie.

3. In afwijking van lid 2 is de vergunning voor de vervaardiging niet vereist voor:

a) het bereiden, het verdelen en het veranderen van de verpakking of aanbiedingsvorm wanneer deze processen uitsluitend voor verstrekking in het klein ***en aan ziekenhuizen*** worden uitgevoerd door apothekers in een apotheek of door andere personen die in de lidstaten wettelijk gerechtigd zijn genoemde verrichtingen uit te voeren, of **[Am. 275]**

b) gedecentraliseerde locaties waar vervaardigings- of teststappen onder verantwoordelijkheid van de bevoegde persoon van een centrale locatie als bedoeld in artikel 151, lid 3, worden uitgevoerd.

4. Er is ook een vergunning voor de vervaardiging vereist voor de invoer van geneesmiddelen vanuit derde landen in een lidstaat.

Dit hoofdstuk en artikel 195, lid 5, en artikel 198 zijn van toepassing op de invoer van geneesmiddelen uit derde landen.

5. De lidstaten voeren de informatie betreffende de in lid 1 bedoelde vergunning voor de vervaardiging in in de in artikel 188, lid 15, bedoelde databank van de Unie.

Artikel 143

Eisen voor een vergunning voor de vervaardiging

1. Om de vergunning voor de vervaardiging te verkrijgen, dient de aanvrager een elektronische aanvraag in bij de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat.

Die aanvraag bevat de volgende gegevens:

a) de geneesmiddelen, de farmaceutische vormen en de vervaardigingshandelingen die zullen worden vervaardigd, ingevoerd of verricht en de plaats waar de activiteiten zullen plaatsvinden;

b) bewijs dat de aanvragers voor de vervaardiging of de invoer van het hierboven genoemde beschikken over bedrijfsruimten, technische uitrusting en controlemogelijkheden, die geschikt en voldoende zijn en die voldoen aan de wettelijke eisen van de betrokken lidstaat zowel ten aanzien van de vervaardiging en de controle als ten aanzien van de bewaring van de geneesmiddelen, zulks met inachtneming van artikel 8;

c) bewijs dat de aanvragers beschikken over ten minste één bevoegd persoon in de zin van artikel 151;

d) toelichting op de vraag of de locatie de centrale locatie is die verantwoordelijk is voor het toezicht op gedecentraliseerde locaties.

2. Ter ondersteuning van het bovengenoemde verstrekt de aanvrager in zijn of haar aanvraag elektronisch nadere gegevens.

Artikel 144

Verlenen van een vergunning voor de vervaardiging

1. De officiële vertegenwoordigers van de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat voeren een inspectie uit om na te gaan of de gegevens in de overeenkomstig artikel 143 ingediende aanvraag nauwkeurig zijn.

Wanneer de nauwkeurigheid van de gegevens uiterlijk negentig dagen na ontvangst van de overeenkomstig artikel 143 ingediende aanvraag wordt bevestigd overeenkomstig de eerste alinea, verleent of weigert de bevoegde autoriteit van de lidstaat een vergunning voor de vervaardiging.

2. Om ervoor te zorgen dat de in artikel 143 bedoelde gegevens conform de eisen worden ingediend, kan de bevoegde autoriteit van de lidstaat onder voorwaarden een vergunning voor de vervaardiging verlenen.

Voor centrale locaties moet een vergunning voor de vervaardiging voor elke gedecentraliseerde locatie een schriftelijke bevestiging bevatten dat de fabrikant van het geneesmiddel door regelmatig audits uit te voeren overeenkomstig artikel 147, lid 1, eerste alinea, punt f), heeft gecontroleerd of de gedecentraliseerde locatie aan de in artikel 160 bedoelde beginselen van goede productiepraktijken voldoet.

3. De vergunning voor de vervaardiging is alleen van toepassing op de geneesmiddelen, farmaceutische vormen, vervaardigingshandelingen en bedrijfsruimten die in de aanvraag worden gespecificeerd, alsook op de bedrijfsruimten van de betrokken centrale locatie wanneer gedecentraliseerde vervaardigings- of testactiviteiten worden verricht op gedecentraliseerde locaties die overeenkomstig artikel 148 zijn geregistreerd.

Artikel 145

Wijzigingen in een vergunning voor de vervaardiging

Indien de houder van de vergunning voor de vervaardiging verzoekt om een wijziging van één van de in artikel 143, lid 1, tweede alinea, bedoelde gegevens, wijzigt de bevoegde autoriteit van de lidstaat de vergunning voor de vervaardiging uiterlijk dertig dagen na een dergelijk verzoek. In uitzonderlijke gevallen kan deze termijn tot negentig dagen worden verlengd.

Artikel 146

Verzoek om aanvullende informatie

De bevoegde autoriteit van de lidstaat kan van de aanvrager verlangen dat deze aanvullende informatie indient over de krachtens artikel 143, lid 1, verschafte gegevens alsook over de in artikel 151 bedoelde bevoegde persoon; wanneer de bevoegde autoriteit van de lidstaat een dergelijk verzoek doet, worden de in de artikel 144, lid 1, tweede alinea, en artikel 145 genoemde termijnen opgeschort totdat de verlangde aanvullende informatie is verstrekt.

Artikel 147

Verplichtingen van de houder van de vergunning voor de vervaardiging

1. De lidstaten zorgen ervoor dat houders van een vergunning voor de vervaardiging:

a) over personeel beschikken dat voldoet aan de wettelijke eisen die de betrokken lidstaat aan vervaardiging en controle stelt;

b) de geneesmiddelen waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, uitsluitend overeenkomstig de wetgeving van de lidstaten verwijderen;

c) de bevoegde autoriteit vooraf in kennis stellen van elke wijziging die zij in één van de overeenkomstig artikel 143 verstrekte inlichtingen zouden wensen aan te brengen;

d) de officiële vertegenwoordigers van de bevoegde autoriteit van de lidstaat te allen tijde toegang verlenen tot hun bedrijfsruimten, en wanneer er op locaties vervaardigings- of testactiviteiten worden verricht in verband met een centrale locatie op de gedecentraliseerde locatie, tot de bedrijfsruimten van de centrale of gedecentraliseerde locaties;

e) de in artikel 151 bedoelde bevoegde personen in staat stellen hun taken te vervullen, in voorkomend geval ook op gedecentraliseerde locaties, onder meer door alle noodzakelijke middelen tot hun beschikking te stellen;

f) op elke relevante locatie en te allen tijde voldoen aan de beginselen van goede productiepraktijken voor geneesmiddelen;

g) uitsluitend werkzame stoffen gebruiken, die overeenkomstig goede productiepraktijken voor werkzame stoffen zijn vervaardigd en overeenkomstig goede distributiepraktijken voor werkzame stoffen zijn gedistribueerd;

h) de bevoegde autoriteit van de lidstaat en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen onmiddellijk informeren indien zij informatie krijgen dat geneesmiddelen die onder het toepassingsgebied van hun vergunning voor de vervaardiging vallen, vervalst zijn of vermoedelijk vervalst zijn, ongeacht de wijze waarop de geneesmiddelen werden gedistribueerd;

i) controleren of de fabrikanten, importeurs of distributeurs van wie zij werkzame stoffen krijgen, geregistreerd staan bij de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar zij zijn gevestigd; en

j) de authenticiteit en kwaliteit van de werkzame stoffen en de hulpstoffen controleren.

j bis) gebruikmaken van een geschikt waterzuiveringssysteem; **[Am. 276]**

j ter) voldoen aan de relevante in artikel 22 bedoelde risicobeperkende maatregelen. **[Am. 277]**

Wat de eerste alinea, punt c), betreft, wordt de bevoegde autoriteit van de lidstaat in elk geval onmiddellijk geïnformeerd indien de in artikel 143, lid 1, punt c), en artikel 151 bedoelde bevoegde persoon onverwacht wordt vervangen.

Voor de toepassing van de punten f) en g) controleren de houders van de vergunning voor de vervaardiging of respectievelijk de fabrikant of de distributeurs van de werkzame stoffen de goede productie- en de goede distributiepraktijken naleven, door controles op de vervaardigings- en de distributielocaties van de fabrikant en de distributeurs van de werkzame stoffen uit te voeren. Houders van een vergunning voor de vervaardiging controleren deze naleving of zelf of via een entiteit die krachtens een overeenkomst namens hen handelt.

2. De houder van de vergunning voor de vervaardiging zorgt ervoor dat de hulpstoffen geschikt zijn voor gebruik in geneesmiddelen door op basis van een geformaliseerde risicobeoordeling de passende goede productiepraktijken vast te stellen.

3. De houder van de vergunning voor de vervaardiging zorgt ervoor dat de overeenkomstig lid 2 vastgestelde goede productiepraktijken worden toegepast. De houder van de vergunning voor de vervaardiging documenteert de overeenkomstig de leden 1 en 2 genomen maatregelen.

Artikel 148

Registratie en opstelling van de lijst van gedecentraliseerde locaties

1. De houder van de vergunning voor de vervaardiging van de centrale locatie registreert al zijn gedecentraliseerde locaties overeenkomstig de bepalingen van dit artikel.

2. De houder van de vergunning voor de vervaardiging van de centrale locatie verzoekt de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de gedecentraliseerde locatie is gevestigd, de gedecentraliseerde locatie te registreren.

3. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen mag de activiteit op de gedecentraliseerde locatie in verband met de centrale locatie alleen aanvangen wanneer de gedecentraliseerde locatie is geregistreerd in de in artikel 188, lid 15, bedoelde databank van de Unie, en de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de gedecentraliseerde locatie zich bevindt, een koppeling in de databank heeft aangebracht met de vergunning van de betrokken centrale locatie.

4. De bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de gedecentraliseerde locatie is gevestigd, is overeenkomstig artikel 188 verantwoordelijk voor het toezicht op de vervaardigings- en testactiviteiten die op de gedecentraliseerde locatie worden uitgevoerd.

5. Voor de toepassing van lid 2 dient de houder van de vergunning voor de vervaardiging van de centrale locatie een registratieformulier in dat ten minste de volgende informatie bevat:

a) naam of bedrijfsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de gedecentraliseerde locatie en een bewijs van vestiging in de Unie;

b) de geneesmiddelen die op de gedecentraliseerde locatie worden vervaardigd of getest, met inbegrip van de voor die geneesmiddelen uit te voeren vervaardigings- of testactiviteiten;

c) gegevens betreffende de bedrijfsruimten van de gedecentraliseerde locatie en de technische uitrusting voor het uitvoeren van de relevante activiteiten;

d) de verwijzing naar de vergunning voor de vervaardiging van de centrale locatie;

e) de in artikel 144, lid 2, tweede alinea, bedoelde schriftelijke bevestiging dat de fabrikant van het geneesmiddel door middel van audits heeft gecontroleerd of de gedecentraliseerde locatie aan de in artikel 160 bedoelde beginselen van goede productiepraktijken voldoet.

6. De bevoegde autoriteit van de lidstaat die overeenkomstig lid 4 toezicht houdt op de gedecentraliseerde locatie, kan besluiten een inspectie als bedoeld in artikel 188, lid 1, eerste alinea, punt a), uit te voeren. In dergelijke gevallen werkt die bevoegde autoriteit samen met de bevoegde autoriteit van de lidstaat die verantwoordelijk is voor het toezicht op de centrale locatie.

7. Nadat de gedecentraliseerde locatie overeenkomstig lid 2 is geregistreerd, vermeldt de houder van de vergunning voor de vervaardiging van de centrale locatie de geregistreerde gedecentraliseerde locatie in de vergunning voor de vervaardiging van de centrale locatie.

8. De bevoegde autoriteit van de lidstaat die overeenkomstig lid 4 toezicht houdt op de gedecentraliseerde locatie, werkt samen met de relevante autoriteiten die verantwoordelijk zijn voor het toezicht op de vervaardigings- of testactiviteiten krachtens andere handelingen van de Unie:

a) wat betreft geneesmiddelen die op een gedecentraliseerde locatie zijn vervaardigd en waarvoor bij het testen of vervaardigen grondstoffen, geneesmiddelen die onder ander toepasselijk Unierecht vallen, of geneesmiddelen die bestemd zijn om te worden gecombineerd met medische hulpmiddelen, worden gebruikt,

b) en wanneer er specifieke vervaardigings- of testactiviteiten worden toegepast op geneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk bestaan uit of zijn afgeleid van SoHO en waarop specifieke vervaardigings- of testactiviteiten worden toegepast binnen een gedecentraliseerde locatie waarvoor ook krachtens de [SoHO-verordening] een vergunning is verleend.

9. In voorkomend geval ~~kunnen~~***nemen*** de bevoegde autoriteiten van de lidstaten die toezicht houden op de centrale en gedecentraliseerde locaties contact ~~opnemen~~***op*** met de bevoegde autoriteit van de lidstaat die verantwoordelijk is voor het toezicht op de vergunning voor het in de handel brengen. **[Am. 278]**

Artikel 149

Voorwaarden betreffende het veiligheidskenmerk

1. De in bijlage IV bedoelde veiligheidskenmerken worden niet verwijderd of afgedekt, ook niet gedeeltelijk, tenzij aan de volgende voorwaarden is voldaan:

a) de houder van de vergunning voor de vervaardiging controleert alvorens die veiligheidskenmerken geheel of gedeeltelijk te verwijderen of af te dekken of het geneesmiddel in kwestie authentiek is en of er niet mee is geknoeid;

b) de houder van de vergunning voor de vervaardiging voldoet aan de eisen van bijlage IV indien hij of zij die veiligheidskenmerken vervangt door veiligheidskenmerken die gelijkwaardig zijn wat de mogelijkheid betreft om de authenticiteit en de identiteit van het geneesmiddel te controleren en om te bewijzen dat met het geneesmiddel is geknoeid. Dergelijke vervanging vindt plaats zonder de primaire verpakking te openen.

Veiligheidskenmerken worden als gelijkwaardig beschouwd indien zij:

i) voldoen aan de eisen in de overeenkomstig artikel 67, lid 2, vastgestelde gedelegeerde handelingen, en

ii) even doeltreffend zijn om de authenticiteit van de geneesmiddelen te controleren en de identiteit ervan vast te stellen en om te bewijzen dat met de geneesmiddelen is geknoeid;

c) de vervanging van de veiligheidskenmerken wordt uitgevoerd overeenkomstig de toepasselijke goede productiepraktijken voor geneesmiddelen, en

d) op de vervanging van de veiligheidskenmerken wordt toezicht gehouden door de bevoegde autoriteit van de lidstaat.

2. Houders van een vergunning voor de vervaardiging, met inbegrip van degenen die de in lid 1 bedoelde activiteiten uitvoeren, worden beschouwd als producenten en zij worden bijgevolg aansprakelijk gehouden voor schade in de gevallen en onder de voorwaarden waarin is voorzien in Richtlijn 85/374/EEG.

Artikel 150

Mogelijk vervalste geneesmiddelen

1. In afwijking van artikel 1, lid 2, en onverminderd hoofdstuk XII, afdeling 1, nemen de lidstaten de nodige maatregelen om te voorkomen dat geneesmiddelen die de Unie worden binnengebracht, maar niet bestemd zijn om in de Unie in de handel te worden gebracht, in omloop komen, als er voldoende redenen zijn om te vermoeden dat deze geneesmiddelen vervalst zijn.

2. De lidstaten beleggen vergaderingen met patiënten- en consumentenorganisaties en, indien nodig, met handhavingsfunctionarissen van de lidstaten, om openbare informatie over de op het gebied van preventie en handhaving genomen maatregelen ter bestrijding van de vervalsing van geneesmiddelen te verstrekken.

3. Om vast te stellen wat de in lid 1 bedoelde nodige maatregelen zijn, is de Commissie bevoegd om overeenkomstig artikel 215 gedelegeerde handelingen vast te stellen om lid 1 aan te vullen door te specificeren welke criteria in aanmerking moeten worden genomen en welke controles moeten worden uitgevoerd bij de beoordeling van het mogelijke vervalste karakter van geneesmiddelen die de Unie zijn binnengebracht, maar die niet bestemd zijn om in de handel te worden gebracht.

Artikel 151

Beschikbaarheid van een bevoegde persoon

1. De lidstaten nemen de nodige maatregelen opdat de houder van de vergunning voor de vervaardiging te allen tijde beschikt over ten minste één bevoegde persoon die in de Unie woont en werkzaam is en voldoet aan de in artikel 152 gestelde eisen en die met name verantwoordelijk is voor het uitvoeren van de in artikel 153 gespecificeerde verplichtingen.

2. Een houder van een vergunning voor de vervaardiging die een natuurlijke persoon is en persoonlijk voldoet aan de voorwaarden van bijlage III, kan de in lid 1 bedoelde verantwoordelijkheid op zich nemen.

3. Wanneer de vergunning voor de vervaardiging wordt verleend aan een centrale locatie die overeenkomstig artikel 144, lid 3, in de aanvraag is gespecificeerd, is de in lid 1 bedoelde bevoegde persoon ook verantwoordelijk voor de uitvoering van de in artikel 153, lid 4, bedoelde taken met betrekking tot de gedecentraliseerde locaties.

Artikel 152

Kwalificatie van een bevoegde persoon

1. De lidstaten zorgen ervoor dat de in artikel 151 bedoelde bevoegde persoon aan de voorwaarden voor kwalificatie van bijlage III voldoet.

2. De houder van de vergunning voor de vervaardiging en de bevoegde persoon zorgen ervoor dat de opgedane praktische ervaring passend is voor de soorten geneesmiddelen die moeten worden gecertificeerd.

3. De bevoegde autoriteit van de lidstaat kan passende administratieve procedures vaststellen om te controleren of een in lid 1 bedoelde bevoegde persoon aan de voorwaarden van bijlage III voldoet.

Artikel 153

Verantwoordelijkheden van de bevoegde persoon

1. De lidstaten nemen de nodige maatregelen opdat de in artikel 151 bedoelde bevoegde persoon, ongeacht zijn of haar relatie tot de houder van de vergunning voor de vervaardiging volgens de in artikel 154 bedoelde procedures, de verantwoordelijkheid ervoor draagt dat:

a) voor geneesmiddelen die in de betrokken lidstaat zijn vervaardigd, iedere productiepartij geneesmiddelen is vervaardigd en gecontroleerd overeenkomstig de in deze lidstaat bestaande wetgeving en met inachtneming van de eisen voor de vergunning voor het in de handel brengen;

b) voor geneesmiddelen uit derde landen, ook al zijn deze in de Unie vervaardigd, iedere ingevoerde productiepartij in een lidstaat een volledige kwalitatieve analyse, een kwantitatieve analyse van tenminste alle werkzame stoffen en alle andere proeven of controles heeft ondergaan die nodig zijn om de kwaliteit van de geneesmiddelen te waarborgen met inachtneming van de eisen van de vergunning voor het in de handel brengen.

De in artikel 151 bedoelde bevoegde persoon zorgt er, wat betreft geneesmiddelen die bestemd zijn om in de Unie in de handel te worden gebracht, voor dat de in bijlage IV bedoelde veiligheidskenmerken op de verpakking zijn aangebracht.

De productiepartijen geneesmiddelen die aan de in de eerste alinea, punt b), bedoelde controles werden onderworpen, worden vrijgesteld van die controles wanneer zij in een andere lidstaat in de handel worden gebracht, vergezeld van de door de bevoegde persoon ondertekende controleverslagen.

2. Voor uit een derde land ingevoerde geneesmiddelen kan de bevoegde persoon, indien tussen de Unie en het land van uitvoer passende afspraken zijn gemaakt om te waarborgen dat de fabrikant normen voor goede productiepraktijken volgt die ten minste gelijkwaardig zijn aan die welke door de Unie zijn vastgesteld, en dat de in lid 1, eerste alinea, punt b), genoemde controles in het land van uitvoer zijn verricht, van de verantwoordelijkheid voor het uitvoeren van deze controles worden ontheven.

3. In alle gevallen en in het bijzonder wanneer de geneesmiddelen voor de verkoop worden afgeleverd, moet de bevoegde persoon in een daartoe bestemd register of gelijkwaardig document verklaren dat elke productiepartij aan de bepalingen van dit artikel voldoet; dat register of gelijkwaardige formaat wordt tijdens het uitvoeren van de verrichtingen geactualiseerd en blijft gedurende een volgens de bepalingen van de betrokken lidstaat vereiste periode en ten minste gedurende vijf jaar toegankelijk voor de officiële vertegenwoordigers van de bevoegde autoriteit van de lidstaat.

4. Voor de toepassing van artikel 151, lid 3, is het bovendien aan de bevoegde persoon om:

a) erop toe te zien dat de vervaardigings- of testactiviteiten die op de gedecentraliseerde locaties worden uitgevoerd, voldoen aan de beginselen van relevante goede productiepraktijken als bedoeld in artikel 160 en in overeenstemming zijn met de vergunning voor het in de handel brengen;

b) een schriftelijke bevestiging te verstrekken als bedoeld in artikel 144, lid 2, tweede alinea;

c) de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de gedecentraliseerde locatie is gevestigd, in kennis te stellen van een inventaris van de wijzigingen die hebben plaatsgevonden betreffende de informatie die is verstrekt in het overeenkomstig artikel 148, lid 5, ingediende registratieformulier.

Alle wijzigingen die gevolgen kunnen hebben voor de kwaliteit of de veiligheid van de geneesmiddelen die op de gedecentraliseerde locatie worden vervaardigd of getest, moeten onmiddellijk worden gemeld.

De Commissie is bevoegd om overeenkomstig artikel 215 een gedelegeerde handeling vast te stellen ter aanvulling van de eerste alinea, punt c), waarin de kennisgeving van de bevoegde persoon wordt gespecificeerd.

Artikel 154

Professionele gedragscode

1. De lidstaten waarborgen dat de in artikel 151 bedoelde bevoegde personen hun verplichtingen nakomen door middel van administratieve maatregelen of door ervoor te zorgen dat voor dergelijke personen een professionele gedragscode geldt.

2. De lidstaten kunnen voorzien in de tijdelijke schorsing van een in artikel 151 bedoelde bevoegde persoon zodra tegen die bevoegde persoon administratieve of tuchtprocedures zijn ingeleid wegens niet-nakoming van zijn in artikel 153 bedoelde taken.

Artikel 155

Certificaat voor de uitvoer van een geneesmiddel

1. Op verzoek van de fabrikant, de exporteur, of de bevoegde autoriteiten van een derde land van invoer, certificeren de lidstaten dat een fabrikant van geneesmiddelen in het bezit is van een vergunning voor de vervaardiging. Voor het afgeven van dergelijke certificaten:

a) moeten de lidstaten voldoen aan de geldende administratieve voorschriften van de Wereldgezondheidsorganisatie;

b) verstrekken de lidstaten voor de geneesmiddelen die voor uitvoer zijn bestemd en waarvoor op hun grondgebied reeds een vergunning is verleend, een overeenkomstig artikel 43 goedgekeurde samenvatting van de productkenmerken.

2. Indien de fabrikant niet in het bezit is van een vergunning voor het in de handel brengen, verstrekt hij of zij de bevoegde autoriteiten die verantwoordelijk zijn voor het afgeven van het in lid 1 bedoelde certificaat, een verklaring, waarin wordt uiteengezet waarom een dergelijke vergunning niet beschikbaar is.

Afdeling 2

Vervaardiging, invoer en distributie van werkzame stoffen

Artikel 156

Vervaardiging van werkzame stoffen

Voor de toepassing van deze richtlijn omvat de vervaardiging van bij het vervaardigingsproces van een geneesmiddel gebruikte werkzame stoffen zowel de volledige of gedeeltelijke vervaardiging of de invoer van een werkzame stof, als de verschillende processen in verband met de verdeling, verpakking of presentatie voorafgaande aan de opname in een geneesmiddel, met inbegrip van het opnieuw verpakken en opnieuw etiketteren, zoals dit gebeurt door een groothandelaar in werkzame stoffen.

Artikel 157

Registratie van importeurs, fabrikanten en distributeurs van werkzame stoffen

1. In de Unie gevestigde importeurs, fabrikanten en distributeurs van werkzame stoffen registreren hun activiteit bij de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar zij gevestigd zijn.

2. Het elektronisch in te dienen aanmeldingsformulier bevat op zijn minst de volgende informatie:

a) naam of bedrijfsnaam en vast adres;

b) de werkzame stoffen die zullen worden ingevoerd, vervaardigd of gedistribueerd;

c) gegevens betreffende de bedrijfsruimten en de technische uitrusting voor hun activiteit.

3. De in lid 1 bedoelde personen dienen het aanmeldingsformulier op zijn minst zestig dagen vóór het tijdstip waarop zij met hun activiteit willen starten, elektronisch in bij de bevoegde autoriteit van de lidstaat.

4. De bevoegde autoriteit van de lidstaat kan op basis van een risicobeoordeling besluiten een inspectie uit te voeren. Als de bevoegde autoriteit van de lidstaat de aanvrager binnen zestig dagen na de ontvangst van het aanmeldingsformulier ervan in kennis stelt dat er een inspectie zal worden uitgevoerd, wordt niet met de activiteit gestart vóór de bevoegde autoriteit van de lidstaat de aanvrager ervan in kennis heeft gesteld dat hij of zij met de activiteit mag starten. Als de bevoegde autoriteit van de lidstaat de aanvrager binnen zestig dagen na de ontvangst van het aanmeldingsformulier niet in kennis heeft gesteld van het feit dat er een inspectie zal worden uitgevoerd, mag de aanvrager met de activiteit starten.

5. De in lid 1 bedoelde personen verstrekken de bevoegde autoriteit van de lidstaat jaarlijks elektronisch een inventaris van de wijzigingen die hebben plaatsgevonden met betrekking tot de informatie die in het aanmeldingsformulier is meegedeeld. Alle wijzigingen die gevolgen voor de kwaliteit of de veiligheid van de vervaardigde, ingevoerde of gedistribueerde werkzame stoffen kunnen hebben, moeten onmiddellijk worden gemeld.

6. De bevoegde autoriteit van de lidstaat voert de overeenkomstig lid 2 verschafte informatie in in de in artikel 188, lid 15, bedoelde databank van de Unie.

Artikel 158

Voorwaarden voor de invoer van werkzame stoffen

1. De lidstaten nemen passende maatregelen om ervoor te zorgen dat de vervaardiging, invoer en distributie op hun grondgebied van werkzame stoffen, met inbegrip van werkzame stoffen die voor de uitvoer zijn bestemd, voldoen aan de principes van de goede productie- en de goede distributiepraktijken voor werkzame stoffen die in de overeenkomstig artikel 160 vastgestelde gedelegeerde handelingen worden gespecificeerd.

2. Werkzame stoffen worden uitsluitend ingevoerd indien aan de volgende voorwaarden is voldaan:

a) de werkzame stoffen zijn vervaardigd in overeenstemming met de beginselen van de goede productiepraktijken, die ten minste gelijkwaardig zijn aan die welke overeenkomstig artikel 160 zijn vastgesteld door de Unie, en

b) de werkzame stoffen gaan vergezeld van een schriftelijke verklaring afgegeven door de bevoegde autoriteit van het derde land van uitvoer, waarin wordt gesteld dat:

   i) de beginselen van de goede productiepraktijken die gelden voor de productielocatie waar de uitgevoerde werkzame stof wordt vervaardigd, ten minste gelijkwaardig zijn aan die welke overeenkomstig artikel 160, derde alinea, door de Unie zijn vastgesteld;

   ii) de betrokken productielocatie onderworpen is aan regelmatige, strikte en transparante controles en doeltreffende handhaving van goede productiepraktijken, onder meer door herhaalde onaangekondigde inspecties, teneinde te garanderen dat het niveau van bescherming van de volksgezondheid ten minste gelijkwaardig is aan het niveau in de Unie, en

   iii) indien er tekortkomingen worden vastgesteld, informatie over deze vaststellingen onverwijld door het derde land van uitvoer aan de Unie wordt doorgegeven.

3. De voorwaarden van lid 2, punt b), zijn niet van toepassing als het land van uitvoer voorkomt op de in artikel 159, lid 2, bedoelde lijst.

4. Gedurende een periode die de geldigheidsduur van het certificaat van goede productiepraktijken niet overschrijdt, dat overeenkomstig artikel 188, lid 13, is afgegeven, kan een bevoegde autoriteit van een lidstaat ontheffing verlenen van de voorwaarden van lid 2, punt b), wanneer een locatie waar een werkzame stof wordt vervaardigd voor de uitvoer, door de bevoegde autoriteit van een lidstaat is geïnspecteerd en er is vastgesteld dat de locatie voldoet aan de beginselen van de goede productiepraktijken van artikel 160.

Artikel 159

Uit derde landen ingevoerde werkzame stoffen

1. Op verzoek van een derde land beoordeelt de Commissie of het regelgevingskader van dat land dat van toepassing is op naar de Unie uitgevoerde werkzame stoffen en de desbetreffende controle- en handhavingsactiviteiten een niveau van bescherming van de volksgezondheid garanderen dat gelijkwaardig is aan dat in de Unie.

De beoordeling bestaat in een controle van de desbetreffende elektronisch ingediende documenten en, als geen afspraken als bedoeld in artikel 153, lid 2, bestaan die op dit activiteitenterrein betrekking hebben, omvat zij een toetsing ter plaatse van het regelgevingssysteem van het derde land en, indien nodig, een geobserveerde inspectie van een of meer van de productielocaties voor werkzame stoffen van het derde land.

2. Op basis van de in lid 1 bedoelde beoordeling kan de Commissie uitvoeringshandelingen vaststellen om het derde land in een lijst op te nemen en om de eisen van de tweede alinea toe te passen. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 214, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

Bij de beoordeling van het derde land overeenkomstig lid 1, houdt de Commissie rekening met het volgende:

a) de voorschriften van dat land inzake goede productiepraktijken;

b) de regelmaat van inspecties om de naleving van de goede productiepraktijken te controleren;

c) de doeltreffendheid van de handhaving van goede productiepraktijken;

d) regelmaat en snelheid waarmee door het derde land informatie wordt verstrekt over fabrikanten van werkzame stoffen die niet aan de voorschriften voldoen.

3. De Commissie controleert regelmatig of aan de in lid 1 gestelde voorwaarden wordt voldaan. De eerste controle vindt plaats uiterlijk drie jaar nadat het derde land in de in lid 2 bedoelde lijst is opgenomen.

4. De Commissie voert de in de lid 1 bedoelde beoordeling en de in lid 3 bedoelde controle uit in samenwerking met het Bureau en de bevoegde autoriteiten van de lidstaten.

Afdeling 3

Beginselen van goede productie- en distributiepraktijken

Artikel 160

Regels van toepassing op geneesmiddelen en werkzame stoffen

De Commissie ~~kan~~***is bevoegd*** overeenkomstig artikel ~~214, lid 2, uitvoeringshandelingen vaststellen~~***215 gedelegeerde handelingen vast te stellen*** teneinde deze richtlijn aan te vullen met: **[Am. 279]**

a) de beginselen van goede productie- en distributiepraktijken voor geneesmiddelen, in voorkomend geval aangevuld met specifieke maatregelen die met name van toepassing zijn op farmaceutische vormen, geneesmiddelen of productieactiviteiten in overeenstemming met goede productiebeginselen;

b) beginselen van goede productie- en distributiepraktijken voor werkzame stoffen.

b bis) maatregelen om de negatieve milieueffecten van de vervaardiging van geneesmiddelen te beperken. **[Am. 280]**

In voorkomend geval worden deze beginselen in samenhang met in een ander rechtskader van de Unie vastgestelde beginselen van goede praktijken gespecificeerd.

Artikel 161

Regels van toepassing op hulpstoffen

De Commissie is bevoegd om overeenkomstig artikel 215 gedelegeerde handelingen vast te stellen teneinde deze richtlijn aan te vullen wat betreft de geformaliseerde risicobeoordeling voor het vaststellen van de passende goede productiepraktijken voor hulpstoffen als bedoeld in artikel 147, lid 2. Bij deze risicobeoordeling wordt rekening gehouden met eisen op grond van andere passende kwaliteitssystemen en met de oorsprong en het bestemde gebruik van de hulpstoffen en de eerdere gevallen van kwaliteitsgebreken.

Hoofdstuk XII

Groothandel en verkoop op afstand

Afdeling 1

Groothandel en bemiddeling in geneesmiddelen

Artikel 162

Groothandel in geneesmiddelen

1. Onverminderd artikel 5 nemen de lidstaten de nodige maatregelen opdat op hun grondgebied slechts geneesmiddelen worden gedistribueerd waarvoor overeenkomstig het Unierecht een vergunning voor het in de handel brengen is verleend.

2. In het geval van groothandel, met inbegrip van bewaring, vallen geneesmiddelen onder hetzij een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen, hetzij een nationale vergunning voor het in de handel brengen.

3. Distributeurs die voornemens zijn om een geneesmiddel uit een andere lidstaat in te voeren, stellen de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar het product zal worden ingevoerd, in kennis van hun voornemen om dat geneesmiddel in te voeren.

4. In het geval van geneesmiddelen waarvoor een nationale vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven, geschiedt de in lid 3 bedoelde kennisgeving aan de bevoegde autoriteit van de lidstaat onverminderd bijkomende procedures waarin de wetgeving van die lidstaat voorziet en aan de bevoegde autoriteit van de lidstaat te betalen vergoedingen voor het onderzoek van de kennisgeving.

5. In het geval van geneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven, dient de distributeur dezelfde kennisgeving als bedoeld in lid 3 in bij het Bureau, dat zal worden belast met de controle op de naleving van de voorwaarden die in het Unierecht inzake geneesmiddelen en in de vergunningen voor het in de handel brengen zijn vastgelegd. Voor deze controle is een vergoeding verschuldigd aan het Bureau.

Artikel 163

Vergunning voor groothandel in geneesmiddelen

1. De bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat neemt de nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat voor de groothandel in geneesmiddelen een vergunning voor het uitoefenen van de activiteit van groothandelaar in geneesmiddelen ("groothandelsvergunning") verplicht is. In de groothandelsvergunning worden de bedrijfsruimten, de ***categorieën*** geneesmiddelen en de groothandel vermeld, waarvoor zij geldig is. **[Am. 281]**

2. Wanneer de personen die gemachtigd of gerechtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren, krachtens hun nationale wetgeving ook de activiteit van groothandelaar mogen uitoefenen, moeten zij de in lid 1 bedoelde vergunning bezitten.

3. Een krachtens artikel 142 vereiste vergunning voor de vervaardiging omvat een groothandelsvergunning voor de geneesmiddelen waarop zij betrekking heeft. Het bezit van een groothandelsvergunning verleent geen ontheffing van de verplichting van artikel 142 om in het bezit te zijn van een vergunning voor de vervaardiging en om te voldoen aan de in dat verband vastgestelde voorwaarden, zelfs niet wanneer de vervaardiging of invoer een nevenactiviteit is.

4. De bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat voert de informatie betreffende de groothandelsvergunningen in in de in artikel 188, lid 15, bedoelde databank van de Unie.

5. De bevoegde autoriteit van de lidstaat die de groothandelsvergunning voor bedrijfsruimten op zijn grondgebied heeft verleend, ziet erop toe dat de controles van de personen die een vergunning hebben om de activiteit van groothandelaar in geneesmiddelen uit te oefenen, en de inspecties van hun bedrijfsruimten met een passende frequentie worden uitgevoerd.

De bevoegde autoriteit van de lidstaat die de groothandelsvergunning heeft verleend, schort deze op of trekt deze in indien niet langer wordt voldaan aan de in artikel 162 vastgestelde voorwaarden voor het verlenen ervan. In dat geval stelt de lidstaat de andere lidstaten en de Commissie daarvan onverwijld in kennis.

6. Wanneer een bevoegde autoriteit van een lidstaat van oordeel is dat wat betreft een door de bevoegde autoriteit van een andere lidstaat verleende groothandelsvergunning niet aan de in artikel 162 vastgestelde voorwaarden voor het verlenen van een groothandelsvergunning is voldaan, stelt zij de Commissie en de bevoegde autoriteit van de andere lidstaat daarvan onverwijld in kennis. De bevoegde autoriteit van de andere lidstaat neemt de maatregelen die zij nodig acht en stelt de Commissie en de bevoegde autoriteit van de eerste lidstaat in kennis van die maatregelen en van de redenen daarvoor.

Artikel 164

Eisen voor een groothandelsvergunning

1. Om een groothandelsvergunning te verkrijgen, dienen aanvragers een elektronische aanvraag in bij de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat.

2. De in lid 1 bedoelde aanvraag omvat de volgende gegevens:

a) een bevestiging en bewijs dat de aanvragers beschikken over gepaste en voldoende bedrijfsruimten, installaties en uitrusting, om een goede bewaring en een goede distributie van de geneesmiddelen te waarborgen;

b) een bevestiging en bewijs dat de aanvragers beschikken over naar behoren opgeleid personeel en met name een bevoegde persoon die de verantwoordelijkheid draagt, volgens de voorwaarden die in de wetgeving van de betrokken lidstaat zijn voorgeschreven;

c) een garantie om de uit artikel 166 voortvloeiende verplichtingen na te leven.

Artikel 165

Verlening van een groothandelsvergunning

1. De officiële vertegenwoordigers van de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat voeren een inspectie uit om te bevestigen of de gegevens in de overeenkomstig artikel 164 ingediende aanvraag nauwkeurig zijn.

Wanneer de nauwkeurigheid van de gegevens uiterlijk negentig dagen na ontvangst van de overeenkomstig artikel 164 ingediende aanvraag wordt bevestigd overeenkomstig de eerste alinea, verleent of weigert de bevoegde autoriteit van de lidstaat een groothandelsvergunning.

2. De bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat kan van de aanvrager verlangen dat hij of zij elektronisch alle nodige informatie verstrekt over de gegevens die nodig zijn voor het verlenen van de groothandelsvergunning. In dat geval wordt de in lid 1 bedoelde termijn opgeschort totdat de vereiste aanvullende informatie is verstrekt.

3. De bevoegde autoriteit van de lidstaat kan onder voorwaarden een groothandelsvergunning verlenen.

4. De groothandelsvergunning is alleen van toepassing op de in de vergunning vermelde bedrijfsruimten.

Artikel 166

Verplichtingen van de houder van de groothandelsvergunning

1. De lidstaten zorgen ervoor dat houders van een groothandelsvergunning:

a) over personeel beschikken dat voldoet aan de wettelijke eisen die de betrokken lidstaat aan groothandel stelt;

b) de officiële vertegenwoordigers van de bevoegde autoriteit van de lidstaat te allen tijde toegang verlenen tot de in artikel 164, lid 2, punt a), bedoelde bedrijfsruimten, installaties en uitrusting;

c) geneesmiddelen alleen geleverd krijgen, ook via financiële transacties, van personen die zelf in het bezit zijn van een groothandelsvergunning in de Unie of een zoals in artikel 163, lid 3, bedoelde vergunning voor de vervaardiging;

d) geneesmiddelen alleen leveren, ook via financiële transacties, aan personen die zelf houder zijn van een groothandelsvergunning of die gemachtigd of gerechtigd zijn om geneesmiddelen aan het publiek te leveren;

e) controleren of de geneesmiddelen die zij hebben ontvangen, niet vervalst zijn, door de veiligheidskenmerken op de buitenverpakking te controleren, overeenkomstig de eisen van de krachtens artikel 67, lid 2, tweede alinea, vastgestelde gedelegeerde handelingen;

f) over een noodplan beschikken waardoor de daadwerkelijke uitvoering van terugroepacties op last van de bevoegde autoriteiten of in samenwerking met de fabrikant van het betrokken geneesmiddel of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van dat geneesmiddel, wordt gewaarborgd;

g) dossiers bij te houden waarin voor ontvangen, verzonden of bemiddelde geneesmiddelen ten minste de volgende informatie wordt verstrekt:

i) de datum van ontvangst, verzending of bemiddeling van het geneesmiddel;

ii) de naam van het geneesmiddel;

iii) de hoeveelheid geneesmiddel die is ontvangen, geleverd of bemiddeld;

iv) naam en adres van de leverancier van het geneesmiddel of de ontvanger, naar gelang het geval;

v) partijnummer van de geneesmiddelen, ten minste voor geneesmiddelen waarop de in artikel 67 bedoelde veiligheidskenmerken zijn aangebracht;

h) de in punt g) bedoelde dossiers gedurende vijf jaar voor inspectie ter beschikking houden van de bevoegde autoriteiten van de lidstaten;

i) zich houden aan de beginselen en richtsnoeren inzake goede distributiepraktijken voor geneesmiddelen van artikel 160;

j) een kwaliteitssysteem bijhouden waarin de verantwoordelijkheden, procedures en risicomanagementmaatregelen voor hun activiteiten zijn vastgelegd;

k) de bevoegde autoriteit van de lidstaat en indien van toepassing de houder van de vergunning voor het in de handel brengen onmiddellijk informeren over geneesmiddelen die zij ontvangen of die hun worden aangeboden en die zij identificeren als zijnde vervalste geneesmiddelen of waarvan zij vermoeden dat het vervalste geneesmiddelen zijn;

l) steeds een passende en continue levering van een assortiment geneesmiddelen garanderen waarmee in de behoeften van een bepaald geografisch gebied kan worden voorzien, en de gevraagde bestellingen in het gehele betrokken gebied binnen een redelijke, in de nationale wetgeving vastgestelde termijn leveren;

m) op het gebied van de voorzieningszekerheid samenwerken met ***alle relevante belanghebbenden, inclusief*** de houders van een vergunning voor het in de handel brengen en de bevoegde autoriteiten van de lidstaten. **[Am. 282]**

2. Wanneer het geneesmiddel bij een andere groothandelaar betrokken wordt, controleren de houders van een groothandelsvergunning die het geneesmiddel verkrijgen, of de leverende groothandelaar zich houdt aan de beginselen inzake goede distributiepraktijken. Dit houdt ook in dat er wordt gecontroleerd of de leverende groothandelaar houder is van een groothandelsvergunning, of van een vergunning voor het vervaardigen als bedoeld in artikel 163, lid 3.

3. Wanneer het geneesmiddel bij een fabrikant of importeur wordt betrokken, controleren de houders van een groothandelsvergunning of de fabrikant of importeur in het bezit is van een vergunning voor de vervaardiging.

4. Wanneer geneesmiddelen via bemiddeling worden verkregen, controleren houders van een groothandelsvergunning of de persoon die in het geneesmiddel bemiddelt, aan de eisen van artikel 171 voldoet.

Artikel 167

Verplichting tot levering van geneesmiddelen

1. Wat betreft de levering van geneesmiddelen aan apothekers en personen die gemachtigd of gerechtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren, leggen de lidstaten aan de houders van een door een andere lidstaat verleende groothandelsvergunning geen strengere (met name openbaredienst)verplichtingen op dan aan personen die zij zelf hebben gemachtigd tot het uitoefenen van vergelijkbare activiteiten.

2. De groothandelaren van een geneesmiddel dat in een lidstaat in de handel is gebracht, zorgen er binnen de grenzen van hun verantwoordelijkheden voor dat dit geneesmiddel voor apotheken en personen die gemachtigd zijn om geneesmiddelen te distribueren, continu en in voldoende mate voorradig is om in de behoeften van patiënten in die lidstaat te voorzien.

3. Regelingen voor de uitvoering van dit artikel moeten bovendien gerechtvaardigd zijn vanuit het oogpunt van de bescherming van de volksgezondheid en evenredig zijn met het doel van een dergelijke bescherming, overeenkomstig de voorschriften van het Verdrag, met name die inzake het vrije verkeer van goederen en inzake mededinging.

Artikel 168

Documenten bij geleverde geneesmiddelen

1. Voor elke leverantie van geneesmiddelen aan een persoon die gemachtigd of gerechtigd is in de betrokken lidstaat geneesmiddelen aan het publiek af te leveren, moet de groothandelaar die gemachtigd is, alle documenten***, eventueel in elektronisch formaat, verstrekken*** ~~bijvoegen~~ waaraan de onderstaande gegevens kunnen worden ontleend: **[Am. 283]**

a) de datum van de verstrekking;

b) de naam en farmaceutische vorm van het geneesmiddel;

c) de hoeveelheid van het geleverde geneesmiddel;

d) naam en adres van de leverancier en de ontvanger van het geneesmiddel;

e) partijnummer van de geneesmiddelen, ten minste voor geneesmiddelen waarop de in artikel 67 bedoelde veiligheidskenmerken zijn aangebracht;

2. De lidstaten nemen de nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat de personen die gemachtigd of gerechtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren, de informatie kunnen verstrekken waarmee de distributieroute van elk geneesmiddel kan worden gereconstrueerd.

Artikel 169

Nationale eisen inzake groothandel

De bepalingen in dit hoofdstuk doen geen afbreuk aan de strengere eisen die door de lidstaten worden toegepast op de groothandel in:

a) verdovende middelen of psychotrope stoffen;

b) uit bloed bereide geneesmiddelen;

c) immunologische geneesmiddelen, en

d) radiofarmaceutica.

Artikel 170

Groothandel naar derde landen

Bij groothandel van geneesmiddelen naar derde landen zijn artikel 162 en artikel 166, lid 1, punt c), niet van toepassing.

Wanneer groothandelaren geneesmiddelen leveren aan personen in derde landen, zien zij erop toe dat alleen geleverd wordt aan personen die volgens de geldende wettelijke of bestuursrechtelijke bepalingen van het betrokken derde land gemachtigd of gerechtigd zijn geneesmiddelen te ontvangen voor groothandelsverkoop of aflevering aan het publiek.

Artikel 168 is van toepassing op de levering van geneesmiddelen aan personen in derde landen die gemachtigd of gerechtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek te verstrekken.

Artikel 171

Bemiddeling in geneesmiddelen

1. Personen die bemiddelen in geneesmiddelen, zorgen ervoor dat voor de verhandelde geneesmiddelen een geldige vergunning voor het in de handel brengen bestaat.

Zij hebben een vast adres en contactgegevens in de Unie, om precieze identificatie, locatie, communicatie en toezicht op hun activiteiten door de bevoegde autoriteiten van de lidstaten te garanderen.

De eisen van artikel 166, lid 1, punten e) tot en met j), zijn van overeenkomstige toepassing op de bemiddeling in geneesmiddelen.

2. Personen mogen alleen bemiddelen in geneesmiddelen indien zij bij de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar zij het in lid 1, tweede alinea, bedoelde vaste adres hebben, zijn geregistreerd. Om zich te kunnen registeren, dienen die personen op zijn minst hun naam, bedrijfsnaam en vast adres elektronisch in bij de bevoegde autoriteit. Zij stellen de bevoegde autoriteit van de lidstaat onverwijld elektronisch in kennis van eventuele wijzigingen daarvan.

De bevoegde autoriteit van de lidstaat voert de in de eerste alinea bedoelde informatie in een openbaar register in.

3. De in artikel 160 bedoelde beginselen omvatten specifieke bepalingen voor bemiddeling.

4. De in artikel 188 bedoelde inspecties worden uitgevoerd onder de verantwoordelijkheid van de lidstaat waar de persoon die bemiddelt in geneesmiddelen, is geregistreerd.

Indien een persoon die bemiddelt in geneesmiddelen, niet aan de eisen van dit artikel voldoet, kan de bevoegde autoriteit van de lidstaat besluiten deze persoon uit het in lid 2 bedoelde register te schrappen. In dat geval stelt de bevoegde autoriteit van de lidstaat die persoon daarvan in kennis.

Afdeling 2

Verkoop op afstand aan de bevolking

Artikel 172

Algemene eisen voor verkoop op afstand

1. Onverminderd de nationale wetgeving die verbiedt om via diensten van de informatiemaatschappij aan een recept onderworpen geneesmiddelen op afstand te koop aan te bieden aan de bevolking, zorgen de lidstaten ervoor dat geneesmiddelen via diensten, zoals gedefinieerd in Richtlijn (EU) 2015/1535 van het Europees Parlement en de Raad ([52]) betreffende een informatieprocedure op het gebied van technische voorschriften en regels betreffende de diensten van de informatiemaatschappij, onder de volgende voorwaarden op afstand te koop worden aangeboden aan de bevolking:

a) de natuurlijke of rechtspersoon die de geneesmiddelen te koop aanbiedt, is overeenkomstig de nationale wetgeving van de lidstaat waar deze persoon is gevestigd, gemachtigd of gerechtigd de bevolking geneesmiddelen te verstrekken, ook op afstand***, en voldoet daarmee, voor zover van toepassing, aan de in lid 2 van dit artikel bedoelde voorwaarden***; **[Am. 284]**

b) de in punt a) bedoelde persoon heeft de lidstaat waar hij of zij is gevestigd, op zijn minst de volgende informatie verstrekt:

   i) naam of bedrijfsnaam en vast adres van de plaats van activiteit vanwaar die geneesmiddelen worden verstrekt;

   ii) startdatum van de activiteit van het via diensten van de informatiemaatschappij op afstand te koop aanbieden van geneesmiddelen aan de bevolking;

([52]) Richtlijn (EU) 2015/1535 van het Europees Parlement en de Raad van 9 september 2015 betreffende een informatieprocedure op het gebied van technische voorschriften en regels betreffende de diensten van de informatiemaatschappij (PB L 241 van 17.9.2015, blz. 1).

iii) adres van de website die hiervoor wordt gebruikt en alle relevante informatie die nodig is om deze website te identificeren;

iv) indien van toepassing, de status ten aanzien van receptplichtigheid overeenkomstig hoofdstuk IV van de geneesmiddelen die via diensten van de informatiemaatschappij op afstand te koop worden aangeboden aan de bevolking.

Indien nodig wordt deze informatie geactualiseerd;

c) de geneesmiddelen die via diensten van de informatiemaatschappij op afstand te koop worden aangeboden, voldoen aan de nationale wetgeving van de lidstaat van bestemming overeenkomstig artikel 5, lid 1;

d) onverminderd de informatie-eisen van Richtlijn 2000/31/EG van het Europees Parlement en de Raad ([53]) bevat de website waarop de geneesmiddelen worden aangeboden ten minste:

i) de contactgegevens van de bevoegde autoriteit van de lidstaat of van de overeenkomstig punt b) in kennis gestelde autoriteit;

ii) een hyperlink naar de in artikel 174 bedoelde website van de lidstaat van vestiging;

iii) het in artikel 173 bedoelde gemeenschappelijke logo, dat duidelijk zichtbaar is op elke pagina van de website die betrekking heeft op het op afstand te koop aanbieden van geneesmiddelen aan de bevolking. Het gemeenschappelijke logo bevat een hyperlink naar de vermelding van de persoon in de in artikel 174, lid 1, punt c), bedoelde lijst.

2. De lidstaten kunnen voorwaarden die worden verantwoord op grond van bescherming van de volksgezondheid, opleggen voor de verkoop in de kleinhandel op hun grondgebied van geneesmiddelen die op afstand via diensten van de informatiemaatschappij aan de bevolking te koop worden aangeboden.

3. Onverminderd Richtlijn 2000/31/EG en de eisen van deze afdeling, nemen de lidstaten de nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat er voor andere personen dan degene(n) die bedoeld zijn in lid 1, die op afstand geneesmiddelen via diensten van de informatiemaatschappij te koop aanbieden aan de bevolking en die op hun grondgebied opereren, doeltreffende en evenredige sancties met een afschrikkend effect bestaan.

Artikel 173

Eisen voor een gemeenschappelijk logo

1. Er wordt een gemeenschappelijk logo ingevoerd dat in de hele Unie herkenbaar is en aan de hand waarvan kan worden vastgesteld in welke lidstaat de persoon is gevestigd, die op afstand geneesmiddelen aan de bevolking te koop aanbiedt. Dat logo wordt duidelijk getoond op de websites waar overeenkomstig artikel 172, lid 1, punt d), geneesmiddelen op afstand aan de bevolking te koop worden aangeboden.

2. Om de werking van het gemeenschappelijke logo te harmoniseren, stelt de Commissie uitvoeringshandelingen vast met betrekking tot:

a) de technische, elektronische en cryptografische eisen voor de controle van de authenticiteit van het gemeenschappelijke logo;

b) het ontwerp van het gemeenschappelijke logo.

Die uitvoeringshandelingen worden indien nodig gewijzigd om rekening te houden met de technische en wetenschappelijke vooruitgang. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 214, lid 2, bedoelde procedure vastgesteld.

Artikel 174

Informatie over de levering op afstand aan de bevolking

1. Elke lidstaat creëert een website met op zijn minst de volgende elementen:

a) informatie over de nationale wetgeving die van toepassing is op het via diensten van de informatiemaatschappij op afstand te koop aanbieden van geneesmiddelen aan de bevolking, inclusief informatie over het feit dat er verschillen kunnen bestaan tussen de lidstaten wat de classificatie van geneesmiddelen en de voorwaarden voor de verstrekking ervan betreft;

([53]) Richtlijn 2000/31/EG van het Europees Parlement en de Raad van 8 juni 2000 betreffende bepaalde juridische aspecten van de diensten van de informatiemaatschappij, met name de elektronische handel, in de interne markt ("richtlijn inzake elektronische handel") (punL 178 van 17.7.2000, blz. 1).

b) informatie over het doel van het gemeenschappelijke logo;

c) de lijst van personen die overeenkomstig artikel 172 via diensten van de informatiemaatschappij geneesmiddelen op afstand te koop aanbieden aan de bevolking en de adressen van de websites van deze personen;

d) achtergrondinformatie over de risico's in verband met geneesmiddelen die illegaal via diensten van de informatiemaatschappij aan de bevolking worden geleverd.

Op deze website staat een hyperlink naar de website die is bedoeld in lid 2.

2. Het Bureau zet een website op met de in lid 1, eerste alinea, punten b) en d), bedoelde informatie en met informatie over het Unierecht dat van toepassing is op vervalste geneesmiddelen, evenals hyperlinks naar de in lid 1 bedoelde websites van de lidstaten. Op de website van het Bureau wordt uitdrukkelijk vermeld dat op de websites van de lidstaten informatie staat over de personen die gemachtigd of gerechtigd zijn om geneesmiddelen via verkoop op afstand aan de bevolking in de betrokken lidstaat te leveren.

3. De Commissie organiseert of bevordert in samenwerking met de bevoegde de autoriteiten informatiecampagnes voor het grote publiek over de gevaren van vervalste geneesmiddelen. Deze campagnes moeten de consument bewuster maken van de risico's van geneesmiddelen die illegaal worden geleverd door verkoop op afstand, en van de werking van het gemeenschappelijke logo en de in de leden 1 en 2 bedoelde websites.

Hoofdstuk XIII

Reclame

Artikel 175

Definitie van reclame voor geneesmiddelen

1. Voor de toepassing van dit hoofdstuk wordt onder "reclame voor geneesmiddelen" verstaan, alle vormen van colportage, marktverkenning of stimulering, die bedoeld zijn ter bevordering van het voorschrijven, het afleveren, de verkoop of het gebruik van geneesmiddelen.

Het bevat met name:

a) reclame voor geneesmiddelen, die gericht is op het grote publiek;

b) reclame voor geneesmiddelen, die gericht is op degenen die bevoegd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren;

c) bezoeken van artsenbezoekers aan personen die bevoegd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren;

d) het verstrekken van monsters van geneesmiddelen;

e) aansporing om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren door voordelen in geld of in natura toe te kennen, aan te bieden of in het vooruitzicht te stellen~~, tenzij de intrinsieke waarde van die voordelen zeer gering is~~; **[Am. 285]**

f) sponsoring van bijeenkomsten voor bevordering van de verkoop, die worden bijgewoond door personen die bevoegd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren;

g) sponsoring van wetenschappelijke congressen waaraan wordt deelgenomen door personen die bevoegd zijn geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren, met name de vergoeding van hun reis- en verblijfkosten in dit verband;

h) reclame in verband met geneesmiddelen, waarin niet naar specifieke geneesmiddelen wordt verwezen.

2. Dit hoofdstuk heeft geen betrekking op:

a) de etikettering en de bijsluiter, die onder de bepalingen van hoofdstuk VI vallen;

b) brieven, eventueel vergezeld van documentatie waarmee geen verkoopbevorderende doeleinden wordt nagestreefd, die nodig zijn om een specifieke vraag over een bepaald geneesmiddel te beantwoorden;

c) concrete informatie en de bijbehorende documentatie, bijvoorbeeld over wijziging van de verpakking, waarschuwingen voor ongewenste bijwerkingen in het kader van de geneesmiddelenbewaking, en over verkoopcatalogi en prijslijsten, voor zover daarin geen productclaims staan;

d) informatie betreffende gezondheid of ziekten bij de mens, mits daarin niet wordt verwezen naar geneesmiddelen, zelfs niet als dit onrechtstreeks gebeurt.

Artikel 176

Algemene bepalingen inzake reclame voor geneesmiddelen

1. De lidstaten verbieden reclame voor een geneesmiddel waarvoor geen vergunning voor het in de handel brengen is verleend.

2. Alle aspecten van de reclame voor een geneesmiddel moeten in overeenstemming zijn met de gegevens die in de samenvatting van de productkenmerken worden verstrekt.

3. Reclame voor een geneesmiddel:

a) moet het rationele gebruik van een geneesmiddel bevorderen door het objectief voor te stellen zonder de eigenschappen ervan te overdrijven;

b) moet nauwkeurig en controleerbaar zijn en mag nooit misleidend zijn.

b bis) zet niet aan tot een overmatig gebruik of misbruik van een geneesmiddel. **[Am. 286]**

4. Elke vorm van reclame die erop is gericht om een ander geneesmiddel in een kwaad daglicht te plaatsen, wordt verboden. Reclame waarin wordt gesuggereerd dat een geneesmiddel veiliger of werkzamer is dan een ander geneesmiddel, wordt ook verboden, tenzij dit door de samenvatting van de productkenmerken ***voor de relevante indicaties en patiëntenpopulatie*** wordt aangetoond en onderbouwd. **[Am. 287]**

Artikel 177

Beperkingen inzake reclame voor geneesmiddelen

1. De lidstaten verbieden publieksreclame voor geneesmiddelen die:

a) overeenkomstig hoofdstuk IV uitsluitend op medisch recept mogen worden geleverd;

b) substanties bevatten die in de zin van internationale verdragen als psychotrope stof of verdovend middel zijn geclassificeerd.

b bis) antibiotica of antimicrobiële stoffen met een in artikel 51, lid 1, punt a, bedoeld vastgesteld risico op resistentie tegen antimicrobiële stoffen zijn. **[Am. 288]**

2. Er mag publieksreclame worden gemaakt voor geneesmiddelen die qua samenstelling en doel zijn bestemd en ontwikkeld om zo nodig met het advies van de apotheker maar zonder diagnose, recept of controle van een ~~arts~~***gezondheidswerker*** te worden gebruikt. **[Am. 289]**

3. De lidstaten kunnen verbieden dat op hun grondgebied publieksreclame wordt gemaakt voor geneesmiddelen die voor vergoeding in aanmerking komen.

4. Het in lid 1 bedoelde verbod geldt niet voor ~~door het bedrijfsleven gevoerde~~ vaccinatiecampagnes die door de bevoegde autoriteiten van de lidstaten zijn goedgekeurd. **[Am. 290]**

5. Het in lid 1 bedoelde verbod geldt onverminderd artikel 21 van Richtlijn 2010/13/EU.

6. De lidstaten verbieden dat het bedrijfsleven rechtstreeks geneesmiddelen aan het publiek verstrekt voor verkoopbevorderende doeleinden.

Artikel 178

Publieksreclame

1. Onverminderd artikel 177 moet publieksreclame voor een geneesmiddel:

a) zodanig worden opgezet dat de boodschap als reclame overkomt en het product duidelijk als geneesmiddel wordt onderkend;

b) ten minste de volgende gegevens bevatten:

   i) de naam van het geneesmiddel en de algemeen gebruikelijke benaming, indien het geneesmiddel slechts één werkzame stof bevat;

   ii) de gegevens die voor een goed gebruik ***en een goede verwijdering*** van het geneesmiddel onontbeerlijk zijn; **[Am. 291]**

iii) een uitdrukkelijk en leesbaar verzoek om aandachtig de aanwijzingen op, naar gelang van het geval, de bijsluiter of de buitenverpakking te lezen***, en om een arts of apotheker te raadplegen voor aanvullende informatie***. **[Am. 292]**

2. De lidstaten kunnen bepalen dat publieksreclame voor een geneesmiddel in afwijking van lid 1 slechts de naam van het geneesmiddel of de werkzame stof ervan hoeft te bevatten, of het handelsmerk indien de reclame uitsluitend als herinnering bedoeld is.

2 bis. De Commissie stelt overeenkomstig artikel 215 gedelegeerde handelingen vast om deze richtlijn aan te vullen met specifieke eisen betreffende directe en indirecte reclame voor geneesmiddelen op sociale media en andere mediaplatforms en productplaatsing door beroemdheden en influencers. **[Am. 293]**

Artikel 179

Beperkingen inzake publieksreclame

1. Publieksreclame voor een geneesmiddel mag geen elementen bevatten:

a) waaruit zou blijken dat een medisch onderzoek of chirurgische ingreep overbodig is, in het bijzonder door een diagnose aan te bieden of een behandeling per briefwisseling aan te bevelen;

b) waardoor wordt gesuggereerd dat de werking van het geneesmiddel gegarandeerd is, niet met bijwerking gepaard gaat en beter is dan of gelijk is aan de werking van een andere behandeling of van een ander geneesmiddel;

c) waardoor wordt gesuggereerd dat de gezondheid van een persoon door gebruik van het geneesmiddel kan worden verbeterd;

d) waardoor wordt gesuggereerd dat de gezondheid van een persoon kan worden aangetast wanneer het geneesmiddel niet wordt gebruikt;

e) die uitsluitend of voornamelijk op kinderen zijn gericht;

f) waarmee wordt verwezen naar een aanbeveling door wetenschappers, gezondheidswerkers of personen die weliswaar geen wetenschappers of gezondheidswerkers zijn, maar toch door hun reputatie het gebruik van geneesmiddelen zouden kunnen stimuleren;

g) waardoor het geneesmiddel gelijk wordt gesteld met een voedingsmiddel, een cosmetisch product of andere consumptiegoederen;

h) waardoor wordt gesuggereerd dat de veiligheid of de werkzaamheid van het geneesmiddel te danken is aan het feit dat het om een natuurlijke ***of niet-chemische*** stof gaat; **[Am. 294]**

i) die door een beschrijving of een gedetailleerde uitbeelding van de anamnese tot een verkeerde zelfdiagnose kunnen leiden;

j) waarmee ten onrechte op verontrustende of misleidende wijze wordt verwezen naar genezenverklaringen;

k) waarin ten onrechte op verontrustende of misleidende wijze gebruik wordt gemaakt van uitbeeldingen van veranderingen van het menselijk lichaam ten gevolge van ziekte of letsel, of van de werking van een geneesmiddel in het menselijk lichaam of in delen daarvan.

2. Het verbod dat in lid 1, punt d), uiteen wordt gezet, geldt niet voor de in artikel 177, lid 4, bedoelde vaccinatiecampagnes.

Artikel 180

Reclame die gericht is op degenen die bevoegd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven, toe te dienen of af te leveren

1. Reclame voor een geneesmiddel die gericht is op personen die bevoegd zijn om het voor te schrijven, toe te dienen of af te leveren, moet de volgende gegevens bevatten:

a) essentiële gegevens die verenigbaar zijn met de samenvatting van de samenvatting van de productkenmerken;

b) de status van het geneesmiddel ten aanzien van receptplichtigheid en aflevering.

De lidstaten kunnen tevens eisen dat deze reclame de verkoopprijs of het indicatieve tarief van de verschillende aanbiedingen en de voorwaarden voor vergoeding door sociale-zekerheidsorganen inhoudt.

2. De lidstaten kunnen bepalen dat reclame voor een geneesmiddel die gericht is op personen die bevoegd zijn om dergelijke producten voor te schrijven, toe te dienen of af te leveren, in afwijking van lid 1 slechts de naam en, wanneer deze bestaat, de internationale generieke benaming van het geneesmiddel behoeft te bevatten, of het handelsmerk indien de reclame uitsluitend als herinnering bedoeld is.

Artikel 181

Ondersteunende documenten voor reclame die gericht is op degenen die bevoegd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven, toe te dienen of af te leveren

1. In alle documenten betreffende een geneesmiddel die in het kader van de bevordering van de verkoop van dat geneesmiddel worden verstrekt aan personen die bevoegd zijn om het voor te schrijven, toe te dienen of af te leveren, moeten ten minste de in artikel 180, lid 1, bedoelde gegevens zijn opgenomen en moet tevens worden vermeld op welke datum de documenten zijn opgesteld of voor het laatst werden herzien.

2. Alle gegevens die in de in lid 1 bedoelde documenten zijn opgenomen, moeten exact, actueel, controleerbaar en voldoende volledig zijn om de ontvanger in staat te stellen zich een eigen oordeel over de therapeutische waarde van het betrokken geneesmiddel te vormen.

3. Citaten, tabellen en andere illustraties die aan medische tijdschriften of wetenschappelijke werken zijn ontleend en die in de in lid 1 bedoelde documenten worden gebruikt, moeten getrouw en met de juiste bronvermelding worden weergegeven.

Artikel 182

Verplichtingen met betrekking tot artsenbezoekers

1. Artsenbezoekers moeten door de onderneming waar zij in dienst zijn, adequaat worden opgeleid en moeten over voldoende wetenschappelijke kennis beschikken om over de geneesmiddelen die zij aanbieden, nauwkeurige en zo volledig mogelijke inlichtingen te verstrekken. De informatie die de artsenbezoekers verstrekken, moet in overeenstemming zijn met artikel 176.

2. Bij elk bezoek moeten artsenbezoekers voor elk geneesmiddel dat zij aanbieden, de samenvatting van de productkenmerken, aangevuld, indien dit in de betrokken lidstaat wettelijk is toegestaan, met de in artikel 180, lid 1, tweede alinea, bedoelde gegevens over de prijs en de voorwaarden voor vergoeding, aan de bezochte persoon ter hand te stellen of tot diens beschikking te houden.

3. Artsenbezoekers zijn verplicht aan de in artikel 187, lid 1, bedoelde wetenschappelijke dienst alle hun door de bezochte personen meegedeelde informatie, in het bijzonder met betrekking tot bijwerkingen, te melden die op het gebruik van de geneesmiddelen waarvoor zij reclame maken, betrekking heeft.

Artikel 183

Bevordering van de verkoop van geneesmiddelen

1. In het kader van de bevordering van de verkoop van geneesmiddelen aan personen die bevoegd zijn om deze voor te schrijven of af te leveren, is het verboden hun premies of voordelen in geld of in natura toe te kennen, aan te bieden of in het vooruitzicht te stellen~~, tenzij deze een zeer geringe waarde hebben of relevant zijn voor de uitoefening van de geneeskunde of de farmacie~~. **[Am. 295]**

2. De gastvrijheid die in het kader van bijeenkomsten voor verkoopbevordering wordt geboden, moet steeds strikt beperkt blijven tot het hoofddoel van de bijeenkomst; zij mag zich niet uitstrekken tot andere personen dan degenen die bevoegd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren.

3. Het aannemen van of vragen om zaken die verboden zijn krachtens lid 1 of strijdig zijn met lid 2, is aan personen die bevoegd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren, niet toegestaan.

4. De regels die in leden 1, 2 en 3 uiteen worden gezet, doen geen afbreuk aan de bestaande maatregelen of handelspraktijken in de lidstaten inzake prijzen, marges en kortingen.

Artikel 184

Gastvrijheid bij wetenschappelijke bijeenkomsten

De bepalingen van artikel 183, lid 1, vormen geen belemmering voor de gastvrijheid die rechtstreeks of indirect wordt geboden tijdens bijeenkomsten met een uitsluitend beroepsmatig en wetenschappelijk karakter. Deze gastvrijheid moet zich steeds strikt beperken tot het wetenschappelijke hoofddoel van de bijeenkomst. De gastvrijheid mag niet worden uitgebreid tot andere personen dan degenen die bevoegd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren.

Artikel 185

Verstrekking van monsters van geneesmiddelen

1. Er mogen alleen bij uitzondering en onder de volgende voorwaarden gratis monsters van geneesmiddelen aan personen die bevoegd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven, worden verstrekt:

a) het aantal monsters voor elk geneesmiddel per jaar en per persoon die mag voorschrijven, moet beperkt zijn;

b) aan elke levering van monsters moet een schriftelijk, gedateerd en ondertekend verzoek van de personen die bevoegd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren, vooraf zijn gegaan;

c) de personen die bevoegd zijn om de monsters te leveren, moeten hiervoor een passend controlesysteem hebben en zijn ter zake verantwoording schuldig;

d) elk monster mag niet groter zijn dan de kleinste verpakking die in de handel is;

e) op elk monster moet de vermelding "gratis medisch monster — mag niet worden verkocht" of enige andere vermelding met een overeenkomstige betekenis voorkomen;

f) bij elk monster moet een exemplaar van de samenvatting van de productkenmerken zijn gevoegd;

g) er mogen geen monsters worden verstrekt van geneesmiddelen die substanties bevatten die in de zin van internationale verdragen als ***antibiotica,*** psychotrope stof of verdovend middel zijn geclassificeerd. **[Am. 296]**

2. Bij wijze van uitzondering kunnen onder de voorwaarden van lid 1 ook gratis monsters van receptvrije geneesmiddelen worden verstrekt aan personen die bevoegd om zijn deze geneesmiddelen af te leveren.

3. De lidstaten mogen de verspreiding van monsters van bepaalde geneesmiddelen verder beperken.

Artikel 186

Uitvoering van de reclamebepalingen door de lidstaten

1. De lidstaten zorgen voor passende en doeltreffende methoden om de reclame voor geneesmiddelen te monitoren. ***Ten minste in het geval van publieksreclame zijn*** deze methoden~~, die~~ gebaseerd ~~kunnen zijn~~ op een stelsel van voorafgaande controle~~;~~ ***en*** moeten ***ze*** in elk geval bepalingen omvatten op grond waarvan personen of organisaties die volgens de nationale wetgeving bij het verbieden van met dit hoofdstuk strijdige reclame een rechtmatig belang hebben, tegen dergelijke reclame in rechte kunnen optreden of deze reclame kunnen voorleggen aan de bevoegde autoriteit van de lidstaat om uitspraak te doen over een klacht dan wel een passende gerechtelijke procedure in te leiden. **[Am. 297]**

2. In het kader van de in lid 1 bedoelde bepalingen verlenen de lidstaten aan de rechterlijke instanties of bevoegde autoriteiten van de lidstaten bevoegdheden om, ingeval zij deze maatregelen, rekening houdend met alle belangen die op het spel staan en met name het algemeen belang, nodig achten:

a) te bevelen dat de misleidende reclame wordt gestaakt dan wel een gerechtelijke procedure in te leiden ter verkrijging van dat bevel, of

b) indien de misleidende reclame nog niet onder het publiek is gebracht, maar dit op het punt staat te gebeuren, de publicatie te verbieden of een gerechtelijke procedure in te leiden ter verkrijging van dat verbod.

De lidstaten verlenen de rechterlijke instanties of de bevoegde autoriteiten van de lidstaten de in de eerste alinea, punten a) en b), bedoelde bevoegdheden, zelfs zonder bewijs van daadwerkelijk verlies of schade, of van opzet of nalatigheid van de adverteerder.

3. De lidstaten bepalen dat de in lid 2 bedoelde maatregelen in het kader van een versnelde procedure kunnen worden getroffen bij wege van voorlopige voorziening of bij wege van definitieve voorziening.

Elke lidstaat moet bepalen welke van de in de eerste alinea genoemde twee mogelijkheden wordt gekozen.

4. De lidstaten kunnen aan rechterlijke instanties of bevoegde autoriteiten van de lidstaten bevoegdheden verlenen om, ter ondervanging van het voortdurende effect van misleidende reclame, waarvan de staking bij een definitieve beslissing is bevolen:

a) de volledige of gedeeltelijke bekendmaking van dat besluit te bevelen in een vorm die zij passend achten, en

b) bovendien de publicatie van een rechtzetting te bevelen.

4 bis. De lidstaten zetten een nationaal transparantieregister op, waarin waardeoverdrachten in verband met de reclameactiviteiten als bedoeld in de artikelen 175, 177, 180 en 182 tot en met 185, die gericht zijn op personen die bevoegd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven, worden bijgehouden. De Commissie publiceert op haar website een lijst met links naar alle nationale registers. **[Am. 298]**

4 ter. De in lid 4 bis van dit artikel bedoelde nationale registers bevatten ten minste de volgende informatie:

a) de naam van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen;

b) de naam van een persoon die bevoegd is om geneesmiddelen voor te schrijven;

c) het betrokken geneesmiddel;

d) de soort reclameactiviteiten, zoals bedoeld in artikel 175, lid 1, tweede alinea, punten b) tot en met g), en artikel 184;

e) de geldwaarde. **[Am. 299]**

4 quater.
Houders van een vergunning voor het in de handel brengen gebruiken het in lid 4 bis bedoelde transparantieregister om de in lid 4 ter bedoelde informatie in te dienen over alle personen met bevoegdheid om geneesmiddelen voor te schrijven in de lidstaat waar de betreffende activiteiten plaatsvinden. **[Am. 300]**

5. De leden 1 tot en met **4** ***4 quater*** sluiten vrijwillig toezicht op reclame voor geneesmiddelen door zelfreguleringsorganen ~~en het inschakelen van deze organen~~ niet uit~~, indien naast de in lid 1 bedoelde rechterlijke of administratieve procedures de mogelijkheid van behandeling door zulke organen bestaat~~. **[Am. 301]**

Artikel 187

Uitvoering van de reclamebepalingen door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

1. De houders van vergunningen voor het in de handel brengen richten binnen hun onderneming of entiteit zonder winstoogmerk een wetenschappelijke dienst op die wordt belast met de voorlichting betreffende de geneesmiddelen die zij in de handel brengen.

2. De houders van vergunningen voor het in de handel brengen:

a) houden een exemplaar van elke reclameboodschap die van de onderneming of entiteiten zonder winstoogmerk is uitgegaan met vermelding van de ontvangers, de wijze van verspreiding en de datum van eerste verspreiding, ter beschikking van de bevoegde autoriteiten van de lidstaten of de organen die met de monitoring van reclame voor geneesmiddelen zijn belast, of zenden hun dit toe;

b) zien erop toe dat de reclame die hun onderneming of entiteiten zonder winstoogmerk voor geneesmiddelen maken, in overeenstemming is met de eisen van dit hoofdstuk;

c) controleren of de artsenbezoekers die voor hun onderneming of entiteiten zonder winstoogmerk werken, voldoende zijn opgeleid en de hun krachtens artikel 182, leden 2 en 3, opgelegde verplichtingen nakomen;

d) verlenen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten of de organen die met de monitoring van reclame voor geneesmiddelen zijn belast, de informatie en bijstand die zij nodig hebben om hun verantwoordelijkheden na te komen;

d bis) rapporteren activiteiten aan nationale registers, zoals vastgesteld in artikel 186, lid 4 quater; **[Am. 302]**

e) zien erop toe dat de besluiten die worden genomen door de bevoegde autoriteiten van de lidstaten of de organen die met de monitoring van reclame voor geneesmiddelen zijn belast, onmiddellijk en volledig in acht worden genomen.

3. De lidstaten stellen geen verbod in op copromotieactiviteiten voor een geneesmiddel door de houders van vergunningen voor het in de handel brengen en een of meer door hen aangewezen ondernemingen.

Hoofdstuk XIV

Toezicht en controles

Afdeling 1

Toezicht

Artikel 188

Toezicht- en inspectiesysteem

1. De bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat zorgt, in samenwerking met het Bureau en, in voorkomend geval, met andere lidstaten, voor de naleving van de regels van deze richtlijn, met name de in de artikelen 160 en 161 bedoelde beginselen van goede productie- en goede distributiepraktijken.

Voor de toepassing van de eerste alinea beschikt de bevoegde autoriteit van de lidstaat over een toezichtsysteem dat de volgende maatregelen omvat:

a) aangekondigde en, in voorkomend geval, onaangekondigde inspecties ter plaatse;

b) inspecties op afstand, wanneer dit verantwoord is;

c) maatregelen ter controle van de naleving;

d) de doeltreffende follow-up van de in de punten a), b) en c), bedoelde maatregelen.

2. De bevoegde autoriteiten van de betrokken lidstaat en het Bureau wisselen informatie uit over de in lid 1, tweede alinea, punten a) en b), bedoelde inspecties die gepland zijn of zijn uitgevoerd, en werken samen aan de coördinatie van die inspecties.

3. De bevoegde autoriteit van de lidstaat ziet erop toe dat de officiële vertegenwoordigers van de bevoegde autoriteit van de lidstaat de in lid 1, tweede alinea, bedoelde maatregelen op de volgende wijze uitvoeren:

a) met een gepaste, op risico's gebaseerde frequentie in de bedrijfsruimten of betreffende de activiteiten van fabrikanten van geneesmiddelen, die in de Unie of in derde landen zijn gevestigd, met inbegrip van, naar gelang het geval, centrale of gedecentraliseerde locatie(s), en in de bedrijfsruimten of betreffende de activiteiten van groothandelaren van geneesmiddelen die in de Unie zijn gevestigd;

b) met een gepaste, op risico gebaseerde frequentie in de bedrijfsruimten of betreffende de activiteiten van de fabrikanten van werkzame stoffen, die in de Unie of in derde landen zijn gevestigd, en in de bedrijfsruimten of betreffende de activiteiten van importeurs of distributeurs van werkzame stoffen, die in de Unie zijn gevestigd.

4. Om op basis van het in lid 3, punt b), bedoelde risico de gepaste frequentie te bepalen, kan de bevoegde autoriteit van de lidstaat:

a) zich baseren op inspectieverslagen van betrouwbare regelgevende autoriteiten van buiten de Unie;

b) rekening houden met de vraag of de fabrikant van werkzame stoffen is gevestigd in een derde land dat is opgenomen in de in artikel 159, lid 2, bedoelde lijst.

5. Wanneer de bevoegde autoriteit van de lidstaat dit nodig acht, met name wanneer er redenen zijn om aan te nemen dat de regels van deze richtlijn, met inbegrip van de in de artikelen 160 en 161 bedoelde beginselen van goede productie- en goede distributiepraktijken, niet worden nageleefd, ***of op basis van een risicobeoordeling,*** kan zij de in lid 1, tweede alinea, bedoelde maatregelen laten uitvoeren in de bedrijfsruimten of betreffende de activiteiten van: **[Am. 303]**

a) fabrikanten of importeurs van geneesmiddelen die een vergunning voor de vervaardiging en invoer aanvragen of groothandelaren die een groothandelsvergunning aanvragen;

b) fabrikanten van werkzame stoffen die een aanvraag indienen voor een registratie, of productielocaties waarvoor een aanvraag wordt ingediend voor een registratie als gedecentraliseerde locatie;

c) houders van een vergunning voor het in de handel brengen;

d) distributeurs van geneesmiddelen of ***fabrikanten of distributeurs van*** werkzame stoffen, die in derde landen zijn gevestigd; **[Am. 304]**

e) fabrikanten van hulpstoffen, functionele hulpstoffen, grondstoffen of tussenproducten die op haar grondgebied of in een derde land zijn gevestigd;

f) importeurs van hulpstoffen, functionele hulpstoffen, grondstoffen of tussenproducten die op haar grondgebied zijn gevestigd;

g) personen die bemiddelen in geneesmiddelen, die op haar grondgebied zijn gevestigd.

5 bis. Het Bureau stelt richtsnoeren op voor het gebruik van de databank van de Unie. **[Am. 305]**

6. De in lid 1, tweede alinea, bedoelde maatregelen kunnen op verzoek van een bevoegde autoriteit van een lidstaat, de Commissie of het Bureau ook worden uitgevoerd in de Unie of in derde landen, of, in voorkomend geval, door een officieel laboratorium voor geneesmiddelencontrole of een door die lidstaat daartoe aangewezen laboratorium te verzoeken om tests op monsters uit te voeren.

7. Elke lidstaat zorgt ervoor dat officiële vertegenwoordigers van zijn bevoegde autoriteiten bevoegd en verplicht zijn om een of meer van de volgende activiteiten te verrichten:

a) inspecties verrichten in inrichtingen voor de vervaardiging of inrichtingen voor de handel van fabrikanten van geneesmiddelen, werkzame stoffen of van hulpstoffen alsook in laboratoria die door de houder van de vergunning voor de vervaardiging met de uitvoering van controles krachtens artikel 8 zijn belast;

b) tijdens een inspectie monsters nemen of om monsters verzoeken in het kader van de in lid 1, tweede alinea, bedoelde maatregelen, met inbegrip van eventueel vereist essentieel testmateriaal of reagens met het oog op de uitvoering van onafhankelijke tests door een officieel laboratorium voor geneesmiddelencontrole of door een daartoe door een lidstaat aangewezen laboratorium;

c) inspecties te verrichten van de bedrijfsruimten, dossiers, documenten en basisdossiers geneesmiddelenbewaking van de houder van een vergunning voor het in de handel brengen of van elke onderneming die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen is belast met de in hoofdstuk IX beschreven activiteiten.

8. De in lid 1, tweede alinea, punten a) en b), bedoelde inspecties worden overeenkomstig de in artikel 190 bedoelde beginselen uitgevoerd.

9. Na elke overeenkomstig de leden 3 en 5 uitgevoerde inspectie brengt de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat verslag uit over de overeenstemming van de geïnspecteerde productieactiviteiten met de in de artikelen 160 en 161 bedoelde goede productie- en goede distributiepraktijken, naargelang het geval.

10. De bevoegde autoriteit van de lidstaat waarvan de officiële vertegenwoordigers inspecties hebben uitgevoerd overeenkomstig de leden 3 en 5, deelt haar ontwerpverslag met de geïnspecteerde entiteit.

11. Alvorens het verslag goed te keuren, stelt de bevoegde autoriteit van de lidstaat de geïnspecteerde entiteit in de gelegenheid opmerkingen te maken.

12. Onverminderd eventuele overeenkomsten tussen de Unie en een derde land kan een lidstaat, de Commissie of het Bureau een in een derde land gevestigde fabrikant van een geneesmiddel of een werkzame stof verzoeken zich aan een in dit artikel bedoelde inspectie te onderwerpen.

13. Indien uit de resultaten van een overeenkomstig de leden 3 en 5 uitgevoerde inspectie blijkt dat de geïnspecteerde entiteit de in de artikelen 160 en 161 bedoelde beginselen van goede productie- of goede distributiepraktijken naleeft, verstrekt de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat binnen negentig dagen na de afronding van die inspectie de geïnspecteerde entiteit een certificaat van naleving van goede productie- of goede distributiepraktijken.

14. Indien uit de resultaten van de overeenkomstig de leden 3, 4 en 5 uitgevoerde inspectie blijkt dat de geïnspecteerde entiteit de in de artikelen 160 en 161 bedoelde beginselen van goede productie- of goede distributiepraktijken niet naleeft, geeft de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat een verklaring van niet-naleving af.

15. De bevoegde autoriteit van de lidstaat laat de door haar afgegeven certificaten van goede productie- of goede distributiepraktijken opnemen in de relevante databank van de Unie die namens de Unie door het Bureau wordt beheerd. Overeenkomstig artikel 157 voert de bevoegde autoriteit van de lidstaten in die databank ook informatie in over de registratie van importeurs, fabrikanten en distributeurs van werkzame stoffen en van gedecentraliseerde locaties die gedecentraliseerde productieactiviteiten verrichten, met inbegrip van hun respectieve databanklink naar de vergunning voor de vervaardiging van de centrale locatie.

16. Indien het resultaat van de overeenkomstig lid 5 uitgevoerde inspectie inhoudt dat de geïnspecteerde entiteit niet voldoet aan de wettelijke eisen of de beginselen van goede productie- of goede distributiepraktijken als bedoeld in de artikelen 160 en 161, wordt de informatie in de in lid 15 bedoelde databank van de Unie ingevoerd.

17. Indien het resultaat van de overeenkomstig lid 7, punt c), uitgevoerde activiteit inhoudt dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen zich niet aan het geneesmiddelenbewakingssysteem, zoals beschreven in het basisdossier geneesmiddelenbewaking, en aan hoofdstuk IX houdt, wijst de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen op de tekortkomingen en stelt zij de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in de gelegenheid opmerkingen te maken.

De betrokken lidstaat stelt de andere lidstaten, het Bureau en de Commissie daarvan in kennis.

De betrokken lidstaat neemt in voorkomende gevallen de nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat aan een houder van een vergunning voor het in de handel brengen doeltreffende, evenredige en afschrikkende sancties worden opgelegd, als vastgesteld in artikel 206.

Artikel 189

Samenwerking op het gebied van inspecties

1. Op verzoek van een of meer bevoegde autoriteiten kunnen de in artikel 188, leden 3 en 5, bedoelde inspecties worden uitgevoerd door officiële vertegenwoordigers van meer dan één lidstaat, samen met de inspecteurs van het Bureau overeenkomstig artikel 52, lid 2, punt a), van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] ("de gezamenlijke inspectie").

De bevoegde autoriteit van de lidstaat die een verzoek voor een gezamenlijke inspectie ontvangt, stelt alles wat redelijkerwijs mogelijk is, in het werk om op dat verzoek in te gaan, en coördineert en ondersteunt die gezamenlijke inspectie wanneer:

a) is aangetoond of wanneer er redelijke gronden zijn om aan te nemen dat de activiteiten die worden uitgevoerd op het grondgebied van de lidstaat die het verzoek ontvangt, een risico vormen voor de veiligheid en kwaliteit in de lidstaat van de bevoegde autoriteit die het verzoek voor een gezamenlijke inspectie doet;

b) de bevoegde autoriteiten van de lidstaat die het verzoek voor de gezamenlijke inspectie doen, hebben behoefte aan gespecialiseerde technische deskundigheid die beschikbaar is in de lidstaat die het verzoek om gezamenlijke inspectie ontvangt;

c) de bevoegde autoriteit van de lidstaat die het verzoek ontvangt, stemt ermee in dat er andere redelijke gronden zijn, zoals opleidingen van inspecteurs of uitwisseling van goede praktijken, voor het uitvoeren van een gezamenlijke inspectie.

2. De bevoegde autoriteiten die aan een gezamenlijke inspectie deelnemen, sluiten voorafgaand aan de inspectie een overeenkomst waarin in elk geval het navolgende wordt geregeld:

a) de reikwijdte en het doel van de gezamenlijke inspectie;

b) de rollen van de deelnemende inspecteurs gedurende en na afloop van de inspectie, waarbij ook een autoriteit wordt aangewezen die de leiding over de inspectie heeft;

c) de bevoegdheden en verantwoordelijkheden van elk van de bevoegde autoriteiten.

3. De bevoegde autoriteiten die aan de gezamenlijke inspectie deelnemen, verbinden zich ertoe de resultaten van de inspectie gezamenlijk te aanvaarden.

4. Wanneer de gezamenlijke inspectie in een van de lidstaten wordt uitgevoerd, zorgt de bevoegde autoriteit die de gezamenlijke inspectie leidt, ervoor dat de gezamenlijke inspectie wordt uitgevoerd overeenkomstig de nationale wetgeving van de lidstaat waar de gezamenlijke inspectie plaatsvindt.

5. De lidstaten kunnen programma's voor gezamenlijke inspecties opstellen om routinematige gezamenlijke inspecties te vergemakkelijken. De lidstaten kunnen dergelijke programma's uitvoeren in het kader van een overeenkomst als bedoeld in de leden 2 en 3.

6. Een bevoegde autoriteit van een lidstaat kan een andere bevoegde autoriteit verzoeken een van haar in artikel 188, leden 3 en 5, bedoelde inspecties over te nemen.

7. De andere bevoegde autoriteit van de lidstaat deelt de verzoekende bevoegde autoriteit binnen tien dagen mee of zij het verzoek om de inspectie uit te voeren, aanvaardt. Indien zij daarmee instemt, is zij als bevoegde autoriteit verantwoordelijk voor de krachtens deze afdeling uit te voeren inspecties.

8. Voor de toepassing van lid 6 en wanneer met het verzoek wordt ingestemd, verstrekt de verzoekende bevoegde autoriteit tijdig de relevante informatie die nodig is om de inspectie uit te voeren, aan de bevoegde autoriteit van de lidstaat die het verzoek heeft aanvaard.

Artikel 190

Richtsnoeren voor inspecties

1. De Commissie kan uitvoeringshandelingen vaststellen om de beginselen vast te stellen die van toepassing zijn op:

a) het in artikel 188, lid 1, bedoelde toezichtsysteem;

b) de in artikel 189, lid 1, bedoelde gezamenlijke inspecties;

c) de uitwisseling van informatie tussen de lidstaten en het Bureau en de samenwerking van de lidstaten en het Bureau bij de coördinatie van inspecties in het toezichtsysteem; en

d) betrouwbare regelgevende autoriteiten van buiten de Unie.

De in de eerste alinea vermelde uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 214, lid 2, bedoelde procedure vastgesteld.

2. De lidstaten stellen in samenwerking met het Bureau de vorm en inhoud vast van de in artikel 142, lid 1, bedoelde vergunning voor de vervaardiging, de in artikel 163, lid 1, bedoelde groothandelsvergunning, het in artikel 188 bedoelde verslag, en de in artikel 188, lid 13, bedoelde certificaten van goede productiepraktijken en van goede distributiepraktijken.

Afdeling 2

Controles

Artikel 191

Controles van geneesmiddelen

De lidstaten treffen alle nodige maatregelen opdat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en, in voorkomend geval, de houder van de vergunning voor de vervaardiging het bewijs leveren dat de controles van het geneesmiddel of van de bestanddelen en van de tussenproducten tijdens de vervaardiging, zijn verricht overeenkomstig de methoden van bijlage I.

Artikel 192

Indiening van controleverslagen voor immunologische geneesmiddelen

Voor de toepassing van artikel 191 kunnen de lidstaten van de fabrikanten van immunologische geneesmiddelen en uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen eisen dat zij aan een bevoegde autoriteit van de lidstaten afschriften voorleggen van alle door de bevoegde persoon ondertekende controleverslagen, in overeenstemming met artikel 153.

Artikel 193

Partijcontroles van een specifiek geneesmiddel door lidstaten

1. Wanneer een lidstaat het in het belang van de volksgezondheid nodig acht, kan hij van een houder van een vergunning voor het in de handel brengen van:

a) levende vaccins,

b) immunologische geneesmiddelen die bij de eerste immunisatie van jonge kinderen of van andere risicogroepen worden gebruikt,

c) immunologische geneesmiddelen die bij immunisatieprogramma's in het kader van de volksgezondheid worden gebruikt,

d) nieuwe immunologische geneesmiddelen of geneesmiddelen die met behulp van nieuwe of gewijzigde technieken worden vervaardigd of die voor een bepaalde fabrikant nieuw zijn, gedurende een in de regel in de vergunning voor het in de handel brengen vastgelegde overgangsperiode,

verlangen dat hij of zij voor onderzoek monsters van elke partij van het product in onverpakte vorm of van het geneesmiddel aan een officieel laboratorium voor geneesmiddelencontrole of aan een daartoe door een lidstaat aangewezen laboratorium voorlegt, vóór het op de markt brengen ervan, tenzij de bevoegde autoriteit van een andere lidstaat de desbetreffende partij reeds heeft onderzocht en heeft verklaard dat deze in overeenstemming is met de goedgekeurde specificaties. In dat geval wordt de door een andere lidstaat afgegeven conformiteitsverklaring rechtstreeks erkend. De lidstaten zorgen ervoor dat dit onderzoek binnen dertig dagen na de ontvangst van de monsters is afgerond.

2. Indien in het belang van de volksgezondheid de wettelijke bepalingen van een lidstaat hierin voorzien, kunnen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten van de houder van een vergunning voor het in de handel brengen van uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen verlangen dat zij monsters van elke partij van het product in onverpakte vorm of van het geneesmiddel aan een officieel laboratorium voor geneesmiddelencontrole of aan een daartoe door een lidstaat aangewezen laboratorium voorleggen voor onderzoek, vóór het in het vrije verkeer brengen ervan, tenzij de bevoegde autoriteiten van een andere lidstaat de desbetreffende partij reeds hebben onderzocht en hebben verklaard dat deze in overeenstemming is met de goedgekeurde specificaties. ***In dat geval wordt de door een andere lidstaat afgegeven conformiteitsverklaring erkend.*** De lidstaten zorgen ervoor dat dit onderzoek binnen zestig dagen na de ontvangst van de monsters is afgerond. **[Am. 306]**

Artikel 194

Processen voor de bereiding van uit ~~menselijk bloed of menselijk plasma~~***stoffen van menselijke oorsprong*** bereide geneesmiddelen **[Am. 307]**

1. De lidstaten zorgen ervoor dat de vervaardigings- en zuiveringsprocessen die worden toegepast bij de bereiding van uit ~~menselijk bloed of menselijk plasma~~***stoffen van menselijke oorsprong*** bereide geneesmiddelen deugdelijk worden gevalideerd, dat de door hen geproduceerde partijen voortdurend aan elkaar gelijkwaardig zijn en dat ~~de afwezigheid van specifieke virale besmettingen is gewaarborgd~~***er geen sprake is van relevante risico's voor de menselijke gezondheid, waaronder besmettingsgevaar***, voor zover dit op grond van de stand van de techniek mogelijk is. **[Am. 308]**

2. Fabrikanten moeten daartoe de bevoegde autoriteiten van de lidstaten meedelen welke methoden zij hanteren om de ~~overdracht te elimineren of te beperken van ziekteverwekkende virussen die door uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen kunnen worden overgebracht~~***kwaliteit en de veiligheid van de stoffen van menselijke oorsprong te waarborgen, zoals beschreven in Verordening (EU) nr. 2024/1938***. De bevoegde autoriteiten van de lidstaten kunnen of tijdens het onderzoek van de aanvraag overeenkomstig artikel 29 of nadat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, monsters van het onverpakte product of van het geneesmiddel laten onderzoeken door een laboratorium van de Staat of door een daartoe aangewezen laboratorium. **[Am. 309]**

Hoofdstuk XV

Beperkingen van vergunningen voor het in de handel brengen

Artikel 195

Schorsing, intrekking of wijziging van de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen

1. De vergunning voor het in de handel brengen wordt door de bevoegde autoriteiten van de lidstaten of, in het geval van een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen, door de Commissie, geschorst, ingetrokken of gewijzigd wanneer wordt geoordeeld dat het geneesmiddel schadelijk is, het geen therapeutische werking heeft of dat de baten-risicobalans ongunstig is, dan wel dat het geneesmiddel niet de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit die is opgegeven. Er wordt geoordeeld dat het geneesmiddel geen therapeutische werking heeft, wanneer wordt geconcludeerd dat gebruik ervan niet leidt tot therapeutische resultaten.

2. De bevoegde autoriteiten van de lidstaten of, in het geval van een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen, de Commissie kunnen een vergunning voor het in de handel brengen schorsen, intrekken of wijzigen indien er een ernstig risico voor het milieu of de volksgezondheid is vastgesteld, dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen onvoldoende heeft aangepakt***, en indien deze risico's niet kunnen worden beperkt door de verlening van de voorwaarden in artikel 44, lid 1, eerste alinea, punt h), of artikel 87, lid 1, eerste alinea, punt c), na een besluit tot schorsing of wijziging. Bij een dergelijk besluit wordt rekening gehouden met de klinische voordelen van het geneesmiddel en de behoeften van patiënten, met inbegrip van beschikbare alternatieve behandelingen.*** **[Am. 310]**

3. Een vergunning voor het in de handel brengen kan eveneens worden geschorst, ingetrokken of gewijzigd wanneer blijkt dat de krachtens de artikelen 6 en 9 tot en met 14, of de bijlagen I tot en met V ter ondersteuning van de aanvraag ingediende gegevens onjuist zijn of niet zijn gewijzigd in overeenstemming met artikel 90, of wanneer niet aan de in de artikelen 44, 45 en 87 bedoelde voorwaarden is voldaan of wanneer de in artikel 191 bedoelde controles niet hebben plaatsgevonden.

4. Lid 2 is ook van toepassing, als bij de vervaardiging van het geneesmiddel de krachtens bijlage I verstrekte gegevens niet worden gevolgd of bij de controles de krachtens bijlage I beschreven controlemethoden niet worden gevolgd.

5. De bevoegde autoriteiten van de lidstaten of, in het geval van een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen, de Commissie schorsen de vergunning voor de vervaardiging voor een categorie preparaten of voor alle preparaten of trekken deze in wanneer niet meer wordt voldaan aan één van de in artikel 143 gestelde eisen.

Artikel 196

Verbod op de levering of het uit de handel nemen van een geneesmiddel

1. Onverminderd de maatregelen bedoeld in artikel 195, treffen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten en, in het geval van een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen, de Commissie de nodige maatregelen om te bewerkstelligen dat de levering van het geneesmiddel verboden wordt en het geneesmiddel uit de handel wordt genomen indien wordt geoordeeld dat:

a) het geneesmiddel schadelijk is;

b) het geneesmiddel geen therapeutische werking heeft;

c) de baten-risicobalans ongunstig is;

d) het geneesmiddel niet de opgegeven kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit;

e) de controles op het geneesmiddel of op de bestanddelen en op de tussenproducten tijdens de vervaardiging, niet zijn verricht, of wanneer een andere eis of verplichting met betrekking tot het verlenen van de vergunning voor de vervaardiging niet in acht is genomen, of

f) er een ernstig risico voor het milieu of voor de volksgezondheid via het milieu is vastgesteld en onvoldoende is aangepakt door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ***door de verlening van de voorwaarden in artikel 44, lid 1, eerste alinea, punt h), of artikel 87, lid 1, eerste alinea, punt c); bij een dergelijk besluit wordt rekening gehouden met de klinische voordelen van het geneesmiddel en de behoeften van patiënten, met inbegrip van beschikbare alternatieve behandelingen***. **[Am. 311]**

2. De bevoegde autoriteit van de lidstaat of, in het geval van een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen, de Commissie kan het afleveringsverbod en de verplichting tot het uit de handel nemen beperken tot de partijen die worden betwist.

3. De bevoegde autoriteit van de lidstaat of, in het geval van een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen, de Commissie kan voor een geneesmiddel waarvan de levering is verboden of dat uit de handel is genomen overeenkomstig de leden 1 en 2, in uitzonderlijke omstandigheden gedurende een overgangsperiode toestaan dat het geneesmiddel wordt geleverd aan patiënten die er reeds mee worden behandeld.

Artikel 197

Vermoedelijk vervalste geneesmiddelen en geneesmiddelen met vermoedelijke kwaliteitsgebreken

1. De lidstaten beschikken over een systeem om te voorkomen dat vermoedelijk gevaarlijke geneesmiddelen terechtkomen bij de patiënt.

2. Het in lid 1 bedoelde systeem heeft betrekking op de ontvangst en verwerking van meldingen van vermoedelijk vervalste geneesmiddelen, alsook van geneesmiddelen met vermoedelijke kwaliteitsgebreken. Dit systeem heeft ook betrekking op de terugroeping van geneesmiddelen door houders van vergunningen voor het in de handel brengen of het uit de handel nemen van geneesmiddelen op bevel van de bevoegde autoriteiten van de lidstaten of, in het geval van een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen, de Commissie van alle relevante spelers in de distributieketen, zowel tijdens als buiten de normale werkuren. Het systeem maakt ook, indien nodig met de hulp van gezondheidswerkers, de terugroeping mogelijk van geneesmiddelen van patiënten die dergelijke geneesmiddelen hebben ontvangen.

3. Als wordt vermoed dat het geneesmiddel in kwestie een ernstig risico voor de volksgezondheid vormt, zendt de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar dat middel het eerst is geïdentificeerd, onverwijld een dringende waarschuwing naar alle lidstaten en naar alle spelers in de distributieketen in de lidstaat in kwestie. Als ervan uit wordt gegaan dat de geneesmiddelen in kwestie terecht zijn gekomen bij patiënten, worden binnen 24 uur dringende openbare mededelingen gedaan om de geneesmiddelen van de patiënten terug te roepen. Deze mededelingen moeten voldoende informatie bevatten over het vermoedelijke kwaliteitsgebrek of de vermoedelijke vervalsing en de hieruit voortvloeiende risico's.

Artikel 198

Schorsing of intrekking van een vergunning voor de vervaardiging

Behoudens de in artikel 196 genoemde maatregelen kan de bevoegde autoriteit van de lidstaat bij niet-naleving van de artikelen 144, 147, 153 en 191 de vervaardiging van of de invoer van geneesmiddelen uit derde landen voor een categorie preparaten of voor alle preparaten tijdelijk doen beëindigen of de vergunning voor de vervaardiging schorsen of intrekken.

Artikel 199

Weigering, schorsing of intrekking binnen de grenzen van de richtlijn

1. De vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel kan alleen worden geweigerd, geschorst of ingetrokken om de in deze richtlijn vermelde redenen.

2. Besluiten tot tijdelijke stopzetting van de vervaardiging of van de invoer van geneesmiddelen uit derde landen, tot het verbieden van de aflevering of tot het uit de handel nemen van een geneesmiddel mogen alleen worden genomen op de in artikel 195, lid 5, en artikel 196 genoemde gronden.

Hoofdstuk XVI

Algemene bepalingen

Artikel 200

Bevoegde autoriteiten van de lidstaten

1. De lidstaten wijzen de autoriteiten aan die bevoegd zijn voor de uitvoering van de taken in het kader van deze richtlijn.

2. De lidstaten zorgen ervoor dat er passende financiële middelen beschikbaar zijn om te voorzien in het personeel en de overige middelen***, waaronder passende digitale infrastructuur,*** die de bevoegde autoriteiten nodig hebben om de bij deze richtlijn en de [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] voorgeschreven activiteiten uit te voeren. **[Am. 312]**

3. De bevoegde autoriteiten van de lidstaten werken bij de uitvoering van hun taken uit hoofde van deze richtlijn en [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] onderling en met het Bureau en de Commissie samen om een correcte toepassing en correcte handhaving te waarborgen. De bevoegde autoriteiten van de lidstaten geven elkaar alle noodzakelijke inlichtingen door.

4. De bevoegde autoriteit van de lidstaat kan persoonlijke gezondheidsgegevens uit andere bronnen dan klinische studies verwerken***, waaronder gegevens uit de praktijk,*** ter ondersteuning van haar taken op het gebied van de volksgezondheid en met name de beoordeling en monitoring van geneesmiddelen, teneinde de robuustheid van de wetenschappelijke beoordeling te verbeteren of de beweringen van de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen te controleren. **[Am. 313]**

Op de verwerking van persoonsgegevens in het kader van deze richtlijn zijn Verordening (EU) 2016/679 en Verordening (EU) 2018/1725 van toepassing, naargelang het geval.

Artikel 201

Samenwerking met andere autoriteiten

1. De lidstaten zorgen er bij de toepassing van deze richtlijn voor dat de bevoegde autoriteiten van de lidstaten, wanneer er vragen rijzen over de regelgevingsstatus van een geneesmiddel in verband met het verband ervan met stoffen van menselijke oorsprong als bedoeld in Verordening (EU) nr. [SoHO-verordening], ***het Bureau en*** de krachtens die verordening ingestelde relevante autoriteiten raadplegen. **[Am. 314]**

2. Bij de toepassing van deze richtlijn nemen de lidstaten de nodige maatregelen om samenwerking tussen de bevoegde geneesmiddelenautoriteiten en de douaneautoriteiten te waarborgen.

2 bis. Met het oog op de verbetering van de zekerheid over de regelgeving en de sectoroverschrijdende samenwerking organiseert de Commissie zo nodig gezamenlijke vergaderingen van het Bureau en relevante, uit hoofde van andere Uniewetgeving opgerichte advies- en regelgevende organen om in het kader van deze richtlijn nieuwe ontwikkelingen en vragen over de regelgevingsstatus van producten te beoordelen en overeenstemming te bereiken over gemeenschappelijke beginselen inzake de regelgevingsstatus van geneesmiddelen. De samenvattingen en conclusies van die gezamenlijke vergaderingen worden openbaar gemaakt, met inbegrip van de adviezen en conclusies van elk van de deelnemende organen. **[Am. 315]**

Artikel 202

Uitwisseling van informatie door de lidstaten over vergunningen voor de vervaardiging van of groothandel in geneesmiddelen

1. De lidstaten treffen alle nodige maatregelen om te bewerkstelligen dat de betrokken bevoegde autoriteiten van de lidstaten elkaar de nodige inlichtingen verstrekken om te waarborgen dat aan de eisen voor de verlening van de in de artikelen 142 en 163 bedoelde vergunningen, de in artikel 188, lid 13, bedoelde certificaten of de vergunning voor het in de handel brengen wordt voldaan.

2. Op een met redenen omkleed verzoek zenden de lidstaten het in artikel 188 bedoelde verslag elektronisch toe aan de bevoegde autoriteiten van een andere lidstaat of aan het Bureau.

3. De conclusies die worden getrokken overeenkomstig artikel 188, lid 13, of artikel 188, lid 14, zijn in de hele Unie geldig.

4. Wanneer een lidstaat echter in uitzonderlijke omstandigheden vanwege volksgezondheidsredenen de conclusies van de krachtens artikel 188, lid 1, uitgevoerde inspectie niet kan aanvaarden, stelt hij de Commissie en het Bureau hiervan onverwijld in kennis. Het Bureau stelt op zijn beurt de betrokken lidstaten van een en ander in kennis.

5. Wanneer de Commissie in kennis wordt gesteld van deze meningsverschillen, kan zij, na raadpleging van de betrokken lidstaten, de inspecteur die de eerste inspectie heeft verricht verzoeken om een nieuwe inspectie uit te voeren; deze inspecteur kan worden vergezeld van twee inspecteurs van lidstaten die niet bij het geschil zijn betrokken.

Artikel 203

Informatie over een verbod op levering of andere maatregelen met betrekking tot een vergunning voor het in de handel brengen

1. Iedere lidstaat treft de nodige maatregelen om de besluiten tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen, tot weigering of tot intrekking van een vergunning voor het in de handel brengen, tot vernietiging van het besluit tot weigering of intrekking van een vergunning voor het in de handel brengen, tot het verbieden van de aflevering en tot het uit de handel nemen van een product, alsook de redenen voor die besluiten onverwijld onder de aandacht van het Bureau te brengen.

2. Naast de kennisgeving die krachtens artikel 116 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] is gedaan, verklaart de houder van de vergunning voor het in de handel brengen onverwijld of een dergelijke gemelde maatregel op een van de in artikel 195 of artikel 196, lid 1, vermelde gronden berust.

3. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen verricht ook de kennisgeving krachtens lid 2 in gevallen waarin de maatregel in een derde land is genomen en indien deze maatregel berust op een van de in artikel 195 of artikel 196, lid 1, vermelde gronden.

4. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen stelt bovendien het Bureau ervan in kennis wanneer de in lid 2 of lid 3 bedoelde stap berust op een van de in artikel 195 of artikel 196, lid 1, bedoelde gronden.

5. Het Bureau zendt de kennisgevingen die het overeenkomstig lid 4 ontvangt, onverwijld naar alle lidstaten door.

6. De lidstaten zien erop toe dat de passende informatie over de maatregelen die worden genomen overeenkomstig de leden 1 en 2 en die een weerslag kunnen hebben op de bescherming van de volksgezondheid in derde landen, onverwijld onder de aandacht wordt gebracht van de Wereldgezondheidsorganisatie, met een aan het Bureau gerichte kopie.

7. Het Bureau maakt elk jaar een lijst openbaar van de geneesmiddelen waarvoor vergunningen voor het in de handel brengen in de Unie zijn geweigerd, ingetrokken of geschorst, waarvan de levering is verboden of die of uit de handel zijn genomen, met vermelding van de redenen van die maatregel.

Artikel 204

Kennisgeving van besluiten in verband met vergunningen voor het in de handel brengen

1. Voor elk in deze richtlijn bedoeld besluit van de bevoegde autoriteit van een lidstaat worden de gronden waarop het berust gedetailleerd beschreven.

2. De betrokkene wordt van het besluit in kennis gesteld met opgave van de volgens de geldende wetgeving openstaande middelen van beroep en van de termijn waarbinnen beroep kan worden aangetekend.

3. Besluiten om een vergunning voor het in de handel brengen te verlenen of in te trekken worden openbaar gemaakt voor het publiek.

Artikel 205

Verlening van een vergunning voor een geneesmiddel vanwege volksgezondheidsredenen

1. Bij ontstentenis van een vergunning voor het in de handel brengen of van een in behandeling zijnde aanvraag voor een geneesmiddel waarvoor in een andere lidstaat overeenkomstig hoofdstuk III een vergunning is verleend, kan een lidstaat om gegronde volksgezondheidsredenen een vergunning voor het in de handel brengen van het betrokken geneesmiddel verlenen.

2. Wanneer een lidstaat van deze mogelijkheid gebruikmaakt, neemt hij de nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat de eisen van deze richtlijn worden nageleefd, met name die van de hoofdstukken IV, VI, IX, XIII en XIV en artikel 206. De lidstaten kunnen besluiten dat artikel 74, leden 1 tot en met 3, niet van toepassing zijn op geneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend overeenkomstig lid 1.

3. Alvorens een lidstaat een dergelijke vergunning voor het in de handel brengen verleent:

a) brengt hij de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaat waar een vergunning voor het geneesmiddel is verleend, op de hoogte van het voorstel om voor het betrokken geneesmiddel krachtens dit artikel een vergunning voor het in de handel brengen te verlenen;

b) kan hij de bevoegde autoriteit in die lidstaat om een exemplaar van het beoordelingsverslag als bedoeld in artikel 43, lid 5, verzoeken en van de geldende vergunning voor het in de handel brengen van bovengenoemd geneesmiddel. Indien hierom wordt verzocht, verstrekt de bevoegde autoriteit in die lidstaat binnen dertig dagen na ontvangst van het verzoek een exemplaar van het beoordelingsverslag en van de vergunning voor het in de handel brengen van bovengenoemd geneesmiddel.

4. De Commissie legt een openbaar register aan van de geneesmiddelen waarvoor krachtens lid 1 een vergunning is verleend. De lidstaten stellen de Commissie ervan in kennis of voor een geneesmiddel krachtens lid 1 een vergunning is verleend dan wel of die vergunning is ingetrokken, met opgave van de naam of de bedrijfsnaam en het permanente adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen. De Commissie wijzigt het register van de geneesmiddelen dienovereenkomstig en maakt dit register op haar website beschikbaar.

Artikel 206

Sancties

1. De lidstaten stellen de regels vast ten aanzien van de sancties die van toepassing zijn op overtredingen van nationale bepalingen die zijn vastgesteld op grond van deze richtlijn en nemen alle nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat deze sancties worden uitgevoerd. De sancties moeten doeltreffend, evenredig en afschrikwekkend zijn. De lidstaten stellen de Commissie onverwijld van die regels en maatregelen in kennis en delen haar onverwijld alle latere wijzigingen daarvan mee.

De sancties zijn niet lichter dan die welke van toepassing zijn voor schendingen van het nationale recht met een soortgelijk karakter en een soortgelijke ernst.

1 bis. Bij het bepalen van het type en de hoogte van de sancties die in geval van overtredingen worden opgelegd, houden de bevoegde autoriteiten in de lidstaten voldoende rekening met alle relevante omstandigheden van de desbetreffende overtreding en daarnaast met het volgende:

a) de aard, de ernst en de omvang van de inbreuk;

b) het feit of de inbreuk herhaaldelijk of eenmalig heeft plaatsgevonden;

c) indien van toepassing, de opzettelijke of nalatige aard van de inbreuk;

d) maatregelen van de inbreukmakende partij om de veroorzaakte schade te beperken of te herstellen;

***e) de mate waarin er met de bevoegde autoriteiten is samengewerkt om de inbreuk te verhelpen en de mogelijke negatieve gevolgen daarvan te beperken.* [Am. 316]**

2. De in lid 1, eerste alinea, bedoelde regels hebben onder meer betrekking op:

a) de vervaardiging, distributie, bemiddeling, invoer en uitvoer van vervalste geneesmiddelen, evenals de verkoop op afstand van vervalste geneesmiddelen aan het publiek;

b) de niet-naleving van de bepalingen in deze richtlijn inzake vervaardiging, distributie, invoer en uitvoer van werkzame stoffen;

c) de niet-naleving van de bepalingen in deze richtlijn inzake het gebruik van hulpstoffen;

d) de niet-naleving van de bepalingen in deze richtlijn inzake geneesmiddelenbewaking;

e) de niet-naleving van de bepalingen in deze richtlijn inzake reclame.

***e bis) de niet-naleving van de in artikel 58 bis vastgestelde verplichtingen wordt bestraft met doeltreffende, evenredige en afschrikkende financiële sancties.* [Am. 317]**

3. Indien nodig wordt bij de sancties rekening gehouden met het risico dat de vervalsing van geneesmiddelen oplevert voor de volksgezondheid.

Artikel 207

Inzameling ***en beheer*** van ongebruikte of verlopen geneesmiddelen **[Am. 318]**

De lidstaten zien erop toe dat er adequate ~~inzamelingssystemen~~***inzamelings- en beheersystemen*** voorhanden zijn voor geneesmiddelen die niet zijn gebruikt of waarvan de houdbaarheidsdatum is verstreken ***en dat de ingezamelde geneesmiddelen naar behoren worden beheerd, waarbij lekkage in het milieu voor zover technisch mogelijk wordt vermeden***. **[Am. 319]**

1 bis. Uiterlijk op... [18 maanden vanaf de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] stellen de lidstaten nationale plannen op met onder meer maatregelen om:

a) toezicht te houden op de hoeveelheid ongebruikte en verlopen geneesmiddelen die op correcte wijze en op onjuiste wijze worden verwijderd;

b) het publiek te informeren over de milieurisico's die verbonden zijn aan een onjuiste verwijdering van geneesmiddelen, met name geneesmiddelen die in artikel 22, lid 2, bedoelde stoffen bevatten;

c) gezondheidswerkers te informeren over de milieurisico's die verbonden zijn aan de onjuiste verwijdering van ongebruikte of vervallen geneesmiddelen, met name geneesmiddelen die de in artikel 22, lid 2, bedoelde stoffen bevatten;

d) de hoeveelheid ongebruikte en verlopen geneesmiddelen die op correcte wijze worden verwijderd, te vergroten; en

e) publieke en/of private actoren aan te wijzen die verantwoordelijk zijn voor de in lid 1 bedoelde inzamelingssystemen. **[Am. 320]**

1 ter. De lidstaten dienen de nationale plannen in bij de Commissie. **[Am. 321]**

Artikel 208

Belangenverklaring

1. Teneinde onafhankelijkheid en transparantie te waarborgen, zorgen de lidstaten ervoor dat de werknemers van de bevoegde vergunningverlenende autoriteit, rapporteurs en deskundigen die het verlenen van vergunningen voor geneesmiddelen en het toezicht daarop tot taak hebben, geen ***directe of indirecte*** financiële of andere belangen in de farmaceutische industrie hebben waardoor hun onpartijdigheid ***en onafhankelijkheid*** in het gedrang ~~kan~~***kunnen*** komen. Deze personen verstrekken jaarlijks een verklaring omtrent hun financiële belangen ***en actualiseren deze jaarlijks en telkens wanneer dat nodig is***. ***De verklaring wordt op verzoek beschikbaar gesteld.*** **[Am. 322]**

2. Bovendien zien de lidstaten erop toe dat de bevoegde autoriteit haar interne reglement en dat van haar comités***, met inbegrip van haar werkgroepen en deskundigengroepen*** openbaar maakt alsook de agenda's en notulen van haar vergaderingen, samen met genomen besluiten, bijzonderheden over de stemmingen en motiveringen, inclusief minderheidsstandpunten. **[Am. 323]**

Hoofdstuk XVII

Specifieke bepalingen betreffende Cyprus, Ierland, Malta en het Verenigd Koninkrijk met betrekking tot Noord-Ierland

Artikel 209

Bepalingen die relevant zijn voor het Verenigd Koninkrijk met betrekking tot Noord-Ierland

1. In afwijking van artikel 5 kunnen de bevoegde autoriteiten van het Verenigd Koninkrijk met betrekking tot Noord-Ierland tijdelijk toestaan dat een geneesmiddel dat tot de in artikel 3, leden 1 en 2, van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] bedoelde categorieën behoort, aan patiënten in Noord-Ierland wordt geleverd, mits aan al de volgende voorwaarden is voldaan:

a) door de bevoegde autoriteit van het Verenigd Koninkrijk een vergunning voor het in de handel brengen van het betrokken geneesmiddel is verleend voor andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland, en

b) het betrokken geneesmiddel uitsluitend beschikbaar wordt gemaakt voor patiënten of eindgebruikers op het grondgebied van Noord-Ierland, en in geen enkele lidstaat beschikbaar wordt gemaakt.

De tijdelijke vergunning is ten hoogste zes maanden geldig.

Niettegenstaande de gespecificeerde geldigheidstermijn vervalt de tijdelijke vergunning indien voor het betrokken geneesmiddel een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig artikel 13 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] is verleend, of indien de vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig dat artikel is geweigerd.

2. In afwijking van artikel 56, lid 4, mogen de bevoegde autoriteiten van het Verenigd Koninkrijk met betrekking tot Noord-Ierland vergunningen voor het in de handel brengen afgeven aan:

a) aanvragers die in andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland zijn gevestigd;

b) aan houders van een vergunning voor het in de handel brengen die in andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland zijn gevestigd, overeenkomstig de wederzijdse-erkenningsprocedure of de gedecentraliseerde procedure die in hoofdstuk III, afdelingen 3 en 4, zijn vastgelegd.

De bevoegde autoriteiten van het Verenigd Koninkrijk met betrekking tot Noord-Ierland mogen vergunningen voor het in de handel brengen die reeds vóór 20 april 2022 zijn verleend aan houders van vergunningen voor het in de handel brengen die in andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland zijn gevestigd, verlengen.

3. Indien in een of meer lidstaten en in het Verenigd Koninkrijk met betrekking tot Noord-Ierland een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend, of indien in het Verenigd Koninkrijk met betrekking tot Noord-Ierland een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend voor een geneesmiddel dat reeds in een lidstaat wordt onderzocht of waarvoor reeds een vergunning is verleend, hoeft de aanvraag betreffende het Verenigd Koninkrijk met betrekking tot Noord-Ierland in afwijking van artikel 33, leden 1, 3 en 4, en artikel 35, lid 1, niet overeenkomstig hoofdstuk III, afdelingen 3 en 4, te worden ingediend, mits aan al de volgende voorwaarden is voldaan:

a) de vergunning voor het in het Verenigd Koninkrijk met betrekking tot Noord-Ierland in de handel brengen is door de voor het Verenigd Koninkrijk met betrekking tot Noord-Ierland bevoegde autoriteit overeenkomstig het Unierecht verleend, en de naleving van het Unierecht gedurende de geldigheidsduur van die vergunning voor het in de handel brengen wordt gewaarborgd, en

b) de geneesmiddelen waarvoor door de bevoegde autoriteit voor het Verenigd Koninkrijk met betrekking tot Noord-Ierland een vergunning is verleend, worden uitsluitend beschikbaar gemaakt voor patiënten of eindverbruikers op het grondgebied van Noord-Ierland, en worden in geen enkele lidstaat beschikbaar gemaakt.

4. Het is de houder van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel waarvoor reeds vóór 20 april 2022 een vergunning voor het in de handel brengen voor het Verenigd Koninkrijk met betrekking tot Noord-Ierland is verleend overeenkomstig hoofdstuk III, afdelingen 3 en 4, toegestaan die vergunning voor het in de handel brengen voor het Verenigd Koninkrijk met betrekking tot Noord-Ierland in te trekken uit de werderzijdse-erkennings-procedure of de gedecentraliseerde procedure, en overeenkomstig lid 1 een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van dat geneesmiddel bij de bevoegde autoriteiten van het Verenigd Koninkrijk met betrekking tot Noord-Ierland in te dienen.

5. Wat betreft de in artikel 8 bedoelde tests in het kader van kwaliteitscontrole die in andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland worden uitgevoerd op geneesmiddelen die zijn opgenomen in de in artikel 211, lid 9, bedoelde lijst, met uitzondering van de geneesmiddelen waarvoor de Commissie een vergunning heeft verleend, kunnen de bevoegde autoriteiten van het Verenigd Koninkrijk met betrekking tot Noord-Ierland van oordeel zijn dat er sprake is van een “gerechtvaardigd geval” in de zin van artikel 8, punt b), zonder elk geval afzonderlijk te beoordelen, mits:

a) elke partij van de betrokken geneesmiddelen wordt vrijgegeven door een bevoegde persoon op een locatie in de Unie of in Noord-Ierland, of door een bevoegde persoon op een locatie in andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland waar kwaliteitsnormen worden toepast die gelijkwaardig zijn aan die van artikel 153;

b) de door de derde partij aangewezen inrichting voor de uitvoering van de tests in het kader van kwaliteitscontrole onder toezicht staat van de bevoegde autoriteit van het Verenigd Koninkrijk, die in het kader daarvan onder meer controles ter plaatse uitvoert;

c) wanneer de vrijgave van partijen wordt uitgevoerd door een in andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland gevestigde en werkzaam zijnde bevoegde persoon, de houder van de vergunning voor de vervaardiging verklaart dat hij of zij op 20 april 2022 niet beschikt over een in de Unie gevestigde en werkzaam zijnde bevoegde persoon.

6. In afwijking van artikel 142, lid 1, staan de bevoegde autoriteiten van het Verenigd Koninkrijk met betrekking tot Noord-Ierland toe dat geneesmiddelen uit andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland worden ingevoerd door houders van een groothandelsvergunning als bedoeld in artikel 163, lid 1, die niet in het bezit zijn van een relevante vergunning voor de vervaardiging, mits aan al de volgende voorwaarden is voldaan:

a) de geneesmiddelen zijn hetzij in de Unie, overeenkomstig artikel 153, lid 3, hetzij in andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland, overeenkomstig artikel 8, punt b), onderworpen aan tests in het kader van kwaliteitscontrole;

b) de partijen geneesmiddelen zijn vrijgegeven door een bevoegde persoon in de Unie, overeenkomstig artikel 153, lid 1, of, voor geneesmiddelen waarvoor door de bevoegde autoriteiten van het Verenigd Koninkrijk met betrekking tot Noord-Ierland een vergunning is verleend, in andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland waar kwaliteitsnormen worden toegepast die gelijkwaardig zijn aan die van artikel 153, lid 1;

c) de vergunning voor het in de handel brengen van het betrokken geneesmiddel is in overeenstemming met het Unierecht afgegeven door de bevoegde autoriteit van een lidstaat, door de Commissie of, wat betreft geneesmiddelen die in Noord-Ierland in de handel zijn gebracht, door de bevoegde autoriteit van het Verenigd Koninkrijk met betrekking tot Noord-Ierland;

d) de geneesmiddelen worden uitsluitend beschikbaar gemaakt voor patiënten of eindgebruikers in de lidstaat waar zij worden ingevoerd, of, indien zij in Noord-Ierland worden ingevoerd, de geneesmiddelen worden uitsluitend beschikbaar gemaakt voor patiënten of eindverbruikers in Noord-Ierland;

e) de geneesmiddelen zijn voorzien van de in artikel 67 bedoelde veiligheidskenmerken.

7. Voor partijen geneesmiddelen die uit een lidstaat naar andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland worden uitgevoerd en vervolgens in Noord-Ierland worden ingevoerd, zijn de in artikel 153, lid 1, eerste en tweede alinea, bedoelde controles bij invoer niet vereist mits die partijen in een lidstaat aan dergelijke controles zijn onderworpen voordat zij naar andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland zijn uitgevoerd en mits zij vergezeld gaan van de in artikel 153, lid 1, derde alinea, bedoelde controleverslagen.

8. Wanneer de vergunning voor de vervaardiging door de bevoegde autoriteit van het Verenigd Koninkrijk met betrekking tot Noord-Ierland wordt verleend, mag de in artikel 151, lid 1, bedoelde bevoegde persoon gevestigd en werkzaam zijn in andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland. Dit lid is niet van toepassing als de houder van de vergunning voor de vervaardiging op 20 april 2022 reeds beschikt over een bevoegde persoon die in de Unie is gevestigd en werkzaam is.

9. Wanneer de vergunning voor het in de handel brengen door de bevoegde autoriteit van het Verenigd Koninkrijk met betrekking tot Noord-Ierland wordt verleend, mag de in artikel 99, lid 4, punt a), bedoelde bevoegde persoon in afwijking van artikel 99, lid 5, gevestigd en werkzaam zijn in andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland. Dit lid is niet van toepassing als de houder van de vergunning voor het in de handel brengen op 20 april 2022 reeds beschikt over een bevoegde persoon die in de Unie is gevestigd en werkzaam is.

10. De bevoegde autoriteiten van het Verenigd Koninkrijk met betrekking tot Noord-Ierland maken op hun website een lijst van geneesmiddelen bekend waarop zij de in dit artikel bedoelde afwijkingen hebben toegepast of voornemens zijn toe te passen en zorgen ervoor dat de lijst ten minste om de zes maanden op onafhankelijke wijze wordt geactualiseerd en beheerd.

Artikel 210

Wettelijk voorgeschreven taken die in het Verenigd Koninkrijk worden uitgevoerd

1. Wat betreft de in andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland uitgevoerde, wettelijk voorgeschreven taken als bedoeld in artikel 99, lid 4, artikel 151, lid 3, artikel 211, leden 1, 2, 5 en 6, en artikel 209, leden 6 en 7, monitort de Commissie voortdurend de ontwikkelingen in het Verenigd Koninkrijk die van invloed zouden kunnen zijn op het beschermingsniveau, waarbij zij met name rekening houdt met:

a) de regels voor het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen, de verplichtingen van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, de verlening van vergunningen voor de vervaardiging, de verplichtingen van de houder van de vergunning voor de vervaardiging, de bevoegde persoon en zijn of haar verplichtingen, de tests in het kader van kwaliteitscontrole, de vrijgave van partijen en de geneesmiddelenbewaking, zoals vastgelegd in de wetgeving van het Verenigd Koninkrijk, en

b) of de bevoegde autoriteiten van het Verenigd Koninkrijk zorgen voor de doeltreffende handhaving op hun grondgebied van de in punt a) bedoelde regels, onder meer door middel van inspecties en audits bij houders van vergunningen voor het in de handel brengen, houders van vergunningen voor de vervaardiging en groothandelaren die op hun grondgebied zijn gevestigd, en controles op de uitvoering van de in punt a) bedoelde voorgeschreven taken op de desbetreffende bedrijfslocaties.

2. Wanneer de Commissie van oordeel is dat het door het Verenigd Koninkrijk gewaarborgde niveau van bescherming van de volksgezondheid door middel van regels voor de productie, de distributie en het gebruik van geneesmiddelen en de doeltreffende handhaving van die regels niet langer in wezen gelijkwaardig is aan het niveau dat in de Unie wordt gewaarborgd, of indien de Commissie niet over genoeg informatie beschikt om zich ervan te kunnen vergewissen dat het Verenigd Koninkrijk een in wezen gelijkwaardig niveau van bescherming van de volksgezondheid waarborgt, stelt zij het Verenigd Koninkrijk schriftelijk in kennis van die bevinding en van de gedetailleerde redenen daarvoor.

Gedurende een periode van zes maanden na die op grond van de eerste alinea gemaakte schriftelijke kennisgeving treedt de Commissie in overleg met het Verenigd Koninkrijk om de situatie die aanleiding gaf tot die schriftelijke kennisgeving recht te zetten. In gerechtvaardigde gevallen kan de Commissie die termijn met drie maanden verlengen.

3. Indien de situatie die aanleiding gaf tot de schriftelijke kennisgeving overeenkomstig lid 2, eerste alinea, niet binnen de in lid 2, tweede alinea, bedoelde termijn wordt rechtgezet, is de Commissie bevoegd een gedelegeerde handeling vast te stellen tot wijziging of aanvulling van de in lid 1 bedoelde bepalingen waarvan de toepassing wordt geschorst.

4. Wanneer een gedelegeerde handeling overeenkomstig lid 3 is vastgesteld, zijn de in de inleidende zin van lid 1 bedoelde bepalingen zoals aangegeven in de gedelegeerde handeling niet langer van toepassing vanaf de eerste dag van de maand volgende op de inwerkingtreding van de gedelegeerde handeling.

5. Indien de situatie die aanleiding gaf tot de vaststelling van de gedelegeerde handeling, overeenkomstig lid 3 is rechtgezet, stelt de Commissie een gedelegeerde handeling vast waarin wordt aangegeven welke van die geschorste bepalingen opnieuw van toepassing zijn. In dat geval zijn de bepalingen zoals aangegeven in de overeenkomstig dit lid vastgestelde gedelegeerde handeling opnieuw van toepassing vanaf de eerste dag van de maand volgende op de inwerkingtreding van de in dit lid bedoelde gedelegeerde handeling.

Artikel 211

Bepalingen met betrekking tot Cyprus, Ierland en Malta, die tot en met 31 december 2024 van toepassing zijn

1. In afwijking van artikel 56, lid 4, kunnen vergunningen voor het in de handel brengen volgens de wederzijdse-erkenningsprocedure of gedecentraliseerde procedure van hoofdstuk III, afdelingen 3 en 4, worden verleend aan houders van vergunningen voor het in de handel brengen die in andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland zijn gevestigd.

Tot en met 31 december 2024 mogen de bevoegde autoriteiten van Cyprus, Ierland en Malta vergunningen voor het in de handel brengen die reeds vóór 20 april 2022 zijn verleend aan houders van vergunningen voor het in de handel brengen die in andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland zijn gevestigd, verlengen.

De overeenkomstig de eerste en de tweede alinea door de bevoegde autoriteiten van Cyprus, Ierland of Malta verleende of verlengde vergunningen voor het in de handel brengen houden uiterlijk op 31 december 2026 op geldig te zijn.

2. Wat betreft de in artikel 8 bedoelde tests in het kader van kwaliteitscontrole die in andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland worden uitgevoerd op geneesmiddelen die zijn opgenomen in de in lid 9, bedoelde lijst, met uitzondering van de geneesmiddelen waarvoor de Commissie een vergunning heeft verleend, kunnen de bevoegde autoriteiten van Cyprus, Ierland en Malta tot 31 december 2024 van oordeel zijn dat er sprake is van een "gerechtvaardigd geval" in de zin van artikel 8, punt b), zonder elk geval afzonderlijk te beoordelen, mits:

a) elke partij van de betrokken geneesmiddelen wordt vrijgegeven door een bevoegde persoon op een locatie in de Unie of in Noord-Ierland, of door een bevoegde persoon op een locatie in andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland waar kwaliteitsnormen worden toepast die gelijkwaardig zijn aan die van artikel 153, lid 1;

b) de door de derde partij aangewezen inrichting voor de uitvoering van de tests in het kader van kwaliteitscontrole onder toezicht staat van de bevoegde autoriteit van het Verenigd Koninkrijk, die in het kader daarvan onder meer controles ter plaatse uitvoert;

c) wanneer de vrijgave van partijen wordt uitgevoerd door een in andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland gevestigde en werkzaam zijnde bevoegde persoon, de houder van de vergunning voor de vervaardiging verklaart dat hij of zij op 20 april 2022 niet beschikt over een in de Unie gevestigde en werkzaam zijnde bevoegde persoon.

3. In afwijking van artikel 142, lid 1, staan de bevoegde autoriteiten van Cyprus, Ierland en Malta toe dat geneesmiddelen uit andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland worden ingevoerd door houders van een groothandelsvergunning als bedoeld in artikel 163, lid 1, die niet in het bezit zijn van een relevante vergunning voor de vervaardiging, mits aan al de volgende voorwaarden is voldaan:

a) de geneesmiddelen zijn hetzij in de Unie, overeenkomstig artikel 153, lid 3, hetzij in andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland, overeenkomstig artikel 8, punt b), onderworpen aan tests in het kader van kwaliteitscontrole;

b) de partijen geneesmiddelen zijn vrijgegeven door een bevoegde persoon in de Unie, overeenkomstig artikel 153, lid 1, of, voor geneesmiddelen waarvoor door de bevoegde autoriteiten van het Verenigd Koninkrijk met betrekking tot Noord-Ierland een vergunning is verleend, in andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland waar kwaliteitsnormen worden toegepast die gelijkwaardig zijn aan die van artikel 153, lid 1;

c) de vergunning voor het in de handel brengen van het betrokken geneesmiddel is in overeenstemming met het Unierecht afgegeven door de bevoegde autoriteit van een lidstaat, door de Commissie of, wat betreft geneesmiddelen die in Noord-Ierland in de handel zijn gebracht, door de bevoegde autoriteit van het Verenigd Koninkrijk met betrekking tot Noord-Ierland;

d) de geneesmiddelen worden uitsluitend beschikbaar gemaakt voor patiënten of eindgebruikers in de lidstaat waar zij worden ingevoerd, of, indien zij in Noord-Ierland worden ingevoerd, de geneesmiddelen worden uitsluitend beschikbaar gemaakt voor patiënten of eindverbruikers in Noord-Ierland;

e) de geneesmiddelen zijn voorzien van de in artikel 67 bedoelde veiligheidskenmerken.

Artikel 166, lid 1, punt b), is niet van toepassing op invoer die aan de in de eerste alinea vastgestelde voorwaarden voldoet.

4. Voor partijen geneesmiddelen die uit een lidstaat naar andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland worden uitgevoerd en vervolgens tot en met 31 december 2024 in Cyprus, Ierland of Malta worden ingevoerd, zijn de in artikel 153, lid 1, eerste en tweede alinea, bedoelde controles bij invoer niet vereist mits die partijen in een lidstaat aan dergelijke controles zijn onderworpen voordat zij naar andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland zijn uitgevoerd en mits zij vergezeld gaan van de in artikel 153, lid 1, derde alinea, bedoelde controleverslagen.

5. Bij ontstentenis van een vergunning voor het in de handel brengen of van een in behandeling zijnde aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen, kunnen de bevoegde autoriteiten van Cyprus en Malta in afwijking van artikel 205, lid 1, tot en met 31 december 2024 om gegronde volksgezondheidsredenen toestemming verlenen voor het in de handel brengen van een geneesmiddel waarvoor in andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland een vergunning is verleend.

De bevoegde autoriteiten van Cyprus en Malta mogen ook vergunningen voor het in de handel brengen die overeenkomstig artikel 205, lid 1, vóór 20 april 2022 zijn verleend en op grond waarvan een geneesmiddel — waarvoor in andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland een vergunning is verleend — op hun nationale markt in de handel mag worden gebracht, handhaven of, tot en met 31 december 2024, verlengen.

Overeenkomstig de eerste of tweede alinea verleende, verlengde of gehandhaafde vergunningen zijn niet meer geldig na 31 december 2026.

6. De bevoegde autoriteiten van Malta en Cyprus mogen in afwijking van artikel 56, lid 4, de in lid 5 bedoelde vergunningen voor het in de handel brengen verlenen aan houders van een vergunning voor het in de handel brengen die gevestigd zijn in andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland.

7. Wanneer de bevoegde autoriteiten van Cyprus of Malta een vergunning voor het in de handel brengen als bedoeld in lid 5 verlenen of verlengen, zien zij erop toe dat aan de eisen van deze richtlijn wordt voldaan.

8. Alvorens een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig lid 5 af te geven:

a) moeten de bevoegde autoriteiten van Cyprus of Malta de bevoegde autoriteiten in andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland in kennis stellen van hun intentie om overeenkomstig de leden 5 tot en met 8 een vergunning voor het in de handel brengen van het betrokken geneesmiddel te verlenen of verlengen;

b) kunnen de bevoegde autoriteiten van Cyprus of Malta de bevoegde autoriteit in het Verenigd Koninkrijk verzoeken de relevante informatie over de vergunning voor het in de handel brengen van het betrokken geneesmiddel te verstrekken.

9. De bevoegde autoriteiten van Cyprus, Ierland en Malta maken op hun website een lijst van geneesmiddelen bekend waarop zij de in dit artikel bedoelde afwijkingen hebben toegepast of voornemens zijn toe te passen en zorgen ervoor dat de lijst ten minste om de zes maanden op onafhankelijke wijze wordt geactualiseerd en beheerd.

Artikel 212

Afwijkingen voor geneesmiddelen die in Cyprus, Ierland, Malta of Noord-Ierland in de handel worden gebracht

De afwijkingen in artikel 211, leden 1 en 6, artikel 8, artikel 209, leden 6 en 7, artikel 153, lid 3, artikel 99, lid 4, en artikel 211, lid 5, doen geen afbreuk aan de in deze richtlijn vastgestelde verplichtingen voor de houder van de vergunning voor het in de handel brengen om de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel dat in Cyprus, Ierland, Malta of Noord-Ierland in de handel wordt gebracht, te waarborgen.

Hoofdstuk XVIII

Slotbepalingen

Artikel 213

Wijziging van de bijlagen

De Commissie is bevoegd overeenkomstig artikel 215 gedelegeerde handelingen vast te stellen tot wijziging van de bijlagen I tot en met VI teneinde deze aan te passen aan de wetenschappelijke en technische vooruitgang, en tot wijziging van artikel 22 ten aanzien van de eisen voor de milieurisicobeoordeling die in de leden 2, 3, 4 en 6 van dat artikel worden vastgesteld.

Artikel 214

Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik

1. De Commissie wordt bijgestaan door het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Dat comité is een comité in de zin van Verordening (EU) nr. 182/2011.

2. Wanneer naar dit lid wordt verwezen, is artikel 5 van Verordening (EU) nr. 182/2011 van toepassing.

3. Wanneer het advies van het comité via een schriftelijke procedure moet worden verkregen en naar dit lid wordt verwezen, wordt die procedure slechts zonder gevolg beëindigd indien daartoe door de voorzitter van het comité wordt besloten binnen de termijn voor het uitbrengen van het advies.

4. Het reglement van orde***, lijsten van de deelnemende entiteiten aan zijn vergaderingen, agenda's van zijn vergaderingen en notulen van zijn vergaderingen, samen met genomen besluiten en, voor zover van toepassing, bijzonderheden over de stemmingen en motiveringen, inclusief minderheidsstandpunten,*** van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik ~~wordt~~***worden*** openbaar gemaakt. **[Am. 324]**

5. Het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik ziet erop toe dat zijn reglement van orde wordt aangepast aan de noodzaak om geneesmiddelen snel beschikbaar te maken voor patiënten en houdt rekening met de taken waarmee het krachtens hoofdstuk III en de procedure van artikel 42 is belast.

Artikel 215

Uitoefening van de bevoegdheidsdelegaties

1. De bevoegdheid om gedelegeerde handelingen vast te stellen, wordt aan de Commissie toegekend onder de in dit artikel neergelegde voorwaarden.

2. De in artikel 4, lid 2, artikel 24, lid 5, artikel 25, lid 9, artikel 26, lid 3, artikel 28, leden 2 en 3, artikel 27, lid 3, artikel 63, lid 5, artikel 65, lid 2, artikel 67, lid 2, artikel 88, lid 1, artikel 92, lid 4, artikel 126, lid 1, artikel 150, lid 3, artikel 153, lid 4, artikel 161, artikel 210, lid 4, en artikel 213 bedoelde bevoegdheid om gedelegeerde handelingen vast te stellen, wordt aan de Commissie toegekend voor een termijn van vijf jaar met ingang van [PB: gelieve de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn in te voegen]. De Commissie stelt uiterlijk negen maanden voor het einde van de termijn van vijf jaar een verslag op over de bevoegdheidsdelegatie. De bevoegdheidsdelegatie wordt stilzwijgend met termijnen van dezelfde duur verlengd, tenzij het Europees Parlement of de Raad zich uiterlijk drie maanden voor het einde van elke termijn tegen deze verlenging verzet.

De in artikel 210, leden 3 en 5, bedoelde bevoegdheid om gedelegeerde handelingen vast te stellen, wordt aan de Commissie toegekend voor onbepaalde tijd met ingang van [Publicatiebureau: gelieve de datum in te voegen = de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn].

3. Het Europees Parlement of de Raad kan de in artikel 4, lid 2, artikel 24, lid 5, artikel 25, lid 9, artikel 26, lid 3, artikel 27, lid 3, artikel 28, leden 2 en 3, artikel 63, lid 5, artikel 65, lid 2, artikel 67, lid 2, artikel 88, lid 1, artikel 92, lid 4, artikel 126, lid 1, artikel 150, lid 3, artikel 153, lid 4, artikel 161, artikel 210, lid 4, en artikel 213 bedoelde bevoegdheidsdelegatie te allen tijde intrekken. Het besluit tot intrekking beëindigt de delegatie van de in dat besluit genoemde bevoegdheid. Het wordt van kracht op de dag na die van de bekendmaking ervan in het *Publicatieblad van de Europese Unie* of op een daarin genoemde latere datum. Het laat de geldigheid van de reeds van kracht zijnde gedelegeerde handelingen onverlet.

4. Vóór de vaststelling van een gedelegeerde handeling raadpleegt de Commissie de door elke lidstaat aangewezen deskundigen overeenkomstig de beginselen die zijn neergelegd in het Interinstitutioneel Akkoord van 13 april 2016 over beter wetgeven.

5. Zodra de Commissie een gedelegeerde handeling heeft vastgesteld, doet zij daarvan gelijktijdig kennisgeving aan het Europees Parlement en de Raad.

6. Een overeenkomstig artikel 6, lid 2, artikel 26, lid 3, artikel 24, lid 5, artikel 28, leden 2 en 3, artikel 27, lid 3, artikel 63, lid 5, artikel 65, lid 2, artikel 67, lid 2, artikel 88, lid 1, artikel 92, lid 4, artikel 126, lid 1, artikel 150, lid 3, artikel 153, lid 4, artikel 161, artikel 210, lid 4, en artikel 213 vastgestelde gedelegeerde handeling treedt alleen in werking indien het Europees Parlement noch de Raad daartegen binnen een termijn van twee maanden na de kennisgeving van de handeling aan het Europees Parlement en de Raad bezwaar heeft gemaakt, of indien zowel het Europees Parlement als de Raad voor het verstrijken van die termijn de Commissie hebben meegedeeld dat zij daartegen geen bezwaar zullen maken. Die termijn wordt op initiatief van het Europees Parlement of de Raad met twee maanden verlengd.

Artikel 216

Verslag

1. De Commissie dient uiterlijk op [PB: gelieve de datum in te voegen = 10 jaar volgend op 18 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] bij het Europees Parlement en de Raad een verslag in over de toepassing van deze richtlijn, met inbegrip van een beoordeling van de verwezenlijking van de doelstellingen ervan en de middelen die nodig zijn voor de uitvoering ervan***, inclusief met betrekking tot het herziene kader voor wettelijke gegevensbeschermingsperioden***. **[Am. 325]**

1 bis. De Commissie dient uiterlijk op [twee jaar vanaf de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] bij het Europees Parlement en de Raad een verslag in met een evaluatie van de doelmatigheid van het kader van homeopathische producten, met name wat betreft aspecten inzake de volksgezondheid en de bescherming van patiënten. Het verslag gaat indien nodig vergezeld van een wetgevingsvoorstel. **[Am. 326]**

Artikel 216 bis

Bevordering van onderzoek naar en de innovatie en productie van geneesmiddelen in de Unie

1. De Commissie stelt een strategie vast voor het stimuleren van onderzoek naar en de innovatie en productie van geneesmiddelen in de Unie, op basis van de resultaten die zijn gepubliceerd in het in lid 2 bedoelde verslag. De lidstaten worden aangespoord om aan die strategie deel te nemen.

2. Uiterlijk op... [twee jaar vanaf de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] presenteert de Commissie een effectbeoordeling met een evaluatie van mogelijke maatregelen die op het niveau van de Unie en op het niveau van de lidstaten moeten worden uitgevoerd om onderzoek naar en de innovatie en productie van kritieke geneesmiddelen in de Unie te bevorderen. In dat verslag wordt het effect geëvalueerd van maatregelen zoals:

a) financiering en push- en pull-stimulansen die gericht zijn op het bevorderen van onderzoek en innovatie in de Unie, met inbegrip van publieke en private financiering voor preklinisch en klinisch onderzoek en innovatie;

b) publiek-private partnerschappen op het gebied van onderzoek en innovatie;

c) regelgevende steun voor publieke onderzoeks- en innovatie-entiteiten;

d) stimulansen voor de productie van kritieke geneesmiddelen binnen de Unie.

Alle voorgestelde maatregelen zijn in overeenstemming met de ontwikkeling van de strategische autonomie voor de Unie met betrekking tot geneesmiddelen. **[Am. 327]**

Artikel 217

Intrekkingen

1. Richtlijn 2001/83/EG wordt ingetrokken met ingang van [PB: gelieve datum in te voegen = 18 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze verordening].

2. Richtlijn 2009/35/EG wordt ingetrokken met ingang van [PB: gelieve datum in te voegen = 18 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze verordening].

3. Verwijzingen naar de ingetrokken Richtlijnen 2001/83/EG en 2009/35/EG worden opgevat als verwijzingen naar de onderhavige richtlijn. Verwijzingen naar de ingetrokken Richtlijn 2001/83/EG worden gelezen volgens de in bijlage VIII opgenomen concordantietabel.

Artikel 218

Overgangsbepalingen

1. De procedures betreffende aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die vóór [PB: gelieve de datum in te voegen = 18 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] overeenkomstig artikel 19 van Richtlijn 2001/83/EG gevalideerd waren en die op [PB gelieve de datum in te voegen = de dag vóór 18 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] nog in behandeling waren, worden afgerond overeenkomstig artikel 29.

2. Procedures die op grond van de artikelen 29, 30, 31 en 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG vóór [PB: gelieve de datum in te voegen = 18 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] zijn ingeleid en die op [PB gelieve de datum in te voegen = de dag vóór 18 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] nog in behandeling waren, worden afgerond overeenkomstig de artikelen 32 tot en met 34 of artikel 107 duodecies, naargelang het geval, van die richtlijn, zoals van toepassing op [PB: gelieve de datum in te voegen = de dag vóór 18 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn].

3. Deze richtlijn is ook van toepassing op geneesmiddelen waarvoor vóór [PB: gelieve de datum in te voegen = 18 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] een vergunning is verleend overeenkomstig Richtlijn 2001/83/EG.

Deze richtlijn is ook van toepassing op registraties van homeopathische geneesmiddelen en traditionele kruidengeneesmiddelen die vóór [PB: gelieve de datum in te voegen = 18 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] zijn uitgevoerd overeenkomstig Richtlijn 2001/83/EG.

4. In afwijking van hoofdstuk VI mogen de geneesmiddelen die vóór [PB: gelieve de datum in te voegen = 18 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] overeenkomstig Richtlijn 2001/83/EG in de handel zijn gebracht, tot en met [PB: gelieve de datum in te voegen = 5 jaar na 18 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] verder op de markt worden aangeboden, mits zij voldoen aan de bepaling inzake etikettering en bijsluiter van titel V van Richtlijn 2001/83/EG, zoals van toepassing op [PB gelieve de datum in te voegen = de dag vóór 18 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn].

5. In afwijking van artikel 81 zijn referentiegeneesmiddelen waarvoor de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen is ingediend vóór [PB: gelieve de datum in te voegen = 18 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn], tot en met [PB: gelieve de datum in te voegen = 18 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] onderworpen aan de bepalingen inzake gegevensbescherming van artikel 10 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals van toepassing op [PB: gelieve de datum in te voegen = 18 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn].

6. In afwijking van lid 3 zijn de in artikel 57 bedoelde verslagleggingsverplichtingen niet van toepassing wat betreft geneesmiddelen waarvoor vóór [PB: gelieve de datum in te voegen = 18 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] een vergunning is verleend overeenkomstig Richtlijn 2001/83/EG.

Artikel 219

Omzetting

1. De lidstaten doen de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen in werking treden om uiterlijk op [18 maanden na de datum van inwerkingtreding van deze richtlijn] aan deze richtlijn te voldoen. Zij delen de Commissie de tekst van die bepalingen onmiddellijk mee.

2. Wanneer de lidstaten die bepalingen aannemen, wordt in die bepalingen zelf of bij de officiële bekendmaking ervan naar deze richtlijn verwezen. In de bepalingen wordt tevens vermeld dat verwijzingen in bestaande wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen naar de bij deze richtlijn ingetrokken richtlijnen, gelden als verwijzingen naar de onderhavige richtlijn. De regels voor die verwijzing en de formulering van die vermelding worden vastgesteld door de lidstaten.

3. De lidstaten delen de Commissie de tekst van de belangrijkste bepalingen van intern recht mee die zij op het onder deze richtlijn vallende gebied vaststellen.

Artikel 220

Inwerkingtreding

Deze richtlijn treedt in werking op de twintigste dag na die van de bekendmaking ervan in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

Artikel 221

Adressaten

Deze richtlijn is gericht tot de lidstaten.

Gedaan te …,

Voor het Europees Parlement	*Voor de Raad*
De voorzitter	*De voorzitter*

Bijlage I

GEGEVENS DIE IN DE AANVRAAG WORDEN VERMELD

1) Naam of bedrijfsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de aanvrager en, in voorkomend geval, van de fabrikant.

2) Naam van het geneesmiddel.

3) De kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van alle bestanddelen van het geneesmiddel, met vermelding van de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen internationale generieke benaming (INN) van het geneesmiddel, wanneer deze bestaat, of van de chemische naam.

4) Een milieurisicobeoordeling overeenkomstig de eisen van de artikelen 22 en 23.

5) Voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan, een milieurisicobeoordeling waarin mogelijke gevaren voor de menselijke gezondheid, dieren en het milieu worden vastgesteld en getypeerd. De beoordeling wordt uitgevoerd overeenkomstig de in artikel 8 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004] beschreven elementen en de eisen van bijlage II bij deze richtlijn, op basis van de beginselen van bijlage II bij Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad ([1]), rekening houdend met de specifieke kenmerken van geneesmiddelen.

6) Beschrijving van de vervaardigingswijze.

7) Therapeutische indicaties, contra-indicaties en bijwerkingen.

8) Dosering, farmaceutische vorm, toedieningswijze en toedieningsweg en vermoedelijke houdbaarheid.

9) De redenen voor voorzorgs- en veiligheidsmaatregelen die bij de bewaring van het geneesmiddel, de toediening ervan aan de patiënt en de verwijdering van afvalproducten ervan moeten worden genomen, evenals de gegevens omtrent mogelijke risico's van het geneesmiddel voor het milieu.

10) Een beschrijving van de door de fabrikant toegepaste controlemethoden.

11) Een schriftelijke bevestiging dat de fabrikant van het geneesmiddel heeft gecontroleerd of de fabrikant van de werkzame stof de beginselen inzake goede productiepraktijken heeft nageleefd door audits uit te voeren, overeenkomstig artikel 160. De schriftelijke bevestiging omvat een vermelding van de datum van de audit en een verklaring dat het resultaat van de audit bevestigt dat bij de vervaardiging de beginselen inzake goede productiepraktijken zijn nageleefd.

12) De resultaten van:

a) de farmaceutische (fysisch-chemische, biologische of microbiologische) tests;

b) niet-klinische (toxicologische en farmacologische) tests;

c) klinische proeven.

13) In voorkomend geval, bewijsmateriaal uit andere bronnen van klinische gegevens (klinische studies zonder interventie, registers).

([1]) Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad van 12 maart 2001 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van Richtlijn 90/220/EEG van de Raad (PB L 106 van 17.4.2001, blz. 1).

14) Een samenvatting van het geneesmiddelenbewakingssysteem van de aanvrager, die de volgende elementen moet omvatten:

a) een bewijs dat de aanvrager beschikt over een bevoegde persoon die verantwoordelijk is voor geneesmiddelenbewaking;

b) de lidstaten waarvan de bevoegde persoon een ingezetene is en van waaruit hij of zij zijn of haar werkzaamheden verricht;

c) de contactgegevens van de bevoegde persoon;

d) een door de aanvrager ondertekende verklaring dat hij of zij over voldoende middelen beschikt om de in hoofdstuk VI vermelde taken en verantwoordelijkheden te vervullen;

e) een verwijzing naar de locatie waar het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem voor het geneesmiddel wordt bewaard.

15) Het risicomanagementplan waarin een beschrijving van het risicomanagementsysteem wordt gegeven en dat door de aanvrager voor het betrokken geneesmiddel zal worden ingevoerd, vergezeld van een samenvatting daarvan.

16) Een verklaring dat de klinische proeven die buiten de Europese Unie zijn uitgevoerd, aan de ethische eisen van Verordening (EU) nr. 536/2014 voldoen.

17) Een samenvatting van de productkenmerken overeenkomstig artikel 62, een model van de buitenverpakking waarop de in bijlage IV bedoelde gegevens zijn vermeld en van de primaire verpakking van het geneesmiddel waarop de in artikel 66 bedoelde gegevens zijn vermeld, en de bijsluiter overeenkomstig artikel 64.

18) Een document waaruit blijkt dat de fabrikant in zijn land een vergunning is verleend om geneesmiddelen te vervaardigen.

19) Kopieën van de volgende documenten:

a) van elke in een andere lidstaat of in een derde land verkregen vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel, een samenvatting van de veiligheidsgegevens met inbegrip van de gegevens in periodieke veiligheidsverslagen, indien beschikbaar, en meldingen van vermoedelijke bijwerkingen, evenals een lijst van de lidstaten waar een overeenkomstig deze richtlijn ingediende aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in behandeling is;

b) de samenvatting van de productkenmerken die overeenkomstig artikel 62 door de aanvrager is voorgelegd, respectievelijk overeenkomstig artikel 43 door de bevoegde autoriteiten van de lidstaat is goedgekeurd en van de bijsluiter die overeenkomstig artikel 64 is voorgelegd of door de bevoegde autoriteiten van de lidstaat overeenkomstig artikel 76 is goedgekeurd;

c) bijzonderheden omtrent elk in de Unie of in een derde land genomen besluit waarbij een vergunning voor het in de handel brengen is geweigerd en de redenen voor deze besluiten.

20) Een kopie van een aanwijzing van het geneesmiddel als weesgeneesmiddel in de zin van artikel 63 van [herziene Verordening (EG) nr. 726/2004], vergezeld van een kopie van het desbetreffende advies van het Bureau.

21) Wanneer de aanvraag betrekking heeft op een antimicrobieel geneesmiddel, moet de aanvraag ook het volgende bevatten:

a) een ~~beheerplan~~***beheer- en toegangsplan*** voor antimicrobiële stoffen waarin met name het volgende wordt beschreven: **[Am. 328]**

i) gegevens over risicobeperkende maatregelen om de ontwikkeling van resistentie tegen antimicrobiële stoffen in verband met het gebruik, het voorschrijven en het toedienen van het geneesmiddel te beperken;

ii) op welke wijze de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van plan is om de resistentie tegen het antimicrobiële geneesmiddel te monitoren en daarover verslag uit te brengen aan de bevoegde autoriteit;

ii bis) gegevens over maatregelen met het oog op een strategie om de toegang te bevorderen, met inbegrip van capaciteitsvoorstellen voor de productieketen; **[Am. 329]**

ii ter) gegevens over maatregelen om te waarborgen dat goedkeuring voor het in de handel brengen in belangrijke gebieden tijdig wordt verkregen; en **[Am. 330]**

ii quater) gegevens over maatregelen om toezicht te houden op de doeltreffendheid van het beheer en de toegang. **[Am. 331]**

b) een beschrijving van de speciale informatie-eisen zoals geschetst in artikel 58;

c) gegevens over de verpakkingsgrootte die overeenstemt met de gebruikelijke dosering en duur van de behandeling.

22) Wanneer een aanvraag betrekking heeft op de vergunning voor het in de handel brengen van een radionuclide-generator, moet deze, naast de eisen van de artikelen 6 en 9, ook het volgende bevatten:

a) een algemene beschrijving van het systeem samen met een gedetailleerde beschrijving van de bestanddelen ervan die van invloed kunnen zijn op de samenstelling of de kwaliteit van het dochter-nuclidepreparaat, en

b) kwalitatieve en kwantitatieve gegevens van het eluaat of van het sublimaat.

23) Certificaten inzake goede productiepraktijken.

Bijlage II

ANALYTISCHE, FARMACOLOGISCH-TOXICOLOGISCHE EN KLINISCHE NORMEN EN PROTOCOLLEN VOOR DE CONTROLE VAN GENEESMIDDELEN

INHOUDSOPGAVE

Deel I: eisen voor gestandaardiseerde dossiers van vergunningen voor het in de handel brengen

1. Module 1: administratieve informatie

1.1. Inhoudsopgave

1.2. Aanvraagformulier

1.3. Samenvatting van de kenmerken van het product, etikettering en bijsluiter

1.3.1. Samenvatting van de kenmerken van het product

1.3.2. Etikettering en bijsluiter

1.3.3. Model en monsters

1.3.4. Samenvattingen van de kenmerken van het product die al in de lidstaten zijn goedgekeurd

1.4. Informatie over de deskundigen

1.5. Specifieke eisen voor andere soorten aanvragen

1.6. Milieurisicobeoordeling

2. Module 2: samenvattingen

2.1. Algemene inhoudsopgave

2.2. Inleiding

2.3. Algemene samenvatting betreffende de kwaliteit

2.4. Niet-klinisch overzicht

2.5. Klinisch overzicht

2.6. Niet-klinische samenvatting

2.7. Klinische samenvatting

3. Module 3: chemische, farmaceutische en biologische informatie over geneesmiddelen die chemische en/of biologische werkzame stoffen bevatten

3.1. Vorm en indeling

3.2. Inhoud: basisbeginselen en eisen

3.2.1. Werkzame stof(fen)

3.2.1.1. Algemene informatie en informatie over de grondstoffen en basismaterialen

3.2.1.2. Fabricageprocédé van de werkzame stof(fen)

3.2.1.3. Typering van de werkzame stoffen

3.2.1.4. Controle van de werkzame stoffen

3.2.1.5. Referentienormen of -materialen

3.2.1.6. Verpakking en sluitsysteem van de werkzame stof

3.2.1.7. Houdbaarheid van de werkzame stoffen

3.2.2. Eindproduct

3.2.2.1. Beschrijving en samenstelling van het eindproduct

3.2.2.2. Ontwikkeling van geneesmiddelen

3.2.2.3. Fabricageprocédé van het eindproduct

3.2.2.4. Controle van de hulpstoffen

3.2.2.5. Controle van het eindproduct
3.2.2.6. Referentienormen of -materialen
3.2.2.7. Verpakking en sluitsysteem van het eindproduct
3.2.2.8. Houdbaarheid van het eindproduct
4. Module 4: verslagen van niet-klinische onderzoeken
4.1. Vorm en indeling
4.2. Inhoud: basisbeginselen en eisen
4.2.1. Farmacologie
4.2.2. Farmacokinetiek
4.2.3. Toxicologie
5. Module 5: verslagen van klinische onderzoeken
5.1. Vorm en indeling
5.2. Inhoud: basisbeginselen en eisen
5.2.1. Biofarmaceutische onderzoeken
5.2.2. Farmacokinetisch relevante onderzoeken waarbij menselijk biologisch materiaal is gebruikt
5.2.3. Farmacokinetische onderzoeken bij mensen
5.2.4. Farmacodynamische onderzoeken bij mensen
5.2.5. Onderzoeken naar werkzaamheid en veiligheid
5.2.5.1. Klinische onderzoeken met controlegroep die relevant zijn voor de in de aanvraag vermelde indicatie
5.2.5.2. Klinische onderzoeken zonder controlegroep, analyses van gegevens van meer dan een onderzoek en overige klinische onderzoeken
5.2.6. Ervaringen na het in de handel brengen
5.2.7. Statussen en lijsten van individuele patiënten
Deel II: specifieke dossiers en eisen voor vergunningen voor het in de handel brengen
1. Langdurig gebruik in de medische praktijk
2. In wezen gelijkwaardige geneesmiddelen
3. Aanvullende gegevens die in bijzondere situaties vereist zijn
4. Gelijkwaardige biologische geneesmiddelen
5. Combinatiegeneesmiddelen
6. Documentatie voor aanvragen in uitzonderlijke omstandigheden
7. Gemengde aanvragen
Deel III: bijzondere geneesmiddelen
1. Biologische geneesmiddelen
1.1. Uit plasma bereide geneesmiddelen
1.2. Vaccins
2. Radiofarmaceutica en uitgangsstoffen
2.1. Radiofarmaceutica
2.2. Radiofarmaceutische uitgangsstoffen voor radioactieve labeling
3. Homeopathische geneesmiddelen
4. Kruidengeneesmiddelen
5. Weesgeneesmiddelen

Deel IV: geneesmiddelen voor geavanceerde therapie

1. Inleiding

2. Definities

2.1. Geneesmiddel voor gentherapie

2.2. Geneesmiddel voor somatische celtherapie

3. Specifieke eisen ten aanzien van module 3

3.1. Specifieke eisen voor alle geneesmiddelen voor geavanceerde therapie

3.2. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor gentherapie

3.2.1. Inleiding: eindproduct, werkzame stof en grondstoffen

3.2.1.1. Geneesmiddelen voor gentherapie die een of meer recombinante nucleïnezuursequenties of genetisch gemodificeerde micro-organismen of virussen bevatten

3.2.1.2. Geneesmiddelen voor gentherapie die genetisch gemodificeerde cellen bevatten

3.2.2. Specifieke eisen

3.3. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor somatische celtherapie en voor weefselmanipulatieproducten

3.3.1. Inleiding: eindproduct, werkzame stof en grondstoffen

3.3.2. Specifieke eisen

3.3.2.1. Grondstoffen

3.3.2.2. Vervaardigingsproces

3.3.2.3. Typering en controlestrategie

3.3.2.4. Hulpstoffen

3.3.2.5. Ontwikkelingsonderzoeken

3.3.2.6. Referentiemateriaal

3.4. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die hulpmiddelen bevatten

3.4.1. Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die hulpmiddelen bevatten, als bedoeld in artikel 7 van Verordening (EG) nr. 1394/2007

3.4.2. Gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, als gedefinieerd in artikel 2, lid 1, punt d), van Verordening (EG) nr. 1394/2007

4. Specifieke eisen ten aanzien van module 4

4.1. Specifieke eisen voor alle geneesmiddelen voor geavanceerde therapie

4.2. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor gentherapie

4.2.1. Farmacologie

4.2.2. Farmacokinetica

4.2.3. Toxicologie

4.3. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor somatische celtherapie en voor weefselmanipulatieproducten

4.3.1. Farmacologie

4.3.2. Farmacokinetica

4.3.3. Toxicologie

5. Specifieke eisen ten aanzien van module 5

5.1. Specifieke eisen voor alle geneesmiddelen voor geavanceerde therapie

5.2. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor gentherapie

5.2.1. Farmacokinetische studies bij mensen

5.2.2. Farmacodynamische studies bij mensen

5.2.3. Veiligheidsstudies

5.3. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor somatische celtherapie

5.3.1. Geneesmiddelen voor somatische celtherapie waarbij de werking is gebaseerd op de productie van een of meer gedefinieerde actieve biomoleculen

5.3.2. Biodistributie, persistentie en het aanslaan op lange termijn van de bestanddelen van het geneesmiddel voor somatische celtherapie

5.3.3. Veiligheidsstudies

5.4. Specifieke eisen voor weefselmanipulatieproducten

5.4.1. Farmacokinetische studies

5.4.2. Farmacodynamische studies

5.4.3. Veiligheidsstudies

Inleiding en algemene beginselen

1) De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 8 en artikel 10, lid 1, bij een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen worden gevoegd, worden ingediend in overeenstemming met de in deze bijlage beschreven eisen en volgen de richtsnoeren die de Commissie heeft gepubliceerd in *The rules governing medicinal products in the European Community*, deel 2B, *Notice to applicants, Medicinal products for human use, Presentation and content of the dossier, Common Technical Document (CTD)*.

2) De gegevens en documenten worden in vijf modules ingediend: module 1 bevat administratieve gegevens die specifiek zijn voor de Europese Gemeenschap, module 2 bevat kwalitatieve, niet-klinische en klinische samenvattingen, module 3 bevat chemische, farmaceutische en biologische informatie, module 4 bevat verslagen van niet-klinische onderzoeken en module 5 bevat verslagen van klinische onderzoeken. Deze indeling komt overeen met een gemeenschappelijk model voor alle ICH ([1])-regio's (Europese Gemeenschap, Verenigde Staten, Japan). De vijf modules volgen strikt de vorm, de inhoud en de nummering die uitvoerig zijn beschreven in deel 2B van de bovengenoemde *Notice to applicants*.

3) De CTD-indeling van de Europese Gemeenschap is van toepassing op alle soorten aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen, ongeacht de toe te passen procedure (gecentraliseerde procedure, procedure inzake wederzijdse erkenning of nationale procedure) en ongeacht of het een volledige of een verkorte aanvraag betreft. Deze indeling is ook van toepassing op alle soorten producten, met inbegrip van nieuwe chemische entiteiten (NCE's), radiofarmaceutica, plasmaderivaten, vaccins, kruidengeneesmiddelen enz.

4) Bij de samenstelling van het dossier voor een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen houdt de aanvrager ook rekening met de wetenschappelijke richtsnoeren ten aanzien van de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen voor menselijk gebruik die door het Comité voor farmaceutische specialiteiten zijn goedgekeurd en door het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling zijn gepubliceerd en met de overige farmaceutische richtsnoeren van de Gemeenschap die door de Commissie zijn gepubliceerd in de verschillende delen van *The rules governing medicinal products in the European Community*.

5) Op het kwalitatieve deel van het dossier (de chemische, farmaceutische en biologische informatie) zijn alle monografieën, met inbegrip van de algemene monografieën, en de algemene hoofdstukken van de Europese Farmacopee van toepassing.

6) Het fabricageprocédé moet voldoen aan de eisen van Richtlijn 91/356/EEG van de Commissie tot vastlegging van beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor toepassing bij de mens ([2]), alsook aan de beginselen en richtsnoeren voor goede manieren van produceren die de Commissie in *The rules governing medicinal products in the European Community*, deel 4, heeft gepubliceerd.

7) Alle informatie die van belang is voor de beoordeling van het betrokken geneesmiddel, wordt bij de aanvraag gevoegd, ongeacht of deze voor het geneesmiddel gunstig dan wel ongunstig is. In het bijzonder worden alle relevante bijzonderheden vermeld van alle onvolledige of gestaakte farmaco-toxicologische of klinische proeven of onderzoeken met betrekking tot het geneesmiddel en/of van volledige onderzoeken betreffende therapeutische indicaties waarop de aanvraag geen betrekking heeft.

8) Alle in de Europese Gemeenschap uitgevoerde klinische onderzoeken moeten voldoen aan de eisen van Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik ([3]). Buiten de Europese Gemeenschap uitgevoerde klinische onderzoeken in verband met geneesmiddelen die bedoeld zijn om in de Europese Gemeenschap te worden gebruikt moeten, om bij de beoordeling van een aanvraag in aanmerking te worden genomen, ten aanzien van goede klinische praktijken en ethische beginselen zijn opgezet, uitgevoerd en

([1]) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use.
([2]) PB L 193 van 17.7.1991, blz. 30.
([3]) PB L 121 van 1.5.2001, blz. 34.

beschreven op basis van beginselen die gelijkwaardig zijn aan de bepalingen van Richtlijn 2001/20/EG. Zij moeten bijvoorbeeld volgens de ethische beginselen van de Verklaring van Helsinki zijn uitgevoerd.

9) Niet-klinische (farmacologisch-toxicologische) onderzoeken moeten worden uitgevoerd overeenkomstig de bepalingen ten aanzien van goede laboratoriumpraktijken die zijn neergelegd in Richtlijn 87/18/EEG van de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de toepassing van de beginselen van goede laboratoriumpraktijken en het toezicht op de toepassing ervan voor tests op chemische stoffen ([4]) en in Richtlijn 88/320/EEG van de Raad inzake de inspectie en de verificatie van de goede laboratoriumpraktijken (GLP) ([5]).

10) De lidstaten zorgen ervoor dat alle dierproeven worden uitgevoerd in overeenstemming met Richtlijn 86/609/EEG van de Raad van 24 november 1986 inzake de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten betreffende de bescherming van dieren die voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt.

11) Om toezicht te houden op de verhouding van voordelen en risico's worden alle nieuwe, niet in de oorspronkelijke aanvraag opgenomen gegevens en alle gegevens over de geneesmiddelenbewaking aan de bevoegde autoriteit verstrekt. Nadat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, worden alle veranderingen van de gegevens in het dossier overeenkomstig de eisen van Verordening (EG) nr. 1084/2003 ([6]) van de Commissie en Verordening (EG) nr. 1085/2003 ([7]) van de Commissie of, indien relevant, overeenkomstig nationale bepalingen, alsook overeenkomstig de eisen van deel 9 van de publicatie *The rules governing medicinal products in the European Community* van de Commissie, aan de bevoegde autoriteiten meegedeeld.

Deze bijlage bestaat uit vier delen:

— Deel I beschrijft de eisen ten aanzien van de vorm van de aanvraag, de samenvatting van de kenmerken van het product, de etikettering, de bijsluiter en de indeling voor standaardaanvragen (de modulen 1 tot en met 5).

— Deel II beschrijft de uitzonderingen voor "specifieke aanvragen", d.w.z. aanvragen betreffende langdurig gebruik in de medische praktijk, in wezen gelijkwaardige geneesmiddelen, combinatiegeneesmiddelen, gelijkwaardige biologische geneesmiddelen, uitzonderlijke omstandigheden en gemengde aanvragen (gedeeltelijk bibliografisch en gedeeltelijk eigen onderzoek).

— Deel III betreft "bijzondere eisen voor aanvragen" voor biologische geneesmiddelen (plasmabasisdossier; vaccinantigeenbasisdossier), radiofarmaceutica, homeopathische geneesmiddelen, kruidengeneesmiddelen en weesgeneesmiddelen.

— Deel IV betreft "geneesmiddelen voor geavanceerde therapie" en bevat specifieke eisen voor geneesmiddelen voor gentherapie (met gebruikmaking van een menselijk autoloog of allogeen systeem, of een xenogeen systeem) en voor geneesmiddelen voor celtherapie van zowel menselijke als dierlijke oorsprong, alsook voor geneesmiddelen voor xenogene transplantatie.

DEEL I

EISEN VOOR GESTANDAARDISEERDE DOSSIERS VAN VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

1. MODULE 1: ADMINISTRATIEVE INFORMATIE

1.1. **Inhoudsopgave**

Er wordt een volledige inhoudsopgave opgenomen van de modules 1 tot en met 5 van het dossier voor een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen.

1.2. **Aanvraagformulier**

Van het geneesmiddel waarvoor de aanvraag wordt ingediend, worden de naam en de naam/namen van de werkzame stof(fen) vermeld, alsook de farmaceutische vorm, de wijze van toediening, de dosering en de uiteindelijke aanbiedingsvorm, met inbegrip van de verpakking.

([4]) PB L 15 van 17.1.1987, blz. 29.
([5]) PB L 145 van 11.6.1988, blz. 35.
([6]) Zie bladzijde 1 van dit Publicatieblad.
([7]) Zie bladzijde 1 van dit Publicatieblad.

Verder worden de naam en het adres van de aanvrager vermeld, alsook de naam en het adres van de fabrikanten en van de locaties die betrokken zijn bij de verschillende fabricagefasen (met inbegrip van de fabrikant van het eindproduct en de fabrikant(en) van de werkzame stof(fen)), alsook, in voorkomend geval, de naam en het adres van de importeur.

De aanvrager vermeldt ook het soort aanvraag en welke monsters eventueel zijn verstrekt.

Bij de administratieve gegevens voegt de aanvrager kopieën van de vergunning voor de vervaardiging, zoals gedefinieerd in artikel 40, alsmede een lijst van landen waar een vergunning is verleend, kopieën van alle samenvattingen van de kenmerken van het product overeenkomstig artikel 11, zoals die door de lidstaten zijn goedgekeurd, en een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend.

Zoals op het aanvraagformulier is aangegeven, verstrekken de aanvragers onder meer bijzonderheden over het geneesmiddel waarvoor de aanvraag wordt ingediend, over de rechtsgrond van de aanvraag, over de voorgestelde houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de fabrikant(en), over de status van weesgeneesmiddelen, over wetenschappelijk advies en over kindergeneeskundige ontwikkelingsprogramma's.

1.3. **Samenvatting van de kenmerken van het product, etikettering en bijsluiter**

1.3.1. *Samenvatting van de kenmerken van het product*

De aanvrager stelt een samenvatting van de kenmerken van het product overeenkomstig artikel 11 voor.

1.3.2. *Etikettering en bijsluiter*

De aanvrager stelt een tekst voor de etikettering van de primaire verpakking en de buitenverpakking, alsook voor de bijsluiter voor. Hierin worden alle verplichte elementen opgenomen die in titel V voor de etikettering van geneesmiddelen voor menselijk gebruik (artikel 63) en voor de bijsluiter (artikel 59) zijn vermeld.

1.3.3. *Model en monsters*

De aanvrager verstrekt monsters en/of modellen van de primaire verpakking, van de buitenverpakking, van de etikettering en van de bijsluiters voor het betrokken geneesmiddel.

1.3.4. *Samenvattingen van de kenmerken van het product die al in de lidstaten zijn goedgekeurd*

Bij de administratieve gegevens van het aanvraagformulier voegt de aanvrager in voorkomend geval kopieën van alle samenvattingen van de kenmerken van het product overeenkomstig de artikelen 11 en 21, zoals die door de lidstaten zijn goedgekeurd, en een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend.

1.4. **Informatie over de deskundigen**

Overeenkomstig artikel 12, lid 2, moeten deskundigen uitvoerige verslagen verstrekken over hun bevindingen ten aanzien van de bescheiden en gegevens die het dossier van een vergunning voor het in de handel brengen vormen, en in het bijzonder ten aanzien van de modules 3, 4 en 5 (respectievelijk chemische, farmaceutische en biologische documentatie, niet-klinische documentatie en klinische documentatie). De deskundigen stellen de cruciale punten in verband met de kwaliteit van het geneesmiddel en het onderzoek dat bij mensen en dieren is uitgevoerd aan de orde, waarbij alle voor de beoordeling relevante gegevens worden vermeld.

Aan deze eisen wordt voldaan door een algemene samenvatting betreffende de kwaliteit, een niet-klinisch overzicht (gegevens van bij dieren uitgevoerd onderzoek) en een klinisch overzicht te verstrekken, die in module 2 van het dossier van de aanvraag worden gevoegd. In module 1 wordt een door de deskundigen ondertekende verklaring opgenomen en wordt beknopte informatie gegeven over hun diploma's, opleiding en werkervaring. De deskundigen moeten beschikken over passende technische kwalificaties of beroepskwalificaties. Beroepsmatige banden tussen de deskundige en de aanvrager moeten worden vermeld.

1.5. **Specifieke eisen voor andere soorten aanvragen**

In deel II van deze bijlage zijn specifieke eisen voor andere soorten aanvragen opgenomen.

1.6. **Milieurisicobeoordeling**

Indien van toepassing, bevatten aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen een risicobeoordelingsoverzicht waarin de mogelijke risico's voor het milieu als gevolg van het gebruik en/of de verwijdering van het geneesmiddel worden beoordeeld en worden voorstellen voor passende etiketteringsbepalingen gedaan. Ook wordt aandacht besteed aan het milieurisico dat verbonden is aan het vrijkomen van geneesmiddelen die genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) bevatten of daaruit bestaan in de zin van artikel 2 van Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van Richtlijn 90/220/EEG van de Raad ([8]).

Informatie over het milieurisico wordt als aanhangsel bij module 1 gevoegd.

De informatie wordt overeenkomstig Richtlijn 2001/18/EG weergegeven, waarbij rekening wordt gehouden met door de Commissie over de uitvoering van die richtlijn gepubliceerde richtsnoeren.

De informatie bestaat uit:

— een inleiding;

— een kopie van elke schriftelijke toestemming om voor onderzoeks- en ontwikkelingsdoeleinden doelbewust ggo's in het milieu te introduceren, overeenkomstig deel B van Richtlijn 2001/18/EG;

— de uit hoofde van de bijlagen II tot en met IV bij Richtlijn 2001/18/EG vereiste informatie, met inbegrip van de detectie- en bepalingstechnieken en de unieke code van het ggo, plus alle aanvullende informatie over het ggo of het geneesmiddel die voor de beoordeling van het milieurisico van belang is;

— een milieurisicobeoordelingsrapport op grond van de in de bijlagen III en IV bij Richtlijn 2001/18/EG genoemde informatie en overeenkomstig bijlage II bij Richtlijn 2001/18/EG;

— een conclusie waarin, rekening houdend met de bovenstaande informatie en de milieurisicobeoordeling, een passende strategie voor risicobeheersing wordt voorgesteld met inbegrip van een plan voor toezicht na het in de handel brengen en bijzondere gegevens die in de samenvatting van de kenmerken van het product, de etikettering en de bijsluiter moeten worden opgenomen, voor zover relevant voor het ggo en voor het geneesmiddel;

— passende maatregelen om het publiek te informeren.

Tot slot worden een handtekening van de auteur met dagtekening, informatie over de diploma's, de opleiding en de werkervaring van de auteur en een verklaring over de band tussen de auteur en de aanvrager opgenomen.

2. MODULE 2: SAMENVATTINGEN

In deze module worden de in de modules 3, 4 en 5 van het dossier gepresenteerde chemische, farmaceutische en biologische gegevens, niet-klinische gegevens en klinische gegevens samengevat en worden de in artikel 12 van deze richtlijn beschreven verslagen en overzichten opgenomen.

Er worden cruciale punten aan de orde gesteld en geanalyseerd. Er worden feitelijke samenvattingen met tabellen gegeven. Deze verslagen bevatten verwijzingen naar de tabellen of de informatie in de uitgebreide documentatie van module 3 (chemische, farmaceutische en biologische documentatie), module 4 (niet-klinische documentatie) en module 5 (klinische documentatie).

De informatie in module 2 volgt de vorm, de inhoud en de nummering die in deel 2 van de *Notice to Applicants* zijn beschreven. De overzichten en samenvattingen moeten voldoen aan de onderstaande basisbeginselen en eisen:

2.1. **Algemene inhoudsopgave**

Module 2 bevat een inhoudsopgave van de wetenschappelijke documentatie die in de modules 2 tot en met 5 zijn opgenomen.

([8]) PB L 106 van 17.4.2001, blz. 1.

2.2. **Inleiding**

Er wordt informatie gegeven over de farmacologische klasse, de werkingswijze en het voorgestelde klinische gebruik van het geneesmiddel waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen wordt aangevraagd.

2.3. **Algemene samenvatting betreffende de kwaliteit**

In deze samenvatting wordt een overzicht gegeven van de chemische, farmaceutische en biologische informatie.

Belangrijke cruciale parameters en aangelegenheden in verband met kwalitatieve aspecten worden benadrukt en indien van de toepasselijke richtsnoeren is afgeweken, wordt dit gemotiveerd. Dit document volgt het onderzoeksterrein en de hoofdlijnen van de desbetreffende gedetailleerde gegevens van module 3.

2.4. **Niet-klinisch overzicht**

Er wordt een geïntegreerde en kritische beoordeling van de niet-klinische evaluatie van het geneesmiddel bij dieren/in vitro gegeven. Ook worden de controlestrategie en de afwijkingen van de toepasselijke richtsnoeren besproken en gemotiveerd.

Behalve bij biologische geneesmiddelen, wordt een beoordeling van de onzuiverheden en afbraakproducten met hun potentiële farmacologische en toxicologische effecten gegeven. Besproken wordt wat de gevolgen kunnen zijn van verschillen in chiraliteit, chemische vorm en onzuiverheidsprofielen tussen de bij het niet-klinische onderzoek gebruikte stof en het product dat in de handel wordt gebracht.

Bij biologische geneesmiddelen wordt beoordeeld in hoeverre het bij het niet-klinische en het klinische onderzoek gebruikte materiaal en het geneesmiddel dat in de handel wordt gebracht vergelijkbaar zijn.

Van nieuwe hulpstoffen wordt een specifieke veiligheidsbeoordeling gemaakt.

De met niet-klinisch onderzoek aangetoonde kenmerken van het geneesmiddel worden gedefinieerd en besproken wordt wat de gevolgen zijn van de bevindingen voor de veiligheid van het geneesmiddel voor het beoogde klinische gebruik bij mensen.

2.5. **Klinisch overzicht**

Het klinische overzicht geeft een kritische analyse van de klinische gegevens die in de klinische samenvatting en in module 5 zijn opgenomen. Er wordt ingegaan op de aanpak van de klinische ontwikkeling van het geneesmiddel, inclusief kritische opzet van het onderzoek, op beslissingen in verband met het onderzoek en op de onderzoeksresultaten.

Er wordt een beknopt overzicht gegeven van de klinische bevindingen, inclusief belangrijke beperkingen en een beoordeling van de voordelen en risico's op basis van de conclusies van het klinische onderzoek. Er wordt een interpretatie gegeven van de wijze waarop de bevindingen ten aanzien van de werkzaamheid en veiligheid de voorgestelde dosis- en doelgroepaanduidingen ondersteunen, alsook een beoordeling van de wijze waarop de samenvatting van de kenmerken van het product en andere methodes de voordelen optimaliseren en de risico's beheersen.

Vraagstukken in verband met de werkzaamheid of veiligheid die zich bij de ontwikkeling hebben voorgedaan en onopgeloste vraagstukken worden uiteengezet.

2.6. **Niet-klinische samenvatting**

De resultaten van de bij dieren/in vitro uitgevoerde farmacologische, farmacokinetische en toxicologische onderzoeken worden als feitelijke uitgeschreven samenvattingen en in tabelvorm in de volgende volgorde weergegeven:

— inleiding;

— farmacologische samenvatting (uitgeschreven);

— farmacologische samenvatting (tabel);

— farmacokinetische samenvatting (uitgeschreven);

— farmacokinetische samenvatting (tabel);

— toxicologische samenvatting (uitgeschreven);

— toxicologische samenvatting (tabel).

2.7. **Klinische samenvatting**

Er wordt een gedetailleerde, feitelijke samenvatting gegeven van de in module 5 opgenomen klinische informatie over het geneesmiddel. De resultaten van alle biofarmaceutische onderzoeken, van klinische farmacologische onderzoeken en van klinische onderzoeken naar de werkzaamheid en de veiligheid worden erin opgenomen. Er is een synopsis van de afzonderlijke studies vereist.

De samengevatte klinische informatie wordt in de volgende volgorde weergegeven:

— samenvatting van het biofarmaceutische onderzoek en de betrokken analysemethoden;

— samenvatting van de klinische farmacologische onderzoeken;

— samenvatting van de klinische onderzoeken naar de werkzaamheid;

— samenvatting van de klinische onderzoeken naar de veiligheid;

— synopsissen van de afzonderlijke onderzoeken.

3. MODULE 3: CHEMISCHE, FARMACEUTISCHE EN BIOLOGISCHE INFORMATIE OVER GENEESMIDDELEN DIE CHEMISCHE EN/OF BIOLOGISCHE WERKZAME STOFFEN BEVATTEN

3.1. **Vorm en indeling**

De algemene structuur van module 3 is als volgt:

— inhoudsopgave;

— gegevens:

— *werkzame stof*:

Algemene informatie:

— nomenclatuur;

— structuur;

— algemene eigenschappen;

fabricage:

— fabrikant(en);

— beschrijving van het fabricageprocedé en van de procesbewaking;

— controle van materialen;

— controle van cruciale stappen en tussenproducten;

— procesvalidatie en/of -evaluatie;

— ontwikkeling van het fabricageprocédé;

typering:

— opheldering van de structuur en van andere kenmerken;

— verontreinigingen;

controle van de werkzame stof:

— specificatie;

— analyseprocedures;

— validatie van analyseprocedures;

— analyses van fabricagepartijen;

— motivering van specificatie;

referentienormen of -materialen;

sluitsysteem van de verpakking;

houdbaarheid

— samenvatting en conclusies over de houdbaarheid

— houdbaarheidsprotocol na goedkeuring en houdbaarheidsverbintenis

— houdbaarheidsgegevens

— *eindproduct:*

beschrijving en samenstelling van het geneesmiddel;

Ontwikkeling van geneesmiddelen

— bestanddelen van het geneesmiddel:
  — werkzame stof;
  — hulpstoffen;
— geneesmiddel;
  — ontwikkeling van de formulering;
  — overmaten;
  — fysisch-chemische en biologische kenmerken;
— ontwikkeling van het fabricageprocédé;
— sluitsysteem van de verpakking;
— microbiologische eigenschappen;
— verenigbaarheid;

fabricage:

— fabrikant(en);
— formule van de fabricagepartij;
— beschrijving van het fabricageprocedé en van de procesbewaking;
— controle van cruciale stappen en tussenproducten;
— procesvalidatie en/of -evaluatie;

controle van de hulpstoffen:

— specificatie(s);
— analyseprocedures;
— validatie van analyseprocedures;
— motivering van specificaties;
— hulpstoffen van menselijke of dierlijke oorsprong;
— nieuwe hulpstoffen;

controle van eindproduct:

— specificatie(s);
— analyseprocedures;
— validatie van analyseprocedures;
— analyses van fabricagepartijen;
— typering van verontreinigingen;
— motivering van specificatie(s);

referentienormen of -materialen;

sluitsysteem van de verpakking;

houdbaarheid

— Samenvatting en conclusies over de houdbaarheid
— houdbaarheidsprotocol na goedkeuring en houdbaarheidsverbintenis
— houdbaarheidsgegevens

— *aanhangsels:*
  — faciliteiten en uitrusting (uitsluitend voor biologische geneesmiddelen);
  — veiligheidsbeoordeling voor vreemd materiaal;
  — hulpstoffen;

— *aanvullende informatie Europese Gemeenschap:*

— procesvalidatieschema voor het geneesmiddel;

— medisch instrumenten;

— geschiktheidscertificaat of -certificaten;

— geneesmiddelen die materialen van dierlijke en/of menselijke oorsprong bevatten of in het fabricageprocedé waarvan deze worden gebruikt (TSE-procedure);

— literatuurverwijzingen.

3.2. **Inhoud: basisbeginselen en eisen**

1) De te verstrekken chemische, farmaceutische en biologische gegevens bevatten voor de werkzame stof(fen) en voor het eindproduct alle relevante informatie over de ontwikkeling, het fabricageprocédé, de typering en kenmerken, de verrichtingen en eisen betreffende de kwaliteitscontrole en de houdbaarheid, en bevatten een beschrijving van de samenstelling en de aanbiedingsvorm van het eindproduct.

2) Er worden twee belangrijke informatiereeksen verstrekt, de ene betreffende de werkzame stof(fen) en de andere betreffende het eindproduct.

3) In deze module wordt bovendien uitvoerige informatie gegeven over de grondstoffen en basismaterialen die bij de verrichtingen voor de vervaardiging van de werkzame stof(fen) worden gebruikt en over de hulpstoffen die in de formulering van het eindproduct zijn opgenomen.

4) Alle procedures en methoden die worden toegepast om de werkzame stof en het eindproduct te vervaardigen en te controleren worden uitvoerig genoeg beschreven om bij op verzoek van de bevoegde autoriteit uitgevoerde controles te kunnen worden herhaald. Alle onderzoeksprocedures zijn in overeenstemming met de stand van de wetenschappelijke vooruitgang op dat moment en zijn gevalideerd. Er worden resultaten van validatieonderzoek verstrekt. Indien de onderzoeksprocedures in de Europese Farmacopee zijn opgenomen, wordt deze beschrijving vervangen door een passende gedetailleerde verwijzing naar een of meer monografieën en algemene hoofdstukken.

5) De monografieën van de Europese Farmacopee zijn toepasselijk voor alle daarin voorkomende substanties, preparaten en farmaceutische vormen. Voor de overige substanties kan elke lidstaat de naleving van zijn nationale farmacopee voorschrijven.

Indien echter een materiaal in de Europese Farmacopee of in de famacopee van een lidstaat is bereid volgens een methode die verontreinigingen kan achterlaten die in de monografie van de farmacopee niet worden gecontroleerd, moeten deze verontreinigingen en hun maximale tolerantiewaarden worden vermeld en moet een geschikte testprocedure worden beschreven. In gevallen waarin een specificatie in een monografie van de Europese Farmacopee of in de nationale farmacopee van een lidstaat ontoereikend zou kunnen zijn om de kwaliteit van de stof te garanderen, kunnen de bevoegde autoriteiten adequatere specificaties van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verlangen. De bevoegde autoriteiten brengen de voor de farmacopee in kwestie verantwoordelijke autoriteiten op de hoogte. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekt de autoriteiten van die farmacopee de bijzonderheden van de aangewezen ontoereikendheid alsmede de aangebrachte aanvullende specificaties.

Indien de analyseprocedures in de Europese Farmacopee zijn opgenomen, wordt deze beschrijving in elke relevante rubriek vervangen door een passende gedetailleerde verwijzing naar een of meer monografieën en algemene hoofdstukken.

6) Indien grondstoffen en basismaterialen, een of meer werkzame stoffen of een of meer hulpstoffen noch in de Europese Farmacopee noch in de farmacopee van een lidstaat worden beschreven, kan worden aanvaard dat de monografie van een farmacopee van een derde land wordt gevolgd. In dat geval legt de aanvrager een kopie van de monografie over, vergezeld van de validatie van de analyseprocedures in de monografie en, indien van toepassing, van een vertaling.

7) Indien over de werkzame stof en/of een basismateriaal en grondstof of een of meer hulpstoffen een monografie van de Europese Farmacopee is opgesteld, kan de aanvrager een geschiktheidscertificaat aanvragen dat, indien het door het Europees Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit wordt verleend, in de desbetreffende rubriek van deze module wordt opgenomen. Die goedkeuringscertificaten inzake de monografie van de Europese Farmacopee worden geacht de relevante gegevens van de in deze module beschreven corresponderende rubrieken te vervangen. De fabrikant geeft de aanvrager schriftelijk de verzekering dat het fabricageprocedé niet is gewijzigd sinds het verlenen van het goedkeuringscertificaat door het Europees Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit.

8) Voor een duidelijk omschreven werkzame stof kan de fabrikant van de werkzame stof of de aanvrager ervoor zorgen dat de fabrikant van de werkzame stof:

i) een gedetailleerde beschrijving van het fabricageprocedé,

ii) de kwaliteitscontrole tijdens de fabricage, en

iii) de procesvalidatie

als basisdossier werkzame stof rechtstreeks, in een afzonderlijk document aan de bevoegde autoriteiten zendt.

In dat geval verstrekt de fabrikant de aanvrager alle gegevens die laatstgenoemde nodig kan hebben om de verantwoordelijkheid voor het geneesmiddel op zich te nemen. De fabrikant bevestigt de aanvrager schriftelijk dat hij waarborgt dat de verschillende fabricagepartijen een constante samenstelling zullen hebben en dat hij het fabricageprocédé of de specificaties niet zal wijzigen zonder de aanvrager hiervan op de hoogte te stellen. Documenten en gegevens ter ondersteuning van de aanvraag voor een dergelijke verandering worden aan de bevoegde autoriteiten verstrekt; deze documenten en gegevens worden ook aan de aanvrager verstrekt wanneer zij het open gedeelte van het basisdossier betreffen.

9) Specifieke maatregelen ter voorkoming van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën (materiaal afkomstig van herkauwers): bij elke stap van het fabricageprocédé toont de aanvrager aan dat het gebruikte materiaal in overeenstemming is met de door de Commissie in het *Publicatieblad van de Europese Unie* gepubliceerde Richtsnoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen tot een minimum te beperken en de aanpassingen ervan. Dat aan genoemde richtsnoeren wordt voldaan, kan worden aangetoond door (bij voorkeur) een door het Europees Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit verleend geschiktheidscertificaat inzake de desbetreffende monografie van de Europese Farmacopee te verstrekken of door wetenschappelijke gegevens te verstrekken die dit bewijzen.

10) Voor vreemd materiaal wordt informatie verstrekt waarin het risico van de potentiële besmetting met vreemd materiaal wordt beoordeeld, ongeacht of dit niet-viraal of viraal is, overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren en de desbetreffende algemene monografie en het algemene hoofdstuk van de Europese Farmacopee.

11) Bijzondere apparatuur die mogelijkerwijs in een fase van het fabricageprocédé en bij de controleverrichtingen voor het geneesmiddel wordt gebruikt, wordt voldoende nauwkeurig beschreven.

12) Indien overeenkomstig artikel 1, lid 8, tweede alinea, of artikel 1, lid 9, tweede alinea, van Verordening (EU) 2017/745 van het Europees Parlement en de Raad ([9]), een product onder deze richtlijn valt, moet het dossier voor de vergunning voor het in de handel brengen, indien beschikbaar, de resultaten van de beoordeling van de conformiteit van het hulpmiddelgedeelte bevatten met de desbetreffende algemene veiligheids- en prestatie-eisen van bijlage I bij die verordening, als vervat in de EU-conformiteitsverklaring van de fabrikant of het desbetreffende door een aangemelde instantie afgegeven certificaat dat de fabrikant in staat stelt de CE-markering op het medische hulpmiddel aan te brengen.

([9]) Verordening (EU) 2017/745 van het Europees Parlement en de Raad van 5 april 2017 betreffende medische hulpmiddelen, tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG, Verordening (EG) nr. 178/2002 en Verordening (EG) nr. 1223/2009, en tot intrekking van Richtlijnen 90/385/EEG en 93/42/EEG van de Raad (PB L 117 van 5.5.2017, blz. 1).

Indien het dossier niet de in de eerste alinea bedoelde resultaten van de conformiteitsbeoordeling omvat en voor de conformiteitsbeoordeling van het hulpmiddel, indien separaat gebruikt, de betrokkenheid van een aangemelde instantie overeenkomstig Verordening (EU) 2017/745 is vereist, verzoekt de autoriteit de aanvrager een advies te verstrekken over de conformiteit van het hulpmiddelgedeelte met de desbetreffende algemene veiligheids- en prestatie-eisen van bijlage I bij die verordening, dat is uitgebracht door een aangemelde instantie die overeenkomstig die verordening voor het soort hulpmiddel in kwestie is aangewezen.

3.2.1. *Werkzame stof(fen)*

3.2.1.1. Algemene informatie en informatie over de grondstoffen en basismaterialen

a) Er wordt informatie gegeven over de nomenclatuur van de werkzame stof, waaronder de aanbevolen algemene internationale benaming (International Non-proprietary Name, INN), de naam in de Europese Farmacopee (indien van belang) en de chemische naam of namen.

De structuurformule, inclusief relatieve en absolute stereochemie, de molecuulformule en de relatieve molecuulmassa worden vermeld. Voor biotechnologische geneesmiddelen worden in voorkomend geval de schematische aminozuursequentie en de relatieve molecuulmassa vermeld.

Er wordt een lijst verstrekt van de fysisch-chemische kenmerken en andere relevante kenmerken van de werkzame stof, met inbegrip van de biologische activiteit van biologische geneesmiddelen.

b) In deze bijlage worden onder “grondstoffen” verstaan: alle materialen waaruit de werkzame stof wordt vervaardigd of geëxtraheerd.

Voor biologische geneesmiddelen worden onder “grondstoffen” verstaan: alle substanties van biologische oorsprong, zoals micro-organismen, organen en weefsels van plantaardige of dierlijke oorsprong, cellen of vloeistoffen (met inbegrip van bloed of plasma) van menselijke of dierlijke oorsprong, en biotechnologische celpreparaten (celsubstraten, ongeacht of zij recombinant zijn of niet, met inbegrip van primaire cellen).

Een biologisch geneesmiddel is een geneesmiddel waarvan de werkzame stof een biologische substantie is. Een biologische substantie is een substantie die wordt geproduceerd door of wordt geëxtraheerd uit een biologische bron en waarvan de typering en de bepaling van de kwaliteit alleen kan plaatsvinden aan de hand van een combinatie van fysisch-chemisch-biologische proeven, gecombineerd met het productieprocédé en de beheersing ervan. De volgende geneesmiddelen moeten als biologische geneesmiddelen worden beschouwd: immunologische geneesmiddelen en uit menselijk bloed of van menselijk plasma bereide geneesmiddelen, als gedefinieerd in respectievelijk punt 4 en punt 10 van artikel 1; geneesmiddelen waarop deel A van de bijlage bij Verordening (EEG) nr. 2309/93 betrekking heeft; geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, als gedefinieerd in deel IV van deze bijlage.

Alle andere stoffen die voor de vervaardiging of extractie van de werkzame stof(fen) worden gebruikt maar waarvan deze werkzame stoffen niet rechtstreeks worden afgeleid, zoals reagentia, kweekmedia, serum van kalverfoetussen, additieven, buffers ten behoeve van chromatografie enz., worden “basismaterialen” genoemd.

3.2.1.2. Fabricageprocédé van de werkzame stof(fen)

a) De beschrijving van het fabricageprocedé van de werkzame stof vormt de verplichting van de aanvrager voor de vervaardiging van de werkzame stof. Om het fabricageprocédé en de procesbewaking doeltreffend te beschrijven, wordt passende informatie verstrekt overeenkomstig de door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren.

b) Alle voor de vervaardiging van de werkzame stoffen benodigde materialen worden vermeld, met opgave van de fase waarin elk materiaal wordt gebruikt. Er wordt informatie gegeven over de kwaliteit en de controle van deze materialen. Ook wordt informatie gegeven waaruit blijkt dat de materialen voldoen aan normen die passen bij het beoogde gebruik ervan.

De basismaterialen worden vermeld en hun kwaliteit en de controle erop wordt eveneens gedocumenteerd.

Van elke fabrikant, met inbegrip van toeleveranciers, worden de naam, het adres en de verantwoordelijkheid vermeld, en tevens worden alle voorgestelde productielocaties en faciliteiten vermeld die bij de fabricage en de controles zijn betrokken.

c) Voor biologische geneesmiddelen gelden de volgende aanvullende eisen:

De herkomst en de bewerking van de grondstoffen wordt beschreven en gedocumenteerd.

Met betrekking tot de specifieke maatregelen ter voorkoming van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën moet de aanvrager aantonen dat de werkzame stof in overeenstemming is met de door de Commissie in het *Publicatieblad van de Europese Unie* gepubliceerde Richtsnoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen tot een minimum te beperken en de aanpassingen ervan.

Wanneer celbanken worden gebruikt, wordt aangetoond dat de celkarakteristieken bij de overgang naar het productieprocédé en daarna onveranderd zijn gebleven.

De entmaterialen, celbanken, serum- of plasmapools en andere materialen van biologische oorsprong en, indien mogelijk, de materialen waaruit deze zijn verkregen, worden onderzocht op vreemd materiaal.

Indien de aanwezigheid van mogelijk pathogeen vreemd materiaal onvermijdelijk is, mag het betrokken materiaal alleen worden gebruikt wanneer de verdere behandeling van het product de verwijdering en/of inactivering van dit materiaal waarborgt; dit moet worden aangetoond.

Indien mogelijk vindt de productie van vaccins plaats met behulp van een zaailotsysteem en op basis van bekende celbanken. Voor bacteriële en virale vaccins worden de kenmerken van het infectieuze materiaal bij het entmateriaal aangetoond. Daarnaast wordt voor levende vaccins de stabiliteit van de verzwakkingskarakteristieken bij het entmateriaal aangetoond; als dit niet afdoende kan gebeuren, worden de verzwakkingskarakteristieken ook tijdens de productiefase aangetoond.

Voor uit menselijk bloed of uit menselijk plasma bereide geneesmiddelen worden de herkomst en de criteria en procedures voor verzameling, vervoer en bewaring van de grondstof overeenkomstig deel III van deze bijlage beschreven en gedocumenteerd.

De fabricagefaciliteiten en -uitrusting worden beschreven.

d) In voorkomend geval wordt informatie verstrekt over bij elke cruciale stap uitgevoerde controles en acceptatiecriteria, over de kwaliteit en de controle van tussenproducten en over procesvalidatie en/of beoordelingsonderzoeken.

e) Indien de aanwezigheid van mogelijk pathogeen vreemd materiaal onvermijdelijk is, mag het betrokken materiaal alleen worden gebruikt wanneer de verdere behandeling van het product de verwijdering en/of inactivering van dit materiaal waarborgt; dit wordt aangetoond in de rubriek betreffende de virale veiligheidsbeoordeling.

f) De belangrijke wijzigingen van het fabricageprocédé tijdens de ontwikkeling en/of de vervaardiging op de fabricagelocatie van de werkzame stof worden beschreven en besproken.

3.2.1.3. Typering van de werkzame stoffen

Er worden gegevens verstrekt waaruit de structuur en andere kenmerken van de werkzame stof(fen) blijken.

Ook wordt de structuur van de werkzame stof(fen) bevestigd op basis van fysisch-chemische en/of immunochemische en/of biologische methoden, en wordt informatie verstrekt over verontreinigingen.

3.2.1.4. Controle van de werkzame stoffen

Er wordt uitvoerige informatie gegeven over de specificaties die gebruikt worden voor de routinecontrole van de werkzame stoffen, alsook een motivering van de keuze voor deze specificaties, analysemethoden en hun validatie.

Ook worden de resultaten gegeven van controles van afzonderlijke partijen die tijdens de ontwikkeling zijn gefabriceerd.

3.2.1.5. Referentienormen of -materialen

De referentiepreparaten en -normen worden gedetailleerd aangeduid en beschreven. In voorkomend geval wordt chemisch en biologisch referentiemateriaal van de Europese Farmacopee gebruikt.

3.2.1.6. Verpakkingen sluitsysteem van de werkzame stof

De verpakking en het sluitsysteem of de sluitsystemen worden beschreven, waarbij hun specificaties worden vermeld.

3.2.1.7. H o u d b a a r h e i d v a n d e w e r k z a m e s t o f f e n

a) De soorten onderzoeken die zijn uitgevoerd, de gebruikte protocollen en de onderzoeksresultaten worden samengevat.

b) De gedetailleerde resultaten van de houdbaarheidsonderzoeken, met inbegrip van informatie over de analyseprocedures die gebruikt zijn om de gegevens te verkrijgen en de validatie van deze procedures, worden in een passende vorm weergegeven.

c) Het houdbaarheidsprotocol na goedkeuring en de houdbaarheidsverbintenis worden verstrekt.

3.2.2. *Eindproduct*

3.2.2.1. B e s c h r i j v i n g e n s a m e n s t e l l i n g v a n h e t e i d p r o d u c t

Het eindproduct en de samenstelling ervan worden beschreven. Deze informatie omvat een beschrijving van de farmaceutische vorm en samenstelling, met alle bestanddelen van het eindproduct, de hoeveelheden ervan per eenheid en de functie van de bestanddelen, van:

— de werkzame stof(fen);

— het bestanddeel of de bestanddelen van de hulpstoffen, ongeacht de aard ervan en de gebruikte hoeveelheid, met inbegrip van kleurstoffen, conserveermiddelen, hulpstoffen, stabilisatoren, verdikkingsmiddelen, emulgatoren, smaak- en geurstoffen enz.;

— de bestanddelen van het omhulsel van het geneesmiddel die met het middel worden ingenomen of anderszins aan de patiënt worden toegediend (harde capsules, zachte capsules, capsules voor rectale toediening, dragees, met films omhulde dragees enz.);

— deze gegevens worden aangevuld met alle relevante gegevens over het soort verpakking en, in voorkomend geval, over de wijze van sluiting, alsmede bijzonderheden omtrent instrumenten waarmee het geneesmiddel zal worden gebruikt of toegediend en die met het geneesmiddel zullen worden verstrekt.

Onder “algemeen gebruikelijke termen” ter aanduiding van de bestanddelen van geneesmiddelen worden, onverminderd de overige gegevens bedoeld in artikel 8, lid 3, punt c), verstaan:

— bij substanties die in de Europese Farmacopee of, indien dat niet het geval is, in de nationale farmacopee van een van de lidstaten voorkomen: de hoofdbenaming in de titel van de desbetreffende monografie, waarbij naar de betrokken farmacopee wordt verwezen;

— bij andere substanties: de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming (INN) of, zo deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; stoffen zonder algemene internationale benaming en zonder exacte wetenschappelijke benaming worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van bereiding, zo nodig aangevuld met alle andere relevante bijzonderheden;

— bij kleurstoffen: het “E-nummer”, zoals dat aan deze stoffen is toegekend bij Richtlijn 78/25/EEG van de Raad van 12 december 1977 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lidstaten inzake stoffen die kunnen worden toegevoegd aan geneesmiddelen om deze te kleuren ([10]) en/of Richtlijn 94/36/EG van het Europees Parlement en de Raad van 30 juni 1994 inzake kleurstoffen die in levensmiddelen mogen worden gebruikt ([11]).

Ter aanduiding van de “kwantitatieve samenstelling” van de werkzame stof(fen) van de eindproducten wordt, naar gelang van de farmaceutische vorm, voor elke werkzame stof het gewicht of het aantal eenheden van biologische activiteit aangegeven, hetzij per doseringseenheid hetzij per gewichts- of volume-eenheid.

Werkzame stoffen die aanwezig zijn in de vorm van verbindingen of derivaten, worden kwantitatief aangeduid volgens hun totale gewicht, en indien nodig of relevant, volgens het gewicht van het werkzame deel of de werkzame delen van het molecule.

([10]) PB L 11 van 14.1.1978, blz. 18.
([11]) PB L 237 van 10.9.1994, blz. 13.

Voor geneesmiddelen die een werkzame stof bevatten waarvoor in een lidstaat voor het eerst een aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend, wordt de kwantitatieve opgave van een werkzame stof die een zout of hydraat is, systematisch uitgedrukt in termen van het gewicht van het werkzame deel of de werkzame delen in het molecuul. Voor alle geneesmiddelen waarvoor later in de lidstaten een vergunning wordt verleend, wordt de kwantitatieve samenstelling voor dezelfde werkzame stof op dezelfde wijze aangegeven.

Voor substanties die niet moleculair kunnen worden gedefinieerd, worden eenheden van biologische activiteit gebruikt. Indien de Wereldgezondheidsorganisatie een internationale eenheid van biologische activiteit heeft gedefinieerd, wordt deze gebruikt. Indien geen internationale eenheid is gedefinieerd, worden de eenheden van biologische activiteit zodanig uitgedrukt dat ondubbelzinnige informatie wordt verstrekt over de activiteit van de substanties door, in voorkomend geval, de eenheden van de Europese Farmacopee te gebruiken.

3.2.2.2. Ontwikkeling van geneesmiddelen

In deze rubriek wordt informatie gegeven over onderzoeken die in de ontwikkelingsfase zijn uitgevoerd om vast te stellen dat de doseringsvorm, de formulering, het fabricageprocédé, het sluitsysteem van de verpakking, de microbiologische eigenschappen en de gebruiksaanwijzingen passend zijn voor het in het aanvraagdossier voor een vergunning voor het in de handel brengen vermelde beoogde gebruik.

In deze rubriek worden niet de overeenkomstig de specificaties uitgevoerde routinecontroles beschreven. De cruciale parameters van de formulering en de eigenschappen van het procédé die de reproduceerbaarheid van fabricagepartijen, de prestaties van het geneesmiddel en de kwaliteit van het geneesmiddel kunnen beïnvloeden, worden aangeduid en beschreven. Voor aanvullende ondersteunende gegevens wordt in voorkomend geval verwezen naar de desbetreffende rubrieken van module 4 (verslagen van niet-klinische onderzoeken) en module 5 (klinische onderzoeken) van het aanvraagdossier voor een vergunning voor het in de handel brengen.

a) Er wordt documentatie opgenomen over de verenigbaarheid van de werkzame stof met hulpstoffen en de van wezenlijk belang zijnde fysisch-chemische kenmerken van de werkzame stof die de prestaties van het eindproduct kunnen beïnvloeden of de onderlinge verenigbaarheid van verschillende werkzame stoffen in geval van combinatieproducten.

b) Er wordt documentatie opgenomen over de keuze van de hulpstoffen, in het bijzonder in verband met de functies en de concentratie van de verschillende hulpstoffen.

c) De ontwikkeling van het eindproduct wordt beschreven, waarbij rekening wordt gehouden met de voorgestelde wijze van toediening en het voorgestelde gebruik.

d) Eventuele overmaten in de formulering(en) moeten worden gerechtvaardigd.

e) Ten aanzien van de fysisch-chemische en biologische kenmerken wordt elke parameter die van belang is voor de prestatie van het eindproduct, behandeld en gedocumenteerd.

f) Er wordt informatie verstrekt over de selectie en de optimalisering van het fabricageprocédé en over verschillen tussen de fabricageprocédés die zijn gebruikt voor de vervaardiging van cruciale klinische fabricagepartijen en het procédé dat wordt gebruikt voor de vervaardiging van het voorgestelde eindproduct.

g) Er wordt documentatie opgenomen over de geschiktheid van de voor opslag, verzending en gebruik van het eindproduct gebruikte verpakking en het sluitsysteem ervan. Mogelijk moet ook aandacht worden besteed aan een mogelijke interactie tussen het geneesmiddel en de verpakking.

h) De microbiologische eigenschappen van de doseringsvorm in verband met niet-steriele en steriele producten moeten in overeenstemming zijn met de Europese Farmacopee en worden volgens de voorschriften ervan gedocumenteerd.

i) Om passende en ondersteunende informatie voor de etikettering te verstrekken, wordt documentatie opgenomen over de verenigbaarheid van het eindproduct met oplosmiddelen voor reconstitutie of met toedieningshulpmiddelen.

3.2.2.3. Fabricageprocédé van het eindproduct

a) De krachtens artikel 8, lid 3, punt d), bij de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen gevoegde beschrijving van de fabricagewijze geeft een adequate synopsis van de aard van de verrichte handelingen.

Hiertoe bevat de beschrijving ten minste het volgende:

— een vermelding van de verschillende fabricagestappen, met inbegrip van de procesbewaking en de daarbij geldende acceptatiecriteria, zodat beoordeeld kan worden of de voor de vervaardiging van de farmaceutische vorm gebruikte procédés niet kunnen leiden tot kwaliteitsverlies van de bestanddelen;

— in geval van continuproductie: alle bijzonderheden over de waarborgen voor de homogeniteit van het eindproduct;

— experimentele onderzoeken die, indien een niet-standaardfabricagemethode is toegepast of indien dit essentieel is voor het product, van het fabricageprocédé valideren;

— voor steriele geneesmiddelen: de bijzonderheden van de gebruikte sterilisatieprocédés en/of aseptische procedures;

— een gedetailleerde samenstelling van de fabricagepartij.

Van elke fabrikant, met inbegrip van toeleveranciers, worden de naam, het adres en de verantwoordelijkheid vermeld, en tevens worden alle voorgestelde productielocaties en faciliteiten vermeld die bij de fabricage en de controles zijn betrokken.

b) Er worden gegevens verstrekt over de controles van tussenproducten die tijdens het fabricageprocédé kunnen worden verricht om de consistentie van het productieprocédé te waarborgen.

Deze controles zijn essentieel om te verifiëren dat het geneesmiddel met de formule overeenkomt wanneer de aanvrager bij wijze van uitzondering voor de controle van het eindproduct een analysemethode voorstelt die niet de kwantitatieve analyse van alle werkzame stoffen (of van alle bestanddelen van de hulpstof waarvoor dezelfde eisen gelden als voor de werkzame stoffen) omvat.

Hetzelfde geldt wanneer procesbewaking bepalend is voor de kwaliteitscontrole van het eindproduct, met name wanneer het geneesmiddel in belangrijke mate wordt bepaald door de wijze van vervaardiging.

c) De validatieonderzoeken naar de cruciale stappen of de kritische kwantitatieve analyses die tijdens het fabricageprocédé zijn uitgevoerd, worden beschreven en gedocumenteerd en de resultaten ervan worden opgenomen.

3.2.2.4. Controle van hulpstoffen

a) Alle voor de fabricage van de hulpstoffen benodigde materialen worden vermeld, met opgave van de fase waarin elk materiaal wordt gebruikt. Er wordt informatie gegeven over de kwaliteit en de controle van deze materialen. Ook wordt informatie gegeven waaruit blijkt dat de materialen voldoen aan normen die passen bij het beoogde gebruik ervan.

De kleurstoffen moeten in alle gevallen voldoen aan de eisen van de Richtlijnen 78/25/EEG en/of 94/36/EG. Bovendien moeten de kleurstoffen voldoen aan de in Richtlijn 95/45/EG, als gewijzigd, vastgestelde zuiverheidseisen.

b) Van elke hulpstof worden de specificaties en hun motiveringen vermeld. De analyseprocedures worden beschreven en naar behoren gevalideerd.

c) Er wordt specifiek aandacht besteed aan hulpstoffen van menselijke of dierlijke oorsprong.

Ten aanzien van specifieke maatregelen ter voorkoming van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën toont de aanvrager ook voor hulpstoffen aan dat het geneesmiddel vervaardigd is in overeenstemming met de door de Commissie in het *Publicatieblad van de Europese Unie* gepubliceerde Richtsnoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen tot een minimum te beperken en de aanpassingen ervan.

Dat aan genoemde richtsnoeren wordt voldaan, kan worden aangetoond door (bij voorkeur) een goedkeuringscertificaat inzake de desbetreffende monografie inzake overdraagbare spongiforme encefalopathieën van de Europese Farmacopee te verstrekken of door wetenschappelijke gegevens te verstrekken die dit bewijzen.

d) Nieuwe hulpstoffen:

Van hulpstoffen die voor de eerste keer in een geneesmiddel worden gebruikt of die via een nieuwe wijze van toediening worden gebruikt, worden alle bijzonderheden gegeven betreffende de fabricage, de typering en de controles, waarbij wordt verwezen naar niet-klinische en klinische ondersteunende gegevens over de veiligheid, overeenkomstig de eerder beschreven vorm voor werkzame stoffen.

Er wordt een document met de uitvoerige chemische, farmaceutische en biologische informatie ingediend. Deze informatie wordt weergegeven in de volgorde die is aangegeven in de rubriek van module 3 betreffende de werkzame stoffen.

De informatie over nieuwe hulpstoffen kan worden weergegeven als op zichzelf staand document in de in de vorige alinea's beschreven vorm. Indien de aanvrager niet de fabrikant is van de nieuwe hulpstof, wordt het genoemde op zichzelf staande document aan de aanvrager ter beschikking gesteld zodat hij dit kan indienen bij de bevoegde autoriteit.

In module 4 van het dossier wordt aanvullende informatie over onderzoeken naar de toxiciteit van de nieuwe hulpstof opgenomen.

Klinische studies worden beschreven in module 5.

3.2.2.5. Controle van het eindproduct

Voor de controle van het eindproduct worden onder een fabricagepartij van een geneesmiddel verstaan alle eenheden in een bepaalde farmaceutische vorm die zijn vervaardigd van dezelfde oorspronkelijke hoeveelheid materiaal en zijn onderworpen aan dezelfde reeks fabricage- en/of sterilisatiebewerkingen, of, in het geval van een continu productieproces, alle eenheden die in een bepaalde tijdsspanne zijn vervaardigd.

Tenzij hiervoor gegronde redenen aanwezig zijn, mogen de maximaal aanvaardbare afwijkingen van de werkzame stoffen in het eindproduct op het moment van de fabricage niet meer bedragen dan ± 5 %.

Er wordt uitvoerige informatie gegeven over de specificaties, de keuze voor deze specificaties wordt gemotiveerd (op het moment van in de handel brengen en tijdens de houdbaarheidstermijn) en er wordt uitvoerige informatie gegeven over de analysemethoden en hun validatie.

3.2.2.6. Referentienormen of -materialen

De voor de controle van het eindproduct gebruikte referentiepreparaten en -normen worden aangeduid en uitvoerig beschreven, indien deze niet eerder in de rubriek betreffende de werkzame stof zijn opgenomen.

3.2.2.7. Verpakking en sluitsysteem van het eindproduct

De verpakking en het sluitsysteem worden beschreven, waarbij alle materialen van de primaire verpakking en hun specificaties worden vermeld. De specificaties omvatten een beschrijving en aanduiding. Methoden (met validatie) die niet in een farmacopee zijn opgenomen, worden in voorkomend geval bijgesloten.

Voor niet-functionele materialen van de buitenverpakking volstaat een beknopte beschrijving. Over functionele materialen van de buitenverpakking wordt aanvullende informatie verstrekt.

3.2.2.8. Houdbaarheid van het eindproduct

a) De soorten onderzoeken die zijn uitgevoerd, de gebruikte protocollen en de onderzoeksresultaten worden samengevat.

b) De gedetailleerde resultaten van de houdbaarheidsonderzoeken, met inbegrip van informatie over de analyseprocedures die gebruikt zijn om de gegevens te verkrijgen en de validatie van deze procedures, worden in een passende vorm weergegeven; voor vaccins wordt, waar nodig, informatie over de cumulatieve houdbaarheid verstrekt.

c) Het houdbaarheidsprotocol na goedkeuring en de houdbaarheidsverbintenis worden verstrekt.

4. MODULE 4: VERSLAGEN VAN NIET-KLINISCHE STUDIES

4.1. **Vorm en indeling**

De algemene structuur van module 4 is als volgt:

— inhoudsopgave;

— verslagen van onderzoeken:

  — *farmacologie:*

    — primaire farmacodynamiek;

    — secundaire farmacodynamiek;

    — veiligheidsfarmacologie;

    — farmacodynamische interacties;

  — *farmacokinetiek;*

    — analysemethoden en validatieverslagen;

    — absorptie;

    — distributie;

    — metabolisme;

    — excretie;

    — farmacokinetische interacties (niet-klinisch);

    — andere farmacokinetische studies;

  — *toxicologie:*

    — toxiciteit bij eenmalige toediening;

    — toxiciteit bij herhaalde toediening;

    — genotoxiciteit:

      — in vitro;

      — in vivo (met inbegrip van ondersteunende toxicokinetische beoordelingen);

    — carcinogeniciteit:

      — langetermijnonderzoeken;

      — korte- of middellangetermijnonderzoeken;

      — andere onderzoeken.

    — voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit:

      — vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling;

      — embryonale en foetale ontwikkeling;

      — prenatale en postnatale ontwikkeling;

      — studies waarbij de nakomelingen (jonge dieren) geneesmiddelen toegediend krijgen en/of nader worden beoordeeld;

    — lokale tolerantie;

  — *overige onderzoeken naar toxiciteit:*

    — antigeniciteit;

    — immunotoxiciteit;

    — mechanistische onderzoeken;

    — verslaving;

    — metabolieten;

    — verontreinigingen;

    — overige;

    — literatuurverwijzingen.

4.2. **Inhoud: basisbeginselen en eisen**

Aan de volgende elementen wordt bijzondere aandacht besteed:

1) uit het farmacologische en toxicologische onderzoek moet het volgende blijken:

   a) de mogelijke toxiciteit van het product en eventuele gevaarlijke of ongewenste toxische effecten die bij de voorgestelde gebruiksvoorwaarden bij de mens kunnen optreden; bij de beoordeling hiervan wordt rekening gehouden met de betrokken pathologische aandoening;

   b) de farmacologische eigenschappen van het product, in verband met het voorgestelde gebruik bij de mens in kwalitatief en kwantitatief opzicht. Alle resultaten moeten betrouwbaar zijn en algemene geldigheid bezitten. Voorzover zulks zinvol is, worden bij het uitwerken van de methoden van onderzoek en bij de evaluatie van de resultaten wiskundige en statistische methoden gebruikt.

   Bovendien is het noodzakelijk de klinische informatie te verstrekken omtrent het mogelijke therapeutische en toxicologische potentieel van het product.

2) Voor biologische geneesmiddelen, zoals immunologische geneesmiddelen en uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen, kan het nodig zijn de in deze module vermelde eisen voor bepaalde producten aan te passen; de aanvrager moet dan ook een motivering geven voor het uitgevoerde onderzoeksprogramma.

   Bij de vaststelling van het onderzoeksprogramma wordt rekening gehouden met het volgende:

   alle onderzoeken waarbij herhaalde toediening van het product nodig is, worden zodanig opgezet dat rekening wordt gehouden met de mogelijke inductie van en storing door antilichamen;

   bestudering van de voortplantingsfunctie, van embryonale/foetale en perinatale toxiciteit, van het mutagene potentieel en van het carcinogene potentieel wordt overwogen. Wanneer de verdachte stof niet een werkzame stof maar een ander bestanddeel is, kan het onderzoek worden vervangen door validatie van de verwijdering van deze stof.

3) Van een voor het eerst op farmaceutisch gebied gebruikte hulpstof worden de toxicologische en farmacokinetische eigenschappen bestudeerd.

4) Wanneer een mogelijkheid bestaat dat het geneesmiddel tijdens de opslag in aanzienlijke mate wordt afgebroken, wordt rekening gehouden met de toxicologische eigenschappen van afbraakproducten.

4.2.1. *Farmacologie*

Op tweeërlei wijze wordt farmacologisch onderzoek verricht.

— Ten eerste worden de werkingen in verband met het voorgestelde therapeutische gebruik doeltreffend onderzocht en beschreven. Waar mogelijk worden erkende en gevalideerde kwantitatieve analyses toegepast, zowel in vivo als in vitro. Nieuwe onderzoekstechnieken worden zodanig beschreven dat zij reproduceerbaar zijn. De resultaten worden kwantitatief uitgedrukt waarbij bijvoorbeeld dosis-effectcurves, tijd-effectcurves en dergelijke worden gebruikt. Waar mogelijk worden de gegevens vergeleken met gegevens over een of meer substanties met een gelijkwaardige therapeutische werking.

— Ten tweede onderzoekt de aanvrager de mogelijke ongewenste farmacodynamische effecten van de substantie op fysiologische functies. Deze onderzoeken worden uitgevoerd bij blootstelling aan het verwachte therapeutische bereik en meer. De onderzoekstechnieken worden, tenzij het standaardprocedures betreft, zodanig beschreven dat zij reproduceerbaar zijn en de onderzoeker toont hun validiteit aan. Elke vermoede wijziging van de reacties als gevolg van de herhaalde toediening van de substantie wordt onderzocht.

  In verband met de farmacodynamische interactie van geneesmiddelen kunnen combinaties van werkzame stoffen op grond van hetzij farmacologische premissen hetzij indicaties van de therapeutische werking worden onderzocht. In het eerste geval worden bij het farmacodynamische onderzoek de interacties aangetoond die de combinatie waardevol maken voor therapeutisch gebruik. In het tweede geval, waarin met therapeutisch onderzoek wordt gestreefd naar wetenschappelijke rechtvaardiging van de combinatie, wordt nagegaan of de van de combinatie verwachte effecten kunnen worden aangetoond bij dieren en wordt ten minste het belang van eventuele neveneffecten onderzocht.

4.2.2. *Farmacokinetiek*

Farmacokinetiek is het onderzoek naar de veranderingen die de werkzame stof en de metabolieten ervan in het organisme ondergaan. Zij omvat het onderzoek naar absorptie, distributie, metabolisme (biologische omzetting) en excretie van deze substanties.

De bestudering van deze verschillende fasen kan hoofdzakelijk geschieden met fysische, met chemische of mogelijk met biologische methoden, en door waarneming van de feitelijke farmacodynamische werking van de substantie zelf.

De gegevens betreffende de distributie en de eliminatie zijn noodzakelijk in alle gevallen waarbij deze gegevens onmisbaar zijn om de dosering bij de mens te bepalen, voor chemotherapeutische substanties (antibiotica enz.) en voor substanties waarvan het gebruik op niet-farmacodynamische effecten berust (talrijke middelen voor het stellen van de diagnose enz.).

Ook kunnen onderzoeken in vitro worden uitgevoerd met als voordeel dat menselijk materiaal wordt gebruikt ter vergelijking met dierlijk materiaal (eiwitbinding, metabolisme, interactie tussen geneesmiddelen).

Alle farmacologisch werkzame stoffen worden farmacokinetisch onderzocht. Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en overeenkomstig deze richtlijn bestudeerde substanties kan het farmacokinetische onderzoek achterwege blijven indien het toxicologische onderzoek en het klinische onderzoek dit rechtvaardigen.

De opzet van het farmacokinetische programma moet vergelijking en extrapolatie van gegevens over dieren en mensen mogelijk maken.

4.2.3. *Toxicologie*

a) Toxiciteit bij eenmalige toediening

Onder onderzoek naar toxiciteit bij eenmalige toediening wordt verstaan: een kwalitatieve en kwantitatieve bestudering van de toxiciteitsverschijnselen die zich kunnen voordoen na eenmalige toediening van de werkzame stof(fen) van het geneesmiddel in de mengverhouding en de fysisch-chemische toestand waarin zij in het geneesmiddel aanwezig zijn.

Het onderzoek naar toxiciteit bij eenmalige toediening wordt overeenkomstig de door het Bureau gepubliceerde desbetreffende richtsnoeren uitgevoerd.

b) Toxiciteit bij herhaalde toediening

Het onderzoek naar de toxiciteit bij herhaalde toediening heeft ten doel de fysiologische en/of anatomisch-pathologische veranderingen bij herhaalde toediening van de onderzochte werkzame stof of combinaties van werkzame stoffen vast te stellen en te bepalen hoe deze veranderingen in verband staan met de dosering.

Over het algemeen is het wenselijk twee onderzoeken uit te voeren: een kortetermijnonderzoek dat twee tot vier weken beslaat, en een langetermijnonderzoek. De duur van het langetermijnonderzoek is afhankelijk van de voorwaarden voor klinisch gebruik. Dit heeft ten doel de mogelijke bijwerkingen te beschrijven waarin in klinische onderzoeken aandacht moet worden besteed. De duur is vastgelegd in de desbetreffende richtsnoeren die het Bureau heeft gepubliceerd.

c) Genotoxiciteit

Het onderzoek naar het mutagene en clastogene potentieel heeft ten doel vast te stellen of een substantie wijzigingen in het genetische materiaal van individuen of cellen kan veroorzaken. Mutagene stoffen kunnen een gezondheidsrisico inhouden omdat blootstelling aan een mutageen een mutatie van de kiembaan tot gevolg kan hebben, met de mogelijkheid van erfelijke aandoeningen en het risico van somatische mutaties, inclusief mutaties die kanker veroorzaken. Dit onderzoek is voor elke nieuwe substantie verplicht.

d) Carcinogeniciteit

In de volgende gevallen wordt normaliter onderzoek naar de carcinogene werking gedaan:

1. Dit onderzoek is verplicht voor geneesmiddelen waarvan het verwachte klinische gebruik een langdurige periode van het leven van de patiënt beslaat (hetzij door voortdurend gebruik of door herhaald gebruik met tussenpozen).

2. Dit onderzoek wordt aanbevolen voor geneesmiddelen waarvan een carcinogeen potentieel wordt gevreesd, bijvoorbeeld op grond van geneesmiddelen van dezelfde klasse of met een gelijkwaardige structuur, of op grond van bewijsmateriaal van onderzoeken naar de toxiciteit bij herhaalde toediening.

3. Onderzoeken met duidelijk genotoxische verbindingen zijn niet nodig, aangezien deze geacht worden interspecifieke carcinogenen te zijn, die een gevaar voor de mens inhouden. Indien een dergelijk geneesmiddel bedoeld is om chronisch aan mensen te worden toegediend, kan een chronisch onderzoek nodig zijn om vroegtijdig gezwelverwekkende effecten vast te stellen.

e) Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit

Er wordt passend onderzoek gedaan naar de mogelijke schadelijke gevolgen voor de voortplantingsfunctie van man of vrouw en voor de nakomelingen.

Dit onderzoek omvat de bestudering van de effecten voor de voortplantingsfunctie van volwassen mannen en vrouwen, de bestudering van de toxische en de teratogene effecten in alle ontwikkelingsstadia van de conceptie tot de seksuele rijpheid en de bestudering van latente effecten indien het geneesmiddel in kwestie tijdens de zwangerschap aan vrouwen is toegediend.

Het achterwege laten van dit onderzoek moet afdoende worden gemotiveerd.

Afhankelijk van het vermelde gebruik van het geneesmiddel kunnen aanvullende ontwikkelingsonderzoeken gerechtvaardigd zijn indien het geneesmiddel wordt toegediend aan de nakomelingen.

Normaliter wordt onderzoek naar embryonale en foetale toxiciteit uitgevoerd bij twee zoogdiersoorten, waarvan één geen knaagdiersoort is. Peri- en postnataal onderzoek wordt bij ten minste één soort uitgevoerd. Wanneer bekend is dat het metabolisme van een geneesmiddel bij bepaalde soorten te vergelijken is met dat bij de mens, is het wenselijk in elk geval deze soort te gebruiken. Tevens is het wenselijk dat een van de soorten dezelfde is als bij het onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening.

Bij de vaststelling van de opzet van het onderzoek wordt rekening gehouden met de stand van de wetenschap ten tijde van de indiening van de aanvraag.

f) Lokale tolerantie

Het onderzoek naar lokale tolerantie heeft ten doel na te gaan of geneesmiddelen (zowel werkzame stoffen als hulpstoffen) worden getolereerd op plaatsen in het lichaam die er na toediening bij klinisch gebruik mee in contact kunnen komen. De onderzoekstrategie moet zodanig zijn dat mechanische effecten van toediening of de zuiver fysisch-chemische werking van het product kunnen worden onderscheiden van de toxicologische of farmacodynamische effecten.

Het onderzoek naar lokale tolerantie wordt uitgevoerd met het preparaat dat voor menselijk gebruik wordt ontwikkeld, waarbij de controlegroep(en) het vehiculum en/of de hulpstoffen krijgen toegediend. Zo nodig worden positieve controles/referentiesubstanties toegepast.

De opzet van de onderzoeken naar lokale tolerantie (keuze van de soorten, duur, frequentie en wijze van toediening, doseringen) hangt af van het te onderzoeken probleem en de voorgestelde toedienings-voorwaarden bij klinisch gebruik. In voorkomend geval wordt de omkeerbaarheid van lokale verwondingen onderzocht.

Dierproeven mogen worden vervangen door gevalideerde onderzoeken in vitro mits de onderzoeksresultaten een vergelijkbare kwaliteit en bruikbaarheid voor de veiligheidsbeoordeling hebben.

Van chemische stoffen die (bv. dermaal, rectaal of vaginaal) op de huid worden aangebracht wordt het sensibiliserend potentieel beoordeeld met ten minste een van de momenteel beschikbare testmethoden (de proef met cavia's of de local lymph node assay).

5. MODULE 5: VERSLAGEN VAN KLINISCHE ONDERZOEKEN

5.1. **Vorm en indeling**

De algemene structuur van module 5 is als volgt:

— inhoudsopgave van de verslagen van klinische onderzoeken;

— tabel van alle klinische onderzoeken;

— verslagen van klinische onderzoeken;

  — *biofarmaceutische onderzoeken:*

    — onderzoeken naar biologische beschikbaarheid

    — vergelijkende onderzoeken naar biologische beschikbaarheid en biologische equivalentie;

    — onderzoeken naar de correlatie tussen in vitro en in vivo;

    — onderzoeken naar bioanalytische en analytische methoden;

— *farmacokinetisch relevante onderzoeken waarbij menselijk biologisch materiaal is gebruikt:*

  — onderzoeken naar de plasma-eiwitbinding;

  — onderzoeken naar levermetabolisme en interactie;

  — onderzoeken waarbij overig menselijk biologisch materiaal is gebruikt;

— *farmacokinetische onderzoeken bij mensen:*

  — farmacokinetische onderzoeken en onderzoeken naar primaire verdraagbaarheid bij gezonde personen;

  — farmacokinetische onderzoeken en onderzoeken naar primaire verdraagbaarheid bij patiënten;

  — farmacokinetische onderzoeken naar intrinsieke factoren;

  — farmacokinetische onderzoeken naar extrinsieke factoren;

  — farmacokinetische onderzoeken bij populaties;

— *farmacodynamische onderzoeken bij mensen:*

  — farmacodynamische en farmacokinetisch/farmacodynamische onderzoeken bij gezonde personen;

  — farmacodynamische en farmacokinetisch/farmacodynamische onderzoeken bij patiënten;

— *onderzoeken naar werkzaamheid en veiligheid:*

  — klinische onderzoeken met controlegroep die relevant zijn voor de in de aanvraag vermelde indicatie;

  — klinische onderzoeken zonder controlegroep;

  — analyses van gegevens van meer dan een onderzoek, inclusief eventuele formele geïntegreerde analyses, meta-analyses en overkoepelende analyses;

  — overige onderzoeken;

— *ervaringen na het in de handel brengen;*

  — literatuurverwijzingen.

5.2. **Inhoud: basisbeginselen en eisen**

Aan de volgende elementen wordt bijzondere aandacht besteed:

a) De krachtens artikel 8, lid 3, punt i), en artikel 10, lid 1, over te leggen klinische gegevens moeten een voldoende gefundeerd en wetenschappelijk verantwoord oordeel mogelijk maken over de vraag of het geneesmiddel voldoet aan de criteria voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen. Een eerste vereiste is dan ook dat de resultaten van alle uitgevoerde klinische onderzoeken, zowel de positieve als de negatieve, worden overgelegd.

b) Klinisch onderzoek wordt altijd voorafgegaan door adequaat farmacologisch en toxicologisch onderzoek, dat in overeenstemming met de eisen van module 4 van deze bijlage bij dieren is uitgevoerd. De onderzoeker neemt kennis van de conclusies van het farmacologische en toxicologische onderzoek en de aanvrager stelt hem dan ook ten minste het onderzoekersdossier ter beschikking, waarin alle relevante informatie is opgenomen die voor het begin van een klinisch onderzoek bekend is, met inbegrip van chemische, farmaceutische en biologische gegevens, toxicologische, farmacokinetische en farmacodynamische gegevens bij dieren en de resultaten van eerder uitgevoerd klinisch onderzoek, alsmede afdoende gegevens om de aard, de omvang en de duur van het voorgestelde onderzoek te motiveren; op verzoek wordt het volledige farmacologische en toxicologische rapport ter beschikking gesteld. Voor materiaal van menselijke of dierlijke oorsprong worden alle beschikbare middelen gebruikt om ervoor te zorgen dat voor het begin van het onderzoek geen infectieus materiaal wordt overgedragen.

c) De houders van een vergunning voor het in de handel brengen moeten ervoor zorgen dat andere essentiële documenten betreffende klinisch onderzoek (inclusief statussen) dan het medische dossier van de betrokken persoon door de eigenaars van de gegevens worden bewaard:

  — gedurende ten minste 15 jaar na de voltooiing of stopzetting van onderzoek,

  — of gedurende ten minste twee jaar na het verlenen van de laatste vergunning voor het in de handel brengen in de Europese Gemeenschap en wanneer in de Europese Gemeenschap geen aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen in behandeling zijn of worden overwogen,

  — of gedurende ten minste twee jaar na de formele stopzetting van de klinische ontwikkeling van het onderzochte geneesmiddel.

Het medische dossier van de betrokken persoon moet overeenkomstig de toepasselijke wetgeving en overeenkomstig de door het ziekenhuis, de instelling of de particuliere praktijk toegestane maximumtermijn worden bewaard.

De documenten kunnen echter langer worden bewaard indien de toepasselijke regelgeving dit vereist of indien dit met de opdrachtgever is overeengekomen. De opdrachtgever is ervoor verantwoordelijk dat het ziekenhuis, de instelling of de praktijk ervan in kennis worden gesteld wanneer deze documenten niet meer bewaard hoeven te worden.

De opdrachtgever of andere eigenaar van de gegevens bewaart alle andere documentatie over het onderzoek zolang het geneesmiddel is toegelaten. Deze documentatie omvat: het protocol, met inbegrip van de beweegredenen, de doelstellingen en de statistische opzet en methodologie van het onderzoek, alsmede de omstandigheden waaronder het is uitgevoerd en beheerd, en bijzonderheden omtrent het bij het onderzoek gebruikte product, het geneesmiddel dat als referentie werd gebruikt en/of de placebo; de standaardwerkvoorschriften; alle schriftelijke adviezen over het protocol en de procedures; het onderzoekersdossier; statussen voor alle proefpersonen; het eindrapport; indien beschikbaar, het/de audit-certificaat/certificaten. De opdrachtgever of de latere eigenaar bewaart het eindrapport gedurende vijf jaar nadat het geneesmiddel niet meer is toegelaten.

Voor in de Europese Gemeenschap uitgevoerde onderzoeken neemt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen bovendien alle aanvullende maatregelen die nodig zijn om de documentatie overeenkomstig Richtlijn 2001/20/EG en de uitvoerige richtsnoeren te archiveren.

Elke verandering in het eigendomsrecht van de gegevens wordt gedocumenteerd.

Alle gegevens en documenten worden op verzoek aan de bevoegde autoriteiten ter beschikking gesteld.

d) De gegevens over elk klinisch onderzoek moeten voldoende gedetailleerd zijn om een objectief oordeel mogelijk te maken:

   — het protocol, met inbegrip van de beweegredenen, de doelstellingen en de statistische opzet en methodologie van het onderzoek, alsmede de omstandigheden waaronder het is uitgevoerd en beheerd, en bijzonderheden omtrent het onderzochte geneesmiddel;

   — indien beschikbaar, het auditcertificaat of de auditcertificaten;

   — de lijst van onderzoekers, waarbij elke onderzoeker zijn naam, adres, aanstellingen, kwalificaties en klinische taken vermeldt, aangeeft waar het onderzoek werd uitgevoerd en de informatie van elke patiënt, met inbegrip van de statussen van elke proefpersoon, individueel verzamelt;

   — het eindrapport, ondertekend door de onderzoeker, en in geval van een in verschillende centra uitgevoerd onderzoek, door alle onderzoekers of door de coördinerende (hoofd)onderzoeker.

e) Bovengenoemde gegevens over klinische onderzoeken worden naar de bevoegde autoriteiten gezonden. In overleg met de bevoegde autoriteiten kan de aanvrager echter een deel van deze informatie weglaten. Op verzoek wordt onmiddellijk de volledige documentatie verstrekt.

   De onderzoeker doet in zijn conclusies over de onderzoekresultaten een uitspraak over de veiligheid bij normaal gebruik, de verdraagbaarheid en de werkzaamheid van het product en vermeldt alle nuttige informatie over indicaties en contra-indicaties, dosering, gemiddelde duur van de behandeling, alsmede eventuele bijzondere voorzorgen bij het gebruik en klinische symptomen bij overdosering. Bij rapportage van de resultaten van een in verschillende centra uitgevoerd onderzoek doet de hoofdonderzoeker in zijn conclusies namens alle centra een uitspraak over de veiligheid en de werkzaamheid van het onderzochte geneesmiddel.

f) De klinische bevindingen worden voor elk onderzoek samengevat, waarbij de volgende elementen worden vermeld:

   1) het aantal behandelde personen en het geslacht van deze personen;

   2) de wijze van selectie en de leeftijdsverdeling van de bij het onderzoek betrokken groepen patiënten en de vergelijkingsproeven;

   3) het aantal patiënten wier deelname aan het onderzoek voortijdig is gestaakt en de redenen hiervoor;

   4) wanneer onderzoeken met controlegroep volgens de hierboven genoemde voorwaarden zijn uitgevoerd, een mededeling of de controlegroep:

      — niet aan enige behandeling onderworpen is geweest;

      — een placebo heeft ontvangen;

— een ander geneesmiddel heeft ontvangen waarvan de werking bekend is;

— een andere behandeling dan therapie met geneesmiddelen heeft gekregen;

5) de frequentie van de waargenomen bijwerkingen;

6) bijzonderheden over patiënten met een verhoogd risico (bejaarden, kinderen, zwangere of menstruerende vrouwen) of waarvan de fysiologische of pathologische toestand in aanmerking moet worden genomen;

7) parameters of beoordelingscriteria voor de werkzaamheid en de resultaten, uitgedrukt in deze parameters;

8) een statistische beoordeling van de resultaten, indien de opzet van de proeven en de variabiliteit hiertoe nopen.

g) Bovendien vermeldt de onderzoeker steeds de gedane waarnemingen ten aanzien van:

1) eventuele verschijnselen van gewenning, verslaving of ontwenning;

2) de geconstateerde interacties met gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen;

3) de criteria op grond waarvan sommige patiënten van het onderzoek zijn uitgesloten;

4) eventuele sterfgevallen die zich tijdens het onderzoek of gedurende de controleperiode daarna hebben voorgedaan.

h) Voor een nieuwe combinatie van geneeskrachtige substanties worden dezelfde gegevens verstrekt als voor nieuwe geneesmiddelen en van die combinatie worden de veiligheid en de werkzaamheid aangetoond.

i) Wanneer gegevens geheel of gedeeltelijk ontbreken, worden de redenen hiervoor gegeven. Als in de loop van het onderzoek onvoorziene resultaten aan het licht komen, wordt nader preklinisch, toxicologisch en farmacologisch onderzoek uitgevoerd en bestudeerd.

j) Als het geneesmiddel is bestemd voor langdurige toediening, worden gegevens vermeld over eventuele wijziging van de farmacologische werking na herhaalde toediening en over de vaststelling van de dosering op lange termijn.

5.2.1. *Biofarmaceutische onderzoeken*

Er worden verslagen verstrekt van onderzoeken naar biologische beschikbaarheid, vergelijkende onderzoeken naar biologische beschikbaarheid, onderzoeken naar biologische equivalentie, onderzoeken naar de correlatie tussen in vitro en in vivo, en bioanalytische en analytische methoden.

Bovendien wordt de biologische beschikbaarheid onderzocht wanneer dit nodig is om biologische equivalentie aan te tonen voor de geneesmiddelen die worden genoemd in artikel 10, lid 1, punt a).

5.2.2. *Farmacokinetisch relevante onderzoeken waarbij menselijk biologisch materiaal is gebruikt*

In deze bijlage worden onder "menselijk biologisch materiaal" verstaan alle eiwitten, cellen, weefsels en verwante materialen die uit menselijk materiaal zijn bereid en die in vitro of ex vivo worden gebruikt om de farmacokinetische kenmerken van geneeskrachtige substanties te beoordelen.

In deze rubriek worden verslagen verstrekt van onderzoeken naar de plasma-eiwitbinding, onderzoeken naar levermetabolisme en de interactie van werkzame stoffen en onderzoeken waarvoor overig menselijk biologisch materiaal is gebruikt.

5.2.3. *Farmacokinetische onderzoeken bij mensen*

a) De volgende farmacokinetische kenmerken worden beschreven:

— absorptie (snelheid en mate);

— distributie;

— metabolisme;

— excretie.

Klinisch significante kenmerken, zoals de gevolgen van de kinetische gegevens voor het doseringsschema, vooral voor risicopatiënten, en verschillen tussen de mens en de bij het preklinische onderzoek gebruikte diersoorten, worden beschreven.

Naast de gebruikelijke op multipele bemonstering gebaseerde farmacokinetische onderzoeken, kunnen ook farmacokinetische analyses van populaties op basis van schaars bemonsteren (sparse sampling) informatie geven over de bijdragen van intrinsieke en extrinsieke factoren aan de variabiliteit in de relatie tussen de dosering en de farmacokinetische respons. Er worden verslagen verstrekt van farmacokinetische onderzoeken en onderzoeken naar primaire verdraagbaarheid bij gezonde personen en bij patiënten, van farmacokinetische onderzoeken om de effecten van intrinsieke en extrinsieke factoren te beoordelen en van farmacokinetische onderzoeken bij populaties.

b) Als het geneesmiddel normaliter samen met andere geneesmiddelen wordt toegediend, worden gegevens vermeld van onderzoek naar gelijktijdige toediening, dat is uitgevoerd om een mogelijke verandering van de farmacologische werking aan te tonen.

Er wordt onderzoek gedaan naar de farmacokinetische interacties tussen de werkzame stof en andere geneesmiddelen of substanties.

5.2.4. *Farmacodynamische onderzoeken bij mensen*

a) De farmacodynamische werking die is gecorreleerd met de werkzaamheid, wordt aangetoond met inbegrip van:

— de dosis/respons-relatie en het tijdsverloop hiervan;

— een rechtvaardiging van de dosering en de wijze van toediening;

— indien mogelijk, de werkingswijze.

De farmacodynamische werking die niet is gecorreleerd met de werkzaamheid, wordt beschreven.

Het aantonen van farmacodynamische effecten bij de mens is op zichzelf niet voldoende om conclusies omtrent een mogelijke therapeutische werking te rechtvaardigen.

b) Als het geneesmiddel normaliter samen met andere geneesmiddelen wordt toegediend, worden gegevens vermeld van onderzoek naar gelijktijdige toediening, dat is uitgevoerd om een mogelijke verandering van de farmacologische werking aan te tonen.

Er wordt onderzoek gedaan naar de farmacodynamische interacties tussen de werkzame stof en andere geneesmiddelen of substanties.

5.2.5. *Onderzoeken naar werkzaamheid en veiligheid*

5.2.5.1. Klinische onderzoeken met controlegroep die relevant zijn voor de indeaanvraag vermelde indicatie

In het algemeen wordt klinisch onderzoek uitgevoerd met controlegroepen, indien mogelijk met aselecte indeling en in voorkomend geval versus een placebo en versus een bestaand geneesmiddel waarvan de therapeutische waarde is aangetoond; voor een andere opzet wordt een motivering gegeven. De behandeling van de controlegroepen zal van geval tot geval variëren en zal mede worden bepaald door ethische overwegingen en door het therapeutische gebied; zo kan het in bepaalde gevallen passender zijn de werkzaamheid van een nieuw geneesmiddel te vergelijken met die van een bestaand geneesmiddel waarvan de therapeutische waarde is aangetoond, dan deze te vergelijken met de werking van een placebo.

1) Er worden, vooral bij onderzoeken waarin de werking van het product niet objectief kan worden gemeten, zo veel mogelijk maatregelen genomen om vertekening te voorkomen, zoals methoden voor aselecte indeling en blind onderzoek.

2) Het protocol van het onderzoek bevat een uitvoerige beschrijving van de te gebruiken statistische methoden, alsmede een vermelding van het aantal patiënten en de redenen waarom zij in het onderzoek zijn opgenomen (met inbegrip van berekeningen van de statistische waarde van het onderzoek), het te gebruiken significantieniveau en een beschrijving van de statistische eenheid. Maatregelen om vertekening te vermijden, in het bijzonder de methoden voor de aselecte indeling, worden gedocumenteerd. Het betrekken van een groot aantal proefpersonen bij een onderzoek mag niet worden beschouwd als een adequate vervanging van een onderzoek met een deugdelijke controleopzet.

De gegevens over veiligheid worden, rekening houdend met de door de Commissie gepubliceerde richtsnoeren, bestudeerd, waarbij bijzondere aandacht is voor de voorvallen die tot wijziging van de dosering hebben geleid of bijkomende medicatie noodzakelijk hebben gemaakt, ernstige ongewenste voorvallen, voorvallen die tot intrekking hebben geleid, en sterfgevallen. Patiënten of groepen patiënten met een verhoogd risico worden vermeld en bijzondere aandacht wordt besteed aan mogelijk kwetsbare patiënten die in kleine aantallen aanwezig kunnen zijn, bv. kinderen, zwangere vrouwen, ouderen met een zwakke gezondheid, mensen met een duidelijke afwijking op het gebied van metabolisme of excretie enz. De gevolgen van de veiligheidsbeoordeling voor de mogelijke toepassingen van het geneesmiddel worden beschreven.

5.2.5.2. Klinische onderzoeken zonder controlegroep, analyses van gegevens van meer dan een onderzoek en verslagen van overige klinische onderzoeken

De verslagen van deze onderzoeken worden verstrekt.

5.2.6. *Ervaringen na het in de handel brengen*

Als het geneesmiddel al in derde landen is toegelaten, wordt informatie verstrekt over bijwerkingen van het betrokken geneesmiddel en van geneesmiddelen die dezelfde werkzame stof(fen) bevatten, indien mogelijk gerelateerd aan de gebruikte hoeveelheid.

5.2.7. *Statussen en lijsten van individuele patiënten*

Statussen en lijsten van individuele patiëntgegevens die overeenkomstig de door het Bureau gepubliceerde desbetreffende richtsnoeren zijn ingediend, worden in dezelfde volgorde als de verslagen van de klinische onderzoeken verstrekt en gepresenteerd en geïndiceerd naar onderzoek.

DEEL II

SPECIFIEKE DOSSIERS EN EISEN VOOR VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sommige geneesmiddelen hebben zodanige specifieke kenmerken dat alle eisen voor dossiers van aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen die in deel I van deze bijlage zijn opgenomen, moeten worden aangepast. In deze bijzondere situaties gelden passende aangepaste eisen voor de dossiers.

1. LANGDURIG GEBRUIK IN DE MEDISCHE PRAKTIJK

Voor geneesmiddelen waarvan de werkzame stoffen “reeds lang in de medische praktijk worden gebruikt”, als bedoeld in artikel 10, lid 1, punt a), ii), en een erkende werkzaamheid alsmede een aanvaardbaar veiligheidsniveau bieden, gelden de volgende specifieke regels:

De aanvrager verstrekt de modules 1, 2 en 3 overeenkomstig deel I van deze bijlage.

Voor de modules 4 en 5 wordt in een gedetailleerde wetenschappelijke bibliografie aandacht aan niet-klinische en klinische kenmerken besteed.

De volgende specifieke voorschriften gelden voor het aantonen van langdurig gebruik in de medische praktijk:

a) Om vast te stellen dat bestanddelen van geneesmiddelen reeds lang in de medische praktijk worden gebruikt, wordt rekening gehouden met de volgende factoren:

— de periode dat een substantie is gebruikt;

— kwantitatieve aspecten van het gebruik van de substantie;

— de mate van wetenschappelijke belangstelling voor het gebruik van de substantie (zoals die tot uiting komt in de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur), en

— de samenhang in de wetenschappelijke beoordeling.

De periode die nodig is om te kunnen vaststellen dat een substantie reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt, kan derhalve van geval tot geval verschillen. Deze kan echter in geen geval korter zijn dan één decennium, gerekend vanaf het eerste systematische en gedocumenteerde gebruik van de substantie als geneesmiddel in de Gemeenschap.

b) De door de aanvrager verstrekte documentatie bestrijkt alle aspecten van de beoordeling van de veiligheid en/of de werkzaamheid en bevat (een verwijzing naar) een overzicht van de relevante literatuur, waarbij rekening wordt gehouden met onderzoek voor en na het in de handel brengen en met de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur over de opgedane ervaring in de vorm van epidemiologisch onderzoek en met name vergelijkend epidemiologisch onderzoek. Alle documentatie wordt vermeld, ongeacht of deze positief of negatief is. Met betrekking tot de bepalingen inzake “langdurig gebruik in de medische praktijk” is het met name noodzakelijk te verduidelijken dat “bibliografische verwijzingen” naar andere bronnen van bewijsmateriaal (onderzoek na het in de handel brengen, epidemiologisch onderzoek, enz.) en niet alleen gegevens betreffende proeven en onderzoeken kunnen dienen als geldig bewijsmiddel voor de veiligheid en de werkzaamheid van een geneesmiddel, indien in de aanvraag op bevredigende wijze het gebruik van deze informatiebronnen wordt toegelicht en gerechtvaardigd.

c) Bijzondere aandacht wordt besteed aan eventuele ontbrekende informatie en gemotiveerd wordt waarom ondanks het ontbreken van bepaalde onderzoekresultaten een aanvaardbaar niveau van veiligheid en/of werkzaamheid kan worden aangetoond.

d) In de niet-klinische en/of klinische overzichten wordt uiteengezet wat de relevantie is van eventuele ingediende gegevens die betrekking hebben op een ander product dan hetgeen in de handel zal worden gebracht. Beoordeeld wordt of het onderzochte geneesmiddel ondanks de bestaande verschillen als gelijkwaardig kan worden beschouwd met het product waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen wordt aangevraagd.

e) Ervaring na het in de handel brengen met andere producten die dezelfde bestanddelen bevatten is bijzonder belangrijk en de aanvrager houdt uitdrukkelijk rekening met dit aspect.

2. IN WEZEN GELIJKWAARDIGE GENEESMIDDELEN

a) Aanvragen op basis van artikel 10, lid 1, punt a), i), (in wezen gelijkwaardige geneesmiddelen) bevatten alleen de in de modules 1, 2 en 3 van deel I van deze bijlage beschreven gegevens op voorwaarde dat de aanvrager beschikt over toestemming van de houder van de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen om te verwijzen naar de inhoud van diens modules 4 en 5.

b) Aanvragen op basis van artikel 10, lid 1, punt a), iii) (in wezen gelijkwaardige geneesmiddelen d.w.z. generieke geneesmiddelen) bevatten de in de modules 1, 2 en 3 van deel I van deze bijlage beschreven gegevens alsook gegevens die de biologische beschikbaarheid en de biologische equivalentie met het oorspronkelijke geneesmiddel aantonen, op voorwaarde dat het oorspronkelijke geneesmiddel geen biologisch geneesmiddel is (zie deel II, punt 4, gelijkwaardige biologische geneesmiddelen).

In de niet-klinische en klinische overzichten en samenvattingen voor deze geneesmiddelen wordt in het bijzonder aandacht aan de volgende elementen besteed:

— de gronden waarop het geneesmiddel in wezen gelijkwaardig wordt geacht;

— een samenvatting van de verontreinigingen die voorkomen in fabricagepartijen van de werkzame stof(fen) en van het eindproduct (en in voorkomend geval de ontledingsproducten die bij opslag ontstaan) als voorgesteld voor gebruik in de in de handel te brengen geneesmiddelen, met een beoordeling van deze verontreinigingen;

— een beoordeling van de onderzoeken naar de biologische equivalentie of een motivering waarom geen onderzoeken zijn uitgevoerd overeenkomstig de richtsnoeren voor “onderzoek naar biologische beschikbaarheid en biologische equivalentie”;

— een bijwerking van de gepubliceerde literatuur die voor de substantie en voor de aanvraag van belang is. Het kan aanvaardbaar zijn dat voor dit doeleinde artikelen in “peer review” vaktijdschriften worden geannoteerd;

— elke aanspraak in de samenvatting van de kenmerken van het product die niet bekend is van of is afgeleid van de kenmerken van het geneesmiddel en/of de therapeutische categorie ervan wordt in de niet-klinische of klinische overzichten en samenvattingen besproken en onderbouwd met gepubliceerde literatuur en/of aanvullende onderzoeken;

— indien van toepassing moet de aanvrager, wanneer deze aanspraak maakt op gelijkwaardigheid in wezen, aanvullende gegevens verstrekken teneinde het bewijs te leveren van de gelijkwaardigheid van de veiligheids- en werkzaamheidskenmerken van de andere zouten, esters of derivaten van een werkzame stof waarvoor een vergunning is verleend.

3. AANVULLENDE GEGEVENS DIE IN BIJZONDERE SITUATIES VEREIST ZIJN

Indien de werkzame stof van een in wezen gelijkwaardig geneesmiddel hetzelfde therapeutische deel bevat als het oorspronkelijke toegelaten geneesmiddel in combinatie met een ander zout of ester complex of derivaat, wordt aangetoond dat in de farmacokinetiek van het deel, in de farmacodynamiek en/of in de toxiciteit geen wijziging optreedt die het veiligheids- en werkzaamheidsprofiel kan veranderen. Indien dit niet wordt aangetoond, wordt deze combinatie als een nieuwe werkzame stof beschouwd.

Indien een geneesmiddel bestemd is voor een ander therapeutisch gebruik, in een andere farmaceutische vorm wordt aangeboden of bestemd is om op een andere wijze dan wel in andere doses of met een andere dosering te worden toegediend, worden de resultaten van passende toxicologische, farmacologische en/of klinische proeven verstrekt.

4. GELIJKWAARDIGE BIOLOGISCHE GENEESMIDDELEN

De bepalingen van artikel 10, lid 1, punt a), iii), kunnen ontoereikend zijn in het geval van biologische geneesmiddelen. Indien op grond van de voor in wezen gelijkwaardige geneesmiddelen (generieke geneesmiddelen) vereiste informatie de gelijkwaardigheid van twee biologische geneesmiddelen niet kan worden aangetoond, worden hiervoor aanvullende gegevens, in het bijzonder het toxicologische en klinische profiel, verstrekt.

Indien een onafhankelijke aanvrager onder verwijzing naar een in de Gemeenschap toegelaten oorspronkelijk geneesmiddel na het verstrijken van de periode van gegevensbescherming een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen indient voor een biologisch geneesmiddel, als gedefinieerd in deel I, punt 3.2, van deze bijlage, wordt de volgende aanpak toegepast.

— De te verstrekken informatie blijft niet beperkt tot de modules 1, 2 en 3 (chemische, farmaceutische en biologische gegevens), aangevuld met gegevens over de biologische equivalentie en de biologische beschikbaarheid. Per geval wordt overeenkomstig de relevante wetenschappelijke richtsnoeren vastgesteld welke en hoeveel aanvullende gegevens (d.w.z. toxicologische en overige niet-klinische en passende klinische gegevens) moeten worden verstrekt.

— Vanwege de diversiteit van biologische geneesmiddel stelt de bevoegde autoriteit, rekening houdend met de specifieke kenmerken van elk afzonderlijk geneesmiddel, vast welke gespecificeerde onderzoeken, als bedoeld in de modules 4 en 5, vereist zijn.

De toe te passen algemene beginselen worden behandeld in door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren, waarin rekening wordt gehouden met de kenmerken van het betrokken biologische geneesmiddel. Indien het oorspronkelijke toegelaten geneesmiddel meer dan een indicatie heeft, worden de werkzaamheid en veiligheid van het volgens de aanvrager gelijkwaardige geneesmiddel voor elke in de aanvraag vermelde indicatie afzonderlijk gemotiveerd of zo nodig aangetoond.

5. COMBINATIEGENEESMIDDELEN

Aanvragen op basis van artikel 10, lid 1, punt b), betreffen nieuwe geneesmiddelen die uit ten minste twee werkzame stoffen bestaan en die niet eerder als combinatiegeneesmiddel zijn toegelaten.

Voor deze aanvragen wordt een volledig dossier (modules 1 tot en met 5) voor het combinatiegeneesmiddel verstrekt. In voorkomend geval wordt informatie verstrekt over de fabricagelocaties en de veiligheidsbeoordeling voor vreemd materiaal.

6. DOCUMENTATIE VOOR AANVRAGEN IN UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN

Wanneer de aanvrager kan aantonen dat hij geen volledige gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid bij normaal gebruik kan verschaffen omdat:

— de indicaties waarvoor het product is bedoeld zo zelden voorkomen dat niet redelijkerwijs kan worden verwacht dat de aanvrager volledige gegevens verstrekt, of

— volledige gegevens vanwege de stand van de wetenschappelijke kennis op dat moment niet kunnen worden verstrekt, of

— het verzamelen van deze informatie zou indruisen tegen algemeen aanvaarde beginselen van de medische ethiek,

kunnen, overeenkomstig artikel 22, specifieke verplichtingen aan een vergunning voor het in de handel brengen worden verbonden.

Deze verplichtingen kunnen het volgende omvatten:

— de aanvrager moet binnen een door de bevoegde autoriteit vastgestelde termijn een gespecificeerd onderzoeksprogramma voltooien; op basis van de resultaten van dit programma wordt het baten-risicoprofiel opnieuw beoordeeld;

— het geneesmiddel mag alleen op medisch recept worden verstrekt en mag in bepaalde gevallen alleen onder streng medisch toezicht, eventueel in een ziekenhuis, en in geval van radiofarmaceutica door een bevoegd persoon, worden toegediend;

— in de bijsluiter en in alle overige medische informatie moet de arts erop worden gewezen dat over het geneesmiddel in bepaalde, gespecificeerde opzichten nog onvoldoende gegevens beschikbaar zijn.

7. GEMENGDE AANVRAGEN

Onder “gemengde aanvragen” worden verstaan aanvraagdossiers van vergunningen voor het in de handel brengen waarin module 4 en/of module 5 bestaat uit een combinatie van enerzijds verslagen van door de aanvrager uitgevoerde beperkte niet-klinische en/of klinische onderzoeken en anderzijds bibliografische verwijzingen. De overige module of modules komen overeen met de in deel I van deze bijlage beschreven structuur. De bevoegde autoriteit aanvaardt per geval de door de aanvrager voorgestelde vorm.

DEEL III

BIJZONDERE GENEESMIDDELEN

Dit deel bevat specifieke eisen in verband met de aard van bepaalde geneesmiddelen.

1. BIOLOGISCHE GENEESMIDDELEN

1.1. **Uit plasma bereide geneesmiddelen**

Voor uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen kunnen, in afwijking van de bepalingen van module 3, de in "Informatie over de grondstoffen en basismaterialen" vermelde dossiereisen voor uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide grondstoffen worden vervangen door een overeenkomstig dit deel gecertificeerd plasmabasisdossier.

a) Beginselen

Voor de toepassing van deze bijlage:

— wordt onder "plasmabasisdossier" verstaan een op zichzelf staand dossier, dat separaat is van het dossier van een vergunning voor het in de handel brengen, en dat alle relevante, gedetailleerde informatie bevat over het volledige menselijke plasma dat wordt gebruikt als grondstof en/of basismateriaal voor de vervaardiging van sub- of halfproducten, bestanddelen van hulpstoffen en werkzame stoffen die deel uitmaken van de geneesmiddelen of medische hulpmiddelen die bedoeld zijn in Richtlijn 2000/70/EG van het Europees Parlement en de Raad van 16 november 2000 tot wijziging, voor wat medische hulpmiddelen betreft die stabiele derivaten van menselijk bloed of menselijk plasma bevatten, van Richtlijn 93/42/EEG van de Raad ([12]);

— wordt door alle centra of instellingen die menselijk plasma fractioneren of verwerken de reeks relevante gedetailleerde informatie opgesteld en voortdurend bijgewerkt waarnaar in het plasmabasisdossier wordt verwezen;

— dient de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen het plasmabasisdossier bij het Bureau of de bevoegde autoriteit in. Indien de aanvrager of de houder van een vergunning voor het in de handel brengen niet de houder van het plasmabasisdossier is, wordt het plasmabasisdossier aan de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ter beschikking gesteld zodat hij dit bij de bevoegde autoriteit kan indienen. De aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen neemt in alle gevallen de verantwoordelijkheid voor het geneesmiddel op zich;

— wacht de bevoegde autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen beoordeelt, tot het Bureau het certificaat heeft afgegeven alvorens een besluit over de aanvraag te nemen;

— verwijst elk dossier van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel dat een uit menselijk plasma bereid bestanddeel bevat naar het plasmabasisdossier van het als grondstof of basismateriaal gebruikte plasma.

b) Inhoud

Overeenkomstig artikel 109, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2002/98/EG, dat verwijst naar de eisen voor donors en het testen van donaties, bevat het plasmabasisdossier informatie over het als grondstof of basismateriaal gebruikte plasma, in het bijzonder over:

1) de oorsprong van het plasma:

   i) informatie over de centra of instellingen waar het bloed of het plasma wordt afgenomen, alsook over de inspectie en de erkenning ervan, en epidemiologische gegevens over door bloed overdraagbare infecties;

   ii) informatie over de centra of instellingen waar de donaties en de plasmapools worden gecontroleerd, alsook over de inspectie en de erkenning ervan;

   iii) de selectie- en uitsluitingscriteria voor donoren van bloed of plasma;

   iv) het bestaande systeem dat het mogelijk maakt de weg die elke donatie heeft gevolgd van de instelling waar het bloed of het plasma is verzameld, tot het eindproduct en vice versa te traceren;

([12]) PB L 313 van 13.12.2000, blz. 22.

2) de kwaliteit en de veiligheid van het plasma:

   i) de naleving van de monografieën van de Europese Farmacopee;

   ii) de controle van donaties van bloed en plasma en van plasmapools op infectieuze agentia, met inbegrip van informatie over de controlemethoden en, in het geval van plasmacollecties, validatiegegevens over de gebruikte tests;

   iii) de technische kenmerken van de zakken voor de verzameling van bloed of plasma, alsook informatie over de als anticoagulans gebruikte oplossingen;

   iv) de omstandigheden waaronder het plasma wordt bewaard en vervoerd;

   v) de procedures voor inventarisatieperiodes (inventory holds) en/of quarantaineperiodes;

   vi) de typering van de plasmapool;

3) het bestaande systeem tussen de fabrikant van het uit plasma bereide geneesmiddel en/of het centrum of de instantie die het plasma fractioneert of verwerkt enerzijds en de centra of instellingen die het bloed of het plasma verzamelen en controleren anderzijds, waarin de voorwaarden van hun interactie en hun overeengekomen specificaties zijn gedefinieerd.

Bovendien wordt in het plasmabasisdossier een lijst opgenomen van de geneesmiddelen waarvoor het basisdossier geldt, met de vermelding of een vergunning voor het in de handel brengen is verleend of dat de procedure van de verlening van een dergelijke vergunning nog loopt, met inbegrip van de geneesmiddelen die bedoeld zijn in artikel 2 van Richtlijn 2001/20/EEG van het Europees Parlement en de Raad betreffende de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

c) Beoordeling en certificering

— Voor geneesmiddelen waarvoor nog geen vergunning is verleend, dient de aanvrager van een vergunning voor het in de handel brengen bij de bevoegde autoriteit een volledig dossier in, dat vergezeld gaat van een separaat plasmabasisdossier wanneer nog niet zo een dossier bestaat.

— Het plasmabasisdossier wordt door het Bureau wetenschappelijk en technisch beoordeeld. Indien de beoordeling positief is, wordt voor het plasmabasisdossier een certificaat van overeenstemming met de Gemeenschapswetgeving verstrekt, waarbij het beoordelingsverslag wordt gevoegd. Dit certificaat is in de hele Gemeenschap geldig.

— Het plasmabasisdossier wordt jaarlijks bijgewerkt en opnieuw gecertificeerd.

— Voor latere wijzigingen in de voorwaarden van het plasmabasisdossier wordt de beoordelingsprocedure gevolgd van Verordening (EG) nr. 542/95 van de Commissie ([13]) betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van een vergunning om een geneesmiddel in de handel te brengen die binnen het toepassingsgebied van Verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad van 22 juli 1993 (tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen voor en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling) ([14]) valt. De voorwaarden voor de beoordeling van deze wijzigingen zijn vastgelegd bij Verordening (EG) nr. 1085/2003 van de Commissie.

— Als tweede stap volgend op het in het eerste, tweede, derde en vierde streepje bepaalde houdt de bevoegde autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen zal verlenen of heeft verleend, rekening met de gevolgen van de certificering, de hercertificering of de wijziging van het plasmabasisdossier voor het geneesmiddel of de geneesmiddelen in kwestie.

— Indien een plasmabasisdossier uitsluitend overeenkomt met uit bloed of plasma bereide geneesmiddelen waarvan de vergunning voor het in de handel brengen tot één lidstaat is beperkt, wordt de wetenschappelijke en technische beoordeling van dat basisdossier, in afwijking van de bepalingen in het tweede streepje, door de nationale bevoegde autoriteit van die lidstaat uitgevoerd.

([13]) PB L 55 van 11.3.1995, blz. 15.
([14]) PB L 214 van 24.8.1993, blz. 1.

1.2. **Vaccins**

Voor vaccins voor menselijk gebruik gelden, in afwijking van de bepalingen van module 3 inzake "werkzame stoffen", de volgende eisen indien ze op het gebruik van een systeem van vaccinantigeenbasisdossiers zijn gebaseerd.

Het aanvraagdossier van een vergunning voor het in de handel brengen van een vaccin bevat, met uitzondering van influenzavaccins voor mensen, een vaccinantigeenbasisdossier voor elk vaccinantigeen dat een werkzame stof van het vaccin is.

a) Beginselen

Voor de toepassing van deze bijlage:

— wordt onder "vaccinantigeenbasisdossier" verstaan een op zichzelf staand deel van het aanvraagdossier van een vergunning voor het in de handel brengen van een vaccin, dat alle relevante biologische, farmaceutische en chemische informatie bevat over de werkzame stoffen die deel van het geneesmiddel uitmaken. Het op zichzelf staande deel mag gemeenschappelijk zijn voor een of meer monovalente en/of gecombineerde vaccins die door dezelfde aanvrager of houder van een vergunning voor het in de handel brengen worden ingediend;

— kan een vaccin een of verschillende afzonderlijke vaccinantigenen bevatten. Een vaccin bevat evenveel werkzame stoffen als vaccinantigenen;

— bevat een gecombineerd vaccin ten minst twee afzonderlijke vaccinantigenen die bedoeld zijn om een of meer infectieziekten te voorkomen;

— wordt onder "monovalent vaccin" verstaan een vaccin dat één vaccinantigeen bevat dat bedoeld is om één infectieziekte te voorkomen.

b) Inhoud

Het vaccinantigeenbasisdossier bevat de volgende informatie die is afgeleid uit het gedeelte over werkzame stoffen van module 3 (kwalitatieve gegevens), zoals beschreven in deel I van deze bijlage:

werkzame stof:

1. algemene informatie, inclusief de naleving van de relevante monografie(ën) van de Europese Farmacopee;
2. informatie over de vervaardiging van de werkzame stof: deze rubriek betreft het fabricageprocédé, informatie over de grondstoffen en basismaterialen, specifieke maatregelen in verband met overdraagbare spongiforme encefalopathieën (TSE's) en de veiligheidsbeoordeling voor vreemd materiaal en de faciliteiten en uitrusting;
3. typering van de werkzame stof;
4. kwaliteitscontrole van de werkzame stof;
5. referentienorm en -materialen;
6. verpakking en sluitsysteem van de werkzame stof;
7. houdbaarheid van de werkzame stof.

c) Beoordeling en certificering

— Voor nieuwe vaccins die een nieuw vaccinantigeen bevatten dient de aanvrager bij een bevoegde autoriteit een volledig aanvraagdossier voor een vergunning voor het in de handel brengen in, met inbegrip van alle vaccinantigeenbasisdossiers die overeenkomen met elk afzonderlijk vaccinantigeen dat deel uitmaakt van het nieuwe vaccin, wanneer voor het afzonderlijke vaccinantigeen nog geen basisdossier bestaat. Elk vaccinantigeenbasisdossier wordt door het Bureau wetenschappelijk en technisch beoordeeld. Indien de beoordeling positief is, wordt voor elk vaccinantigeenbasisdossier een certificaat van overeenstemming met de Gemeenschapswetgeving verstrekt, waarbij het beoordelingsverslag wordt gevoegd. Het certificaat is in de hele Gemeenschap geldig.

— De bepalingen van het eerste streepje gelden ook voor vaccins die bestaan uit een nieuwe combinatie van vaccinantigenen, ongeacht of een of meer van deze vaccinantigenen deel uitmaken van reeds in de Gemeenschap toegelaten vaccins of niet.

— Wijzigingen van de inhoud van een vaccinantigeenbasisdossier voor een in de Gemeenschap toegelaten vaccin worden door het Bureau wetenschappelijk en technisch beoordeeld overeenkomstig de procedure die is vastgelegd in Verordening (EG) nr. 1085/2003 van de Commissie. Indien de beoordeling positief is, verstrekt het Bureau een certificaat van overeenstemming met de Gemeenschapswetgeving voor het vaccinantigeenbasisdossier. Dit certificaat is in de hele Gemeenschap geldig.

— Indien een vaccinantigeenbasisdossier uitsluitend overeenkomt met een vaccin waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen geldt die niet volgens een communautaire procedure is of zal worden verleend, wordt, op voorwaarde dat het toegelaten vaccin vaccinantigenen bevat die niet volgens een communautaire procedure zijn beoordeeld, de wetenschappelijke en technische beoordeling van het vaccinantigeenbasisdossier en de latere wijzigingen ervan, in afwijking van de bepalingen van het eerste, tweede en derde streepje, uitgevoerd door de nationale bevoegde autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen heeft verleend.

— Als tweede stap volgend op het in het eerste, tweede, derde en vierde streepje bepaalde houdt de bevoegde autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen zal verlenen of heeft verleend, rekening met de gevolgen van de certificering, de hercertificering of de wijziging van het vaccinantigeenbasisdossier voor het geneesmiddel of de geneesmiddelen in kwestie.

2. RADIOFARMACEUTICA EN UITGANGSSTOFFEN

2.1. **Radiofarmaceutica**

Voor de toepassing van dit hoofdstuk wordt voor aanvragen op basis van artikel 6, lid 2, en artikel 9 een volledig dossier ingediend waarin de volgende specifieke bijzonderheden zijn opgenomen:

Module 3

a) In de context van een radiofarmaceutische kit, waarbij radioactieve labeling plaatsvindt na levering door de fabrikant, wordt onder “de werkzame stof” verstaan, dat deel van de formulering dat is bedoeld om de radionuclide te dragen of daaraan te binden. De beschrijving van de wijze van vervaardiging van radiofarmaceutische kits bevat details over de vervaardiging van de kit en details van de aanbevolen uiteindelijke handelwijze om het radioactieve geneesmiddel te produceren. De noodzakelijke specificaties van de radionuclide worden beschreven, in voorkomend geval overeenkomstig de algemene monografie of de specifieke monografieën van de Europese Farmacopee. Daarnaast worden de stoffen die essentieel zijn voor de radioactieve labeling, beschreven. De structuur van de stof waarvoor radioactieve labeling heeft plaatsgevonden, wordt ook beschreven.

   Bij radionucliden worden de betrokken nucleaire reacties besproken.

   Bij een generator worden zowel de moeder- als de dochterradionuclide als werkzame stof beschouwd.

b) Er worden bijzonderheden verstrekt omtrent de aard van de radionuclide, de identiteit van de isotoop, mogelijke verontreinigingen, de drager, het gebruik en de specifieke activiteit.

c) Onder grondstoffen vallen ook de te bestralen materialen.

d) Er wordt aandacht besteed aan chemische en radiochemische zuiverheid en de relatie ervan met de biologische distributie.

e) De zuiverheid van de radionucliden, de radiochemische zuiverheid en de specifieke activiteit worden beschreven.

f) Voor generatoren worden bijzonderheden verstrekt omtrent de controle van de moeder- en dochterradionucliden. Bij generator-eluaten worden gegevens verstrekt over de controle van de moederradionucliden en andere bestanddelen van het generatorsysteem.

g) De eis dat het gehalte aan werkzame stoffen wordt uitgedrukt in het gewicht van de werkzame delen, is alleen voor radiofarmaceutische kits van toepassing. Voor radionucliden wordt de radioactiviteit uitgedrukt in becquerel op een bepaalde datum en indien nodig op een bepaald tijdstip, met vermelding van de tijdzone. Tevens wordt de aard van de straling vermeld.

h) Voor kits worden in de specificaties van het eindproduct controles van de werking van producten na radioactieve labeling opgenomen. Daarbij wordt de radiochemische zuiverheid en de zuiverheid van de radionucliden van de radioactief gelabelde stof afdoende gecontroleerd. Alle materialen die voor de radioactieve labeling essentieel zijn, worden kwalitatief en kwantitatief bepaald.

i) Voor radionuclidegeneratoren, radionuclidekits en radioactief gelabelde producten wordt informatie over de houdbaarheid verstrekt. De houdbaarheid tijdens het gebruik van radiofarmaceutica in verpakkingen met meer dan één dosis wordt gedocumenteerd.

Module 4

Aangenomen wordt dat toxiciteit kan samenhangen met een stralingsdosis. Bij diagnose is dit een gevolg van het gebruik van radiofarmaceutica en bij therapie is dit de gewenste eigenschap. Bij de beoordeling van de veiligheid en de werkzaamheid van radiofarmaceutica wordt dan ook aandacht besteed aan de eisen die aan geneesmiddelen worden gesteld en aan stralingsdosimetrieaspecten. De blootstelling van organen of weefsels aan straling wordt gedocumenteerd. Er worden ramingen opgesteld van de geabsorbeerde stralingsdosis volgens een gespecificeerd internationaal erkend systeem via een bepaalde toedieningsweg.

Module 5

De resultaten van klinische proeven worden in voorkomend geval in de klinische overzichten opgenomen; het ontbreken van deze resultaten wordt gemotiveerd.

2.2. **Radiofarmaceutische uitgangsstoffen voor radioactieve labeling**

In het specifieke geval van een radiofarmaceutische uitgangsstof die uitsluitend voor radioactieve labeling is bestemd, is het hoofddoel informatie te geven over de mogelijke gevolgen van weinig efficiënte radioactieve labeling of van de in vivo dissociatie van het radioactief gelabelde conjugaat, d.w.z. vraagstukken in verband met de effecten van de vrije radionuclide voor de patiënt. Bovendien wordt relevante informatie gegeven over de beroepsrisico's, d.w.z. de blootstelling van het ziekenhuispersoneel en van het milieu aan straling.

In het bijzonder wordt in voorkomend geval de volgende informatie gegeven:

Module 3

Module 3 is in voorkomend geval van toepassing op de registratie van radiofarmaceutische uitgangsstoffen, zoals hierboven in punt a) tot en met i) gedefinieerd.

Module 4

De resultaten worden verstrekt van onderzoeken naar de toxiciteit bij eenmalige toediening en bij herhaalde toediening die zijn uitgevoerd overeenkomstig de bepalingen ten aanzien van goede laboratoriumpraktijken van de Richtlijnen 87/18/EEG en 88/320/EEG van de Raad; het ontbreken van deze resultaten wordt gemotiveerd.

Onderzoeken naar de mutageniciteit van de radionuclide worden in dit bijzondere geval niet nuttig geacht.

Er wordt informatie gegeven over de chemische toxiciteit en over de dispositie van de relevante "koude" nuclide.

Module 5

Klinische informatie die afkomstig is van klinische onderzoeken naar de uitgangsstof zelf wordt niet relevant geacht in het specifieke geval van een radiofarmaceutische uitgangsstof die uitsluitend voor radioactieve labeling is bestemd.

Er wordt echter wel informatie gegeven waaruit de klinische bruikbaarheid van de radiofarmaceutische uitgangsstof blijkt wanneer deze wordt gebonden aan relevante transportmoleculen.

3. HOMEOPATISCHE GENEESMIDDELEN

Dit hoofdstuk bevat specifieke bepalingen over de toepassing van de modules 3 en 4 op homeopathische geneesmiddelen, als gedefinieerd in artikel 1, lid 5.

Module 3

Module 3 is van toepassing op de documenten die overeenkomstig artikel 15 worden ingediend bij de vereenvoudigde registratie van de in artikel 14, lid 1, bedoelde homeopathische geneesmiddelen en op de documenten voor de toelating van andere homeopathische geneesmiddelen, als bedoeld in artikel 16, lid 1, behoudens de volgende wijzigingen.

a) Terminologie

De Latijnse naam van de homeopathische grondstof die in het aanvraagdossier voor een vergunning voor het in de handel brengen is beschreven moet overeenkomen met de Latijnse titel van de Europese Farmacopee of, bij ontstentenis daarvan, een officiële farmacopee van een lidstaat. In voorkomend geval worden de in elke lidstaat gebruikte traditionele naam of namen vermeld.

b) Controle van de grondstoffen

De bij de aanvraag gevoegde gegevens en documenten over grondstoffen, dat wil zeggen alle gebruikte materialen, met inbegrip van basismaterialen en tussenproducten tot aan de uiteindelijke verdunde oplossing die in het eindproduct worden opgenomen, worden aangevuld met aanvullende gegevens over de homeopathische grondstof.

De algemene kwaliteitseisen gelden voor alle grondstoffen en basismaterialen alsook voor tussenstappen in het fabricageprocédé dat leidt tot de uiteindelijke verdunde oplossing die in het eindproduct wordt opgenomen. Indien mogelijk is een kwantitatieve analyse vereist indien toxische bestanddelen aanwezig zijn en indien de kwaliteit van de uiteindelijke verdunde oplossing die in het product wordt opgenomen door de hoge verdunningsgraad niet kan worden gecontroleerd. Elke stap van het fabricageprocédé, van de grondstof tot de uiteindelijke verdunde oplossing die in het eindproduct wordt opgenomen, wordt volledig beschreven.

Indien sprake is van verdunningen, vindt de verdunning plaats volgens de homeopathische fabricagemethoden die zijn vastgelegd in de desbetreffende monografie van de Europese Farmacopee of anders in een officiële farmacopee van een lidstaat.

c) Controle van het eindproduct

De algemene kwaliteitseisen zijn van toepassing op homeopathische eindproducten; elke uitzondering wordt door de aanvrager afdoende gemotiveerd.

Alle toxicologisch relevante bestanddelen worden vastgesteld en kwantitatief geanalyseerd. Indien gemotiveerd kan worden dat vaststelling en/of kwantitatieve analyse van alle toxicologisch relevante bestanddelen niet mogelijk is, bijvoorbeeld door de oplossing ervan in het eindproduct, wordt de kwaliteit aangetoond door volledige validatie van het fabricage- en verdunprocédé.

d) Houdbaarheidsproeven

De houdbaarheid van het eindproduct moet worden aangetoond. De houdbaarheidsgegevens van homeopathische grondstoffen kunnen over het algemeen ook worden aangehouden voor de eruit verkregen verdunningen en poeders. Indien door de verdunningsgraad de werkzame stof niet kan worden vastgesteld of kwantitatief kan worden geanalyseerd, kunnen de houdbaarheidsgegevens van de farmaceutische vorm in aanmerking worden genomen.

Module 4

Module 4 is van toepassing op de vereenvoudigde registratie van de in artikel 14, lid 1, bedoelde homeopathische geneesmiddelen, behoudens de volgende specificaties.

Eventuele ontbrekende informatie moet worden gemotiveerd, bijvoorbeeld moet worden gemotiveerd waarom ondanks het ontbreken van bepaalde onderzoekresultaten een aanvaardbaar veiligheidsniveau kan worden aangetoond.

4. KRUIDENGENEESMIDDELEN

Voor aanvragen voor kruidengeneesmiddelen wordt een volledig dossier ingediend waarin de volgende specifieke bijzonderheden zijn opgenomen.

Module 3

Module 3, met inbegrip van de naleving van de monografie(ën) van de Europese Farmacopee, is van toepassing op de toelating van kruidengeneesmiddelen. Er wordt rekening gehouden met de stand van de wetenschap ten tijde van de indiening van de aanvraag.

De volgende specifieke aspecten voor kruidengeneesmiddelen worden in aanmerking genomen:

1) kruidensubstanties en kruidenpreparaten

In deze bijlage worden de termen “kruidensubstanties en kruidenpreparaten” beschouwd als equivalent aan de termen “herbal drugs and herbal drug preparations”, zoals gedefinieerd in de Europese Farmacopee.

In de rubriek betreffende de nomenclatuur van de kruidensubstantie worden de binominale wetenschappelijke naam van de plant (geslacht, soort, variëteit en auteur) en (in voorkomend geval) het chemotype vermeld, alsook de delen van de planten, de definitie van de kruidensubstantie, de overige namen (synoniemen die in andere farmacopees zijn vermeld) en de laboratoriumcode.

In de rubriek betreffende de nomenclatuur van het kruidenpreparaat worden de binominale wetenschappelijke naam van de plant (geslacht, soort, variëteit en auteur) en (in voorkomend geval) het chemotype vermeld, alsook de delen van de planten, de definitie van het kruidenpreparaat, de verhouding kruidensubstantie/kruidenpreparaat, de extractiemiddelen, de overige namen (synoniemen die in andere farmacopees zijn vermeld) en de laboratoriumcode.

In de rubriek betreffende de structuur worden voor de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, voor de kruidenpreparaten de fysieke vorm, een beschrijving van de bestanddelen met bekende therapeutische werking of markers (de molecuulformule, de relatieve molecuulmassa, de structuurformule, inclusief relatieve en absolute stereochemie, de molecuulformule en de relatieve molecuulmassa) en andere bestanddelen vermeld.

In de rubriek betreffende de fabrikant van de kruidensubstantie worden, in voorkomend geval, de naam, het adres en de verantwoordelijkheid van elke leverancier, inclusief contractanten, vermeld, alsook elke voorgestelde locatie of faciliteit die bij de productie of verzameling en bij de controle van de kruidensubstantie betrokken is.

In de rubriek betreffende de fabrikant van het kruidenpreparaat worden in voorkomend geval de naam, het adres en de verantwoordelijkheid van elke fabrikant, inclusief toeleveranciers, vermeld, alsook elke voorgestelde fabricagelocatie of faciliteit die bij de vervaardiging en de controle van het kruidenpreparaat betrokken is.

In de rubriek betreffende de beschrijving van het fabricageprocédé en van de procesbewaking wordt voor kruidensubstanties een adequate beschrijving gegeven van de productie en de verzameling van de planten, met vermelding van de geografische oorsprong van de geneeskrachtige planten en van de omstandigheden waaronder deze worden gekweekt, geoogst, gedroogd en bewaard.

In de rubriek betreffende de beschrijving van het fabricageprocédé en van de procesbewaking wordt voor kruidenpreparaten een adequate beschrijving gegeven van het fabricageprocédé van het kruidenpreparaat, waarbij de verwerking, de oplosmiddelen en reagentia, de zuiveringsfasen en de normalisatie worden beschreven.

In de rubriek betreffende de ontwikkeling van het fabricageprocédé wordt een beknopte samenvatting gegeven waarin de ontwikkeling van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, van de kruidenpreparaten wordt beschreven, waarbij rekening wordt gehouden met de voorgestelde wijze van toediening en het voorgestelde gebruik. In voorkomend geval worden de resultaten besproken van vergelijkingen tussen de fytochemische samenstelling van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, van de kruidenpreparaten die in de ondersteunende bibliografische gegevens zijn gebruikt enerzijds, en van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, de kruidenpreparaten die als werkzame stof voorkomen in het kruidengeneesmiddel waarop de aanvraag betrekking heeft anderzijds.

In de rubriek betreffende de toelichting van de structuur en van andere kenmerken van de kruidensubstantie wordt informatie gegeven over de botanische, macroscopische, microscopische en fytochemische typering en zo nodig over de biologische activiteit.

In de rubriek betreffende de toelichting van de structuur en van andere kenmerken van het kruidenpreparaat wordt informatie gegeven over de fytochemische en de fysisch-chemische typering en zo nodig over de biologische activiteit.

De specificaties van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, van de kruidenpreparaten, worden verstrekt.

De analyseprocedures die voor de controle van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, van de kruidenpreparaten worden gebruikt, worden verstrekt.

In de rubriek betreffende de validatie van analyseprocedures wordt informatie gegeven over de analytische validatie, inclusief experimentele gegevens over de analyseprocedures, die voor de controle van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, van de kruidenpreparaten worden gebruikt.

In de rubriek betreffende analyses van fabricagepartijen worden de fabricagepartijen beschreven en de resultaten van analyses van fabricagepartijen opgenomen voor de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, voor de kruidenpreparaten, inclusief in een farmacopee opgenomen substanties.

Er wordt een motivering van de specificaties van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, van de kruidenpreparaten verstrekt.

Er wordt informatie gegeven over de referentienormen of -materialen die voor de controle van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, van de kruidenpreparaten worden gebruikt.

Indien over de kruidensubstantie of het kruidenpreparaat een monografie is opgesteld, kan de aanvrager een goedkeuringscertificaat aanvragen dat door het Europees Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit is verleend.

2) Kruidengeneesmiddelen

In de rubriek betreffende de ontwikkeling van de formulering wordt een beknopte samenvatting gegeven waarin de ontwikkeling van het kruidengeneesmiddel wordt beschreven, waarbij rekening wordt gehouden met de voorgestelde wijze van toediening en het voorgestelde gebruik. In voorkomend geval worden de resultaten besproken van vergelijkingen tussen de fytochemische samenstelling van de producten die in ondersteunende bibliografische gegevens zijn gebruikt en van het kruidengeneesmiddel waarop de aanvraag betrekking heeft.

5. WEESGENEESMIDDELEN

— Voor weesgeneesmiddelen in de zin van Verordening (EG) nr. 141/2000 kunnen de algemene bepalingen van deel II, punt 6 (uitzonderlijke omstandigheden), worden toegepast. De aanvrager motiveert dan in de niet-klinische en klinische samenvattingen waarom het niet mogelijk is de volledige informatie te verstrekken en motiveert de verhouding voordelen/risico's voor het betrokken weesgeneesmiddel.

— Wanneer een aanvrager van een vergunning voor het in de handel brengen van een weesgeneesmiddel zich beroept op de bepalingen van artikel 10, lid 1, punt a), ii), en deel II, punt 1, van deze bijlage (langdurig gebruik in de medische praktijk), kan het systematische en gedocumenteerde gebruik van de desbetreffende substantie — bij wijze van afwijking — verwijzen naar het gebruik van die substantie in overeenstemming met de bepalingen van artikel 5 van deze richtlijn.

DEEL IV

GENEESMIDDELEN VOOR GEAVANCEERDE THERAPIE

1. INLEIDING

Aanvragen van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, zoals gedefinieerd in artikel 2, lid 1, onder a), van Verordening (EG) nr. 1394/2007, moeten ten aanzien van de vorm voldoen aan de eisen in deel I van deze bijlage (modules 1 tot en met 5).

De technische eisen voor biologische geneesmiddelen in deel I, modules 3, 4 en 5, van deze bijlage zijn van toepassing. In de specifieke eisen voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie in de punten 3, 4 en 5 van dit deel wordt uitgelegd op welke wijze de eisen in deel I op geneesmiddelen voor geavanceerde therapie moeten worden toegepast. Daarnaast zijn, waar nodig, aanvullende eisen vastgesteld met het oog op de specifieke eigenschappen van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.

Vanwege de specifieke aard van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie kan, overeenkomstig de wetenschappelijke richtsnoeren ten aanzien van de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen waarnaar in punt 4 van de "Inleiding en algemene beginselen" wordt verwezen, aan de hand van een risicoanalyse worden bepaald in hoeverre kwalitatieve, niet-klinische en klinische gegevens in de vergunning-aanvraag moeten worden opgenomen.

De risicoanalyse kan de volledige ontwikkeling omvatten. Risicofactoren die in aanmerking kunnen worden genomen zijn: de oorsprong van de cellen (autoloog, allogeen, xenogeen), de proliferatie- en/of differentiatiecapaciteit, de mate waarin een immuunrespons kan worden opgewekt, het celmanipulatieniveau, de combinatie van cellen met bioactieve moleculen of structurele materialen, de aard van de geneesmiddelen voor gentherapie, de replicatiecapaciteit van in vivo gebruikte virussen of micro-organismen, de mate van integratie van nucleïnezuursequenties of genen in het genoom, de functionaliteit op lange termijn, het risico van oncogenese en de wijze van toediening of gebruik.

In de risicoanalyse kan ook aandacht worden besteed aan relevante niet-klinische en klinische gegevens die beschikbaar zijn of aan ervaring met gerelateerde andere geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.

Iedere afwijking van de eisen in deze bijlage moet wetenschappelijk gemotiveerd worden in module 2 van het aanvraagdossier. Wanneer de hierboven beschreven risicoanalyse wordt uitgevoerd, moet deze ook in module 2 worden opgenomen en beschreven. Daarbij moet worden ingegaan op de toegepaste methoden, de aard van de vastgestelde risico's en de implicaties van de risicoanalyse voor het ontwikkelings- en beoordelingsprogramma, alsook op de eventuele afwijkingen van de eisen van deze bijlage op basis van de risicoanalyse.

2. DEFINITIES

Naast de definities in Verordening (EG) nr. 1394/2007 gelden voor de toepassing van deze bijlage ook de definities in de punten 2.1 en 2.2.

2.1. **Geneesmiddel voor gentherapie**

Onder "geneesmiddelen voor gentherapie" worden biologische geneesmiddelen met de volgende eigenschappen verstaan:

a) het geneesmiddel bevat een werkzame stof die geheel of gedeeltelijk bestaat uit recombinant nucleïnezuur dat bij de mens wordt gebruikt of aan de mens wordt toegediend om een genetische sequentie te reguleren, te repareren, te vervangen, toe te voegen of te verwijderen;

b) de therapeutische, profylactische of diagnostische werking van het geneesmiddel houdt rechtstreeks verband met de erin opgenomen recombinante nucleïnezuursequentie of met het genetische expressieproduct van die sequentie.

Vaccins tegen infectieziekten worden niet als geneesmiddelen voor gentherapie beschouwd.

2.2. **Geneesmiddel voor somatische celtherapie**

Onder "geneesmiddelen voor somatische celtherapie" worden biologische geneesmiddelen met de volgende eigenschappen verstaan:

a) het geneesmiddel bestaat geheel of gedeeltelijk uit cellen of weefsels die wezenlijk gemanipuleerd zijn, waarbij hun voor het beoogde klinische gebruik relevante biologische eigenschappen, fysiologische functies of structurele eigenschappen zijn gewijzigd, dan wel uit cellen of weefsels die niet bestemd zijn om bij de ontvanger voor dezelfde essentiële functie(s) te worden gebruikt als die waarvoor zij bij de donor dienden;

b) het geneesmiddel wordt aangediend als hebbende eigenschappen om een ziekte te behandelen, te voorkomen of te diagnosticeren door het farmacologische, immunologische of metabolische effect van deze cellen of weefsels, of wordt daarvoor bij de mens gebruikt dan wel aan de mens toegediend.

Voor de toepassing van punt a) worden in het bijzonder de in bijlage I bij Verordening (EG) nr. 1394/2007 genoemde manipulaties niet als wezenlijke manipulaties beschouwd.

3. SPECIFIEKE EISEN TEN AANZIEN VAN MODULE 3

3.1. **Specifieke eisen voor alle geneesmiddelen voor geavanceerde therapie**

Er moet een beschrijving worden gegeven van het traceringssysteem dat de houder van een vergunning voor het in de handel brengen van plan is op te zetten en bij te houden om te waarborgen dat elk individueel geneesmiddel en de grondstoffen en basismaterialen ervan, met inbegrip van alle stoffen die met de weefsels of cellen die het eventueel bevat in contact komen, kunnen worden getraceerd gedurende het hele proces van de keuze van de bron, de vervaardiging, het verpakken, de opslag, het vervoer en de aflevering bij het ziekenhuis, de instelling of de particuliere praktijk waar het wordt gebruikt.

Het traceringssysteem moet complementair en verenigbaar zijn met de voorschriften in Richtlijn 2004/23/EG van het Europees Parlement en de Raad ([15]) ten aanzien van menselijke cellen en weefsels met uitzondering van bloedcellen, en in Richtlijn 2002/98/EG ten aanzien van menselijke bloedcellen.

3.2. **Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor gentherapie**

3.2.1. *Inleiding: eindproduct, werkzame stof en grondstoffen*

3.2.1.1. Geneesmiddelen voor gentherapie die een of meer recombinante nucleïnezuursequenties of genetisch gemodificeerde micro-organismen of virussen bevatten

Het eindproduct bestaat uit een of meer nucleïnezuursequenties of genetisch gemodificeerde micro-organismen of virussen, geformuleerd in hun definitieve primaire verpakking voor het beoogde medische gebruik. Het eindproduct mag gecombineerd zijn met een medisch hulpmiddel of een actief implanteerbaar medisch hulpmiddel.

De werkzame stof bestaat uit een of meer nucleïnezuursequenties of genetisch gemodificeerde micro-organismen of virussen.

([15]) PB L 102 van 7.4.2004, blz. 48.

3.2.1.2. Geneesmiddelen voor gentherapie die genetisch gemodificeerde cellen bevatten

Het eindproduct bestaat uit genetisch gemodificeerde cellen, geformuleerd in de definitieve primaire verpakking voor het beoogde medische gebruik. Het eindproduct mag gecombineerd zijn met een medisch hulpmiddel of een actief implanteerbaar medisch hulpmiddel.

De werkzame stof bestaat uit cellen die genetisch gemodificeerd zijn met een van de hierboven in punt 3.2.1.1 beschreven producten.

3.2.1.3. Bij geneesmiddelen die uit virussen of virale vectoren bestaan, zijn de grondstoffen de bestanddelen waaruit de virale vector is verkregen, d.w.z. het uitgangsvirus of de uitgangsvector dan wel de plasmiden die worden gebruikt om de verpakkingscellen te transfecteren en de moedercelbank van de verpakkingscellijn.

3.2.1.4. Bij geneesmiddelen die bestaan uit plasmiden, niet-virale vectoren en genetisch gemodificeerde micro-organismen die geen virussen of virale vectoren zijn, zijn de grondstoffen de bestanddelen die worden gebruikt om de producerende cel te genereren, d.w.z. het plasmide, de gastheerbacterie en de moedercelbank van recombinante microbiële cellen.

3.2.1.5. Bij genetisch gemodificeerde cellen moeten de grondstoffen de bestanddelen zijn die worden gebruikt om de genetisch gemodificeerde cellen te verkrijgen, d.w.z. de grondstoffen voor de productie van de vector, de vector en de menselijke of dierlijke cellen. De beginselen inzake goede praktijken bij het vervaardigen zijn van toepassing op het banksysteem dat voor de verdere productie van de vector wordt gebruikt.

3.2.2. *Specifieke eisen*

Naast de eisen in deel I, punten 3.2.1 en 3.2.2, van deze bijlage, gelden ook de volgende eisen:

a) er moet informatie worden verstrekt over alle grondstoffen die voor de vervaardiging van de werkzame stof worden gebruikt, met inbegrip van producten die nodig zijn om menselijke of dierlijke cellen genetisch te modificeren en om de genetisch gemodificeerde cellen vervolgens eventueel te kweken en te preserveren, waarbij rekening moet worden gehouden met het mogelijk ontbreken van zuiveringsstappen;

b) voor geneesmiddelen die een micro-organisme of een virus bevatten, moeten gegevens worden verstrekt over de genetische modificatie, de sequentieanalyse, de afzwakking van de virulentie, tropisme voor bepaalde weefsels en celtypen, de celcyclusafhankelijkheid van het micro-organisme of het virus, de pathogenese en de eigenschappen van de ouderstam;

c) procesgerelateerde en productgerelateerde verontreinigingen moeten in de desbetreffende delen van het dossier worden beschreven; dit geldt in het bijzonder voor replicatiecompetente viruscontaminanten, wanneer het de bedoeling is dat de vector niet-replicatiecompetent is;

d) voor plasmiden moeten de verschillende vormen gedurende de hele houdbaarheidsduur van het geneesmiddel worden gekwantificeerd;

e) voor genetisch gemodificeerde cellen moeten de celeigenschappen voor en na de genetische modificatie, alsook voor en na de eventuele invries- en opslagprocedures, worden getest.

Voor genetisch gemodificeerde cellen moeten, naast de specifieke eisen voor geneesmiddelen voor gentherapie, ook de kwaliteitseisen voor geneesmiddelen voor somatische celtherapie en voor weefselmanipulatieproducten (zie punt 3.3) worden toegepast.

3.3. **Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor somatische celtherapie en voor weefselmanipulatieproducten**

3.3.1. *Inleiding: eindproduct, werkzame stof en grondstoffen*

Het eindproduct bestaat uit de werkzame stof, geformuleerd in haar primaire verpakking voor het beoogde medische gebruik en, in het geval van gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, in haar definitieve combinatie.

De werkzame stof is uit de gemanipuleerde cellen en/of weefsels samengesteld.

Aanvullende stoffen (bv. scaffolds, matrices, hulpmiddelen, biomaterialen, biomoleculen en/of andere bestanddelen) die gecombineerd zijn met gemanipuleerde cellen waarvan zij een integrerend deel uitmaken, worden als grondstoffen beschouwd, ongeacht of zij al dan niet van biologische oorsprong zijn.

Materialen die bij de vervaardiging van de werkzame stof worden gebruikt (bv. kweekmedia, groeifactoren) en niet bedoeld zijn om deel uit te maken van de werkzame stof, worden als basismaterialen beschouwd.

3.3.2. *Specifieke eisen*

Naast de eisen in deel I, punten 3.2.1 en 3.2.2, van deze bijlage, gelden ook de volgende eisen:

3.3.2.1. Grondstoffen

a) er moet beknopte informatie worden gegeven over het doneren, verkrijgen en testen van de als grondstof gebruikte menselijke weefsels en cellen overeenkomstig Richtlijn 2004/23/EG. Als niet-gezonde cellen of weefsels (bv. kankerweefsel) als grondstof zijn gebruikt, moet dit gebruik worden gemotiveerd;

b) als allogene celpopulaties zijn samengevoegd, moeten de poolingstrategieën worden beschreven, alsook de maatregelen waarmee de traceerbaarheid wordt verzekerd;

c) aan de potentiële variabiliteit die door de menselijke of dierlijke weefsels en cellen ontstaat moet aandacht worden besteed in het kader van de validering van het vervaardigingsproces, de typering van de werkzame stof en het eindproduct, de ontwikkeling van analyses, de vaststelling van specificaties en de stabiliteit;

d) voor geneesmiddelen op basis van xenogene cellen moet informatie worden verstrekt over de bron van de dieren (geografische oorsprong, veehouderij, leeftijd), specifieke aanvaardingscriteria, preventie- en controlemaatregelen voor infecties bij de bron- of donordieren, het testen van de dieren op infectieus materiaal, met inbegrip van verticaal overgedragen micro-organismen en virussen en bewijzen voor de geschiktheid van de dierfaciliteiten;

e) voor geneesmiddelen op basis van cellen van genetisch gemodificeerde dieren moeten de specifieke eigenschappen van de cellen in verband met de genetische modificatie worden beschreven. De methode waarmee het transgene dier is ontstaan moet uitvoerig worden beschreven en het dier moet worden getypeerd;

f) de technische eisen in punt 3.2 zijn van toepassing op de genetische modificatie van de cellen;

g) de testregeling voor eventuele aanvullende stoffen (scaffolds, matrices, hulpmiddelen, biomaterialen, biomoleculen of andere bestanddelen) die met gemanipuleerde cellen worden gecombineerd of daarvan een integrerend deel uitmaken, moet worden beschreven en gemotiveerd;

h) voor scaffolds, matrices en hulpmiddelen die onder de definitie van een medisch hulpmiddel of een actief implanteerbaar medisch hulpmiddel vallen, moet de in punt 3.4 bedoelde informatie worden verstrekt met het oog op de beoordeling van het gecombineerde geneesmiddel voor geavanceerde therapie.

3.3.2.2. Vervaardigingsproces

a) het vervaardigingsproces moet worden gevalideerd om te zorgen voor charge- en procesconsistentie, functionele integriteit van de cellen tijdens de vervaardiging en het vervoer en tot het moment van toepassing of toediening en een goede differentiatietoestand;

b) als cellen rechtstreeks in of op een matrix, scaffold of hulpmiddel worden gekweekt, moet informatie worden gegeven over de validering van het celkweekproces ten aanzien van de cellengroei, de functie en de integriteit van de combinatie.

3.3.2.3. Typering en controlestrategie

a) er moet relevante informatie worden gegeven over de typering van de celpopulatie of het celmengsel wat betreft identiteit, zuiverheid (bv. vreemd microbieel materiaal en cellulaire contaminanten), levensvatbaarheid, werkzaamheid, karyologie, tumorigeniteit en geschiktheid voor het beoogde medische gebruik. De genetische stabiliteit van de cellen moet worden aangetoond;

b) er moet kwalitatieve en zo mogelijk ook kwantitatieve informatie worden gegeven over proces- en productgerelateerde verontreinigingen en over eventueel materiaal dat tijdens de vervaardiging afbraakproducten zou kunnen introduceren. Het determinatieniveau voor verontreinigingen moet worden gemotiveerd;

c) als bepaalde vrijgavetests niet op de werkzame stof of het eindproduct, maar alleen op belangrijke tussenproducten kunnen worden uitgevoerd en/of als alleen tests tijdens het proces kunnen worden uitgevoerd, moet dit worden gemotiveerd;

d) wanneer een geneesmiddel op basis van cellen biologisch actieve moleculen (zoals groeifactoren en cytokinen) bevat, moeten hun effect en de interactie met de andere bestanddelen van de werkzame stof worden getypeerd;

e) wanneer een driedimensionale structuur deel uitmaakt van de beoogde functie, moet bij de typering van deze geneesmiddelen op basis van cellen ook aandacht worden besteed aan de differentiatietoestand, de structurele en functionele organisatie van de cellen en de eventueel gegenereerde extracellulaire matrix. Zo nodig moet de fysisch-chemische typering worden aangevuld met niet-klinisch onderzoek.

3.3.2.4. Hulpstoffen

Op hulpstoffen die in geneesmiddelen op basis van cellen of weefsels worden gebruikt (bv. de bestanddelen van het transportmedium) zijn de eisen voor nieuwe hulpstoffen in deel I van deze bijlage van toepassing, tenzij er gegevens over de interacties tussen de cellen of weefsels en de hulpstoffen zijn.

3.3.2.5. Ontwikkelingsonderzoeken

In de beschrijving van het ontwikkelingsprogramma moet de keuze van de materialen en processen aan de orde komen. Met name moet de integriteit van de celpopulatie in de definitieve formulering worden besproken.

3.3.2.6. Referentiemateriaal

Er moet een referentiestandaard worden gedocumenteerd en getypeerd die relevant en specifiek is voor de werkzame stof en/of het eindproduct.

3.4. **Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die hulpmiddelen bevatten**

3.4.1. *Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die hulpmiddelen bevatten, als bedoeld in artikel 7 van Verordening (EG) nr. 1394/2007*

Er moet een beschrijving worden gegeven van de fysieke eigenschappen en prestaties van het geneesmiddel en van de methoden voor het ontwerpen van het geneesmiddel.

Ook moet de interactie tussen en de verenigbaarheid van de genen, cellen en/of weefsels en de structurele bestanddelen worden beschreven.

3.4.2. *Gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, als gedefinieerd in artikel 2, lid 1, punt d), van Verordening (EG) nr. 1394/2007*

Op het uit cellen of weefsels bestaande gedeelte van gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie zijn de specifieke eisen voor geneesmiddelen voor somatische celtherapie en voor weefselmanipulatieproducten in punt 3.3 van toepassing en in het geval van genetisch gemodificeerde cellen de specifieke eisen voor geneesmiddelen voor gentherapie in punt 3.2.

Het medische hulpmiddel of actieve implanteerbare medische hulpmiddel mag een integrerend deel van de werkzame stof vormen. Wanneer het medische hulpmiddel of actieve implanteerbare medische hulpmiddel op het moment van vervaardiging, toepassing of toediening van het eindproduct met de cellen wordt gecombineerd, worden de cellen als integrerend deel van het eindproduct beschouwd.

Over het medische hulpmiddel of actieve implanteerbare medische hulpmiddel (dat een integrerend deel van de werkzame stof of het eindproduct vormt) moet alle informatie worden verstrekt die relevant is voor de beoordeling van het gecombineerde geneesmiddel voor geavanceerde therapie. Deze informatie omvat:

a) informatie over de keuze en de beoogde functie van het medische hulpmiddel of actieve implanteerbare medische hulpmiddel en bewijzen voor de verenigbaarheid van het hulpmiddel met andere bestanddelen van het geneesmiddel;

b) bewijzen voor de conformiteit van het medische hulpmiddel met de essentiële eisen in bijlage I bij Richtlijn 93/42/EEG van de Raad ([16]) of van het actieve implanteerbare medische hulpmiddel met de essentiële eisen in bijlage 1 bij Richtlijn 90/385/EEG van de Raad ([17]);

c) in voorkomend geval bewijzen dat het medische hulpmiddel of actieve implanteerbare medische hulpmiddel aan de BSE/TSE-voorschriften van Richtlijn 2003/32/EG van de Commissie ([18]) voldoet;

d) indien beschikbaar, de resultaten van beoordelingen van het medische hulpmiddel of actieve implanteerbare medische hulpmiddel door een aangemelde instantie overeenkomstig Richtlijn 93/42/EEG of Richtlijn 90/385/EEG.

Op verzoek van de bevoegde autoriteit die de aanvraag beoordeelt, verstrekt de aangemelde instantie die de in punt d) bedoelde beoordeling heeft uitgevoerd gegevens over de resultaten van de beoordeling overeenkomstig Richtlijn 93/42/EEG of Richtlijn 90/385/EEG. Het kan hierbij gaan om gegevens en bescheiden die in de betreffende conformiteitsbeoordelingsaanvraag zijn opgenomen, wanneer die nodig zijn voor de beoordeling van het gecombineerde geneesmiddel voor geavanceerde therapie als geheel.

4. SPECIFIEKE EISEN TEN AANZIEN VAN MODULE 4

4.1. **Specifieke eisen voor alle geneesmiddelen voor geavanceerde therapie**

De eisen in deel I, module 4, van deze bijlage betreffende farmacologische en toxicologische tests van geneesmiddelen zijn niet altijd geschikt doordat geneesmiddelen voor geavanceerde therapie unieke en uiteenlopende structurele en biologische eigenschappen hebben. In de onderstaande technische eisen in de punten 4.1, 4.2 en 4.3 wordt uitgelegd op welke wijze de eisen in deel I van deze bijlage op geneesmiddelen voor geavanceerde therapie moeten worden toegepast. Waar nodig zijn aanvullende eisen vastgesteld met het oog op de specifieke eigenschappen van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.

De beweegredenen voor de niet-klinische ontwikkeling en de criteria die zijn toegepast om relevante soorten en modellen (in vitro en in vivo) te kiezen, moeten in het niet-klinische overzicht worden besproken en gemotiveerd. De gekozen diermodellen mogen ook dieren met een verminderde immuniteit, knock-outdieren, gehumaniseerde dieren of transgene dieren omvatten. Het gebruik van homologe modellen (bv. analyse van muiscellen in muizen) of ziektenabootsingsmodellen moet worden overwogen, met name bij immunogeniteits- en immunotoxiciteits-onderzoek.

Naast uit hoofde van deel I vereiste informatie moet ook informatie worden gegeven over de veiligheid, geschiktheid en biocompatibiliteit van alle structurele bestanddelen (zoals matrices, scaffolds en hulpmiddelen) en van de eventuele aanvullende stoffen (zoals cellulaire producten, biomoleculen, biomaterialen en chemische stoffen) die in het eindproduct aanwezig zijn. Er moet rekening worden gehouden met de fysische, mechanische, chemische en biologische eigenschappen daarvan.

4.2. **Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor gentherapie**

Om de reikwijdte en de aard te bepalen van het niet-klinische onderzoek dat nodig is om het passende niveau van niet-klinische veiligheidsgegevens vast te stellen, moet rekening worden gehouden met het ontwerp en de aard van het geneesmiddel voor gentherapie.

4.2.1. *Farmacologie*

a) er moet onderzoek, in vitro en in vivo, naar werkingen in verband met het voorgestelde therapeutische gebruik worden verstrekt (d.w.z. farmacodynamische studies om het concept te bewijzen) waarbij relevante modellen en diersoorten worden gebruikt en dat is opgezet om aan te tonen dat de nucleïnezuursequentie het beoogde target (doelwitorgaan of cellen) bereikt en haar beoogde functie vervult (niveau van expressie en functionele activiteit). De duur van de functie van de nucleïnezuursequentie en het voorgestelde doseringsschema in het klinische onderzoek moeten worden vermeld;

b) targetselectiviteit: wanneer het geneesmiddel voor gentherapie bedoeld is voor een selectieve of tot het doelwit beperkte functionaliteit, moet onderzoek worden verstrekt waaruit de specificiteit en de duur van de functionaliteit en de activiteit in de doelwitcellen en weefsels blijken.

([16]) PB L 169 van 12.7.1993, blz. 1.
([17]) PB L 189 van 20.7.1990, blz. 17.
([18]) PB L 105 van 26.4.2003, blz. 18.

4.2.2. *Farmacokinetica*

a) de biodistributiestudies moeten onderzoek naar persistentie, klaring en mobilisatie omvatten. In deze studies moet ook het risico van kiembaantransmissie aan de orde komen;

b) bij de milieurisicobeoordeling moet onderzoek worden gevoegd betreffende excretie en het risico van transmissie naar derden, tenzij in de aanvraag op grond van het type geneesmiddel afdoende is gemotiveerd dat dit niet noodzakelijk is.

4.2.3. *Toxicologie*

a) de toxiciteit van het uiteindelijke geneesmiddel voor gentherapie moet worden beoordeeld. Bovendien moet, afhankelijk van het type geneesmiddel, rekening worden gehouden met afzonderlijke tests van de werkzame stof en de hulpstoffen en moet de in-vivo-werking van producten die gerelateerd zijn aan de uitgedrukte nucleïnezuursequentie maar niet voor de fysiologische functie bedoeld zijn, worden geëvalueerd;

b) studies naar toxiciteit bij eenmalige toediening mogen worden gecombineerd met veiligheidsfarmacologische en farmacokinetische studies, bv. in verband met persistentie;

c) wanneer het geneesmiddel bedoeld is voor herhaald gebruik bij mensen, moeten studies naar toxiciteit bij herhaalde toediening worden verstrekt. De toedieningswijze en het toedieningsschema moeten de geplande klinische dosering dicht benaderen. Wanneer eenmalig gebruik kan leiden tot langdurige functionaliteit van de nucleïnezuursequentie bij mensen, moeten studies naar toxiciteit bij herhaalde toediening worden overwogen. De onderzoeken kunnen, afhankelijk van de persistentie van het geneesmiddel voor gentherapie en de verwachte potentiële risico's, een langere looptijd hebben dan gebruikelijk is bij toxiciteitsonderzoek. De duur van het onderzoek moet worden gemotiveerd;

d) de genotoxiciteit moet worden onderzocht. Standaardstudies naar genotoxiciteit moeten echter alleen worden uitgevoerd wanneer deze nodig zijn om een specifieke verontreiniging of een onderdeel van het toedieningssysteem te onderzoeken;

e) de carcinogeniteit moet worden onderzocht. Standaardlevensduurstudies naar carcinogeniteit bij knaagdieren zijn niet vereist. Wel moet, afhankelijk van het type geneesmiddel, in relevante in-vivo- of in-vitromodellen het tumorigene potentieel worden beoordeeld;

f) voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit: er moeten studies naar de effecten op de vruchtbaarheid en de algemene voortplantingsfunctie worden verstrekt. Ook moeten er embryofoetale en perinatale toxiciteitsstudies en kiembaantransmissiestudies worden verstrekt, tenzij in de aanvraag op grond van het type geneesmiddel afdoende is gemotiveerd dat dit niet noodzakelijk is;

g) *aanvullende toxiciteitsstudies::*

— onderzoek naar integratie: voor alle geneesmiddelen voor gentherapie moeten integratiestudies worden verstrekt, tenzij het ontbreken van deze studies wetenschappelijk is gemotiveerd, bv. omdat er geen nucleïnezuursequenties tot de celkern doordringen. Voor geneesmiddelen voor gentherapie waarvan verwacht wordt dat zij niet tot integratie in staat zijn, moeten wel integratiestudies worden uitgevoerd als de biodistributiegegevens erop wijzen dat het risico van kiembaantransmissie bestaat;

— immunogeniteit en immunotoxiciteit: de potentiële immunogene en immunotoxische werking moet worden onderzocht.

4.3. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor somatische celtherapie en voor weefselmanipulatieproducten

4.3.1. *Farmacologie*

a) de primaire farmacologische studies moeten toereikend zijn om het concept te bewijzen. De interactie van geneesmiddelen op basis van cellen met het omliggende weefsel moet worden onderzocht;

b) de hoeveelheid van het product die nodig is om het gewenste effect te bereiken/de werkzame dosis moet worden bepaald, alsook, afhankelijk van het type geneesmiddel, de doseringsfrequentie;

c) er moet rekening worden gehouden met secundaire farmacologische studies om potentiële andere fysiologische effecten te beoordelen die geen verband houden met de gewenste therapeutische werking van het geneesmiddel voor somatische celtherapie, van het weefselmanipulatieproduct of van aanvullende stoffen, omdat naast de betrokken proteïne(n) ook biologisch actieve moleculen kunnen worden afgescheiden of omdat de betrokken proteïne(n) op ongewenste plaatsen kunnen inwerken.

4.3.2. *Farmacokinetica*

a) er zijn geen conventionele farmacokinetische studies vereist om de absorptie, de distributie, het metabolisme en de excretie te onderzoeken. Parameters als de levensvatbaarheid, levensduur, distributie, groei, differentiatie en migratie moeten echter wel worden onderzocht, tenzij in de aanvraag op grond van het type geneesmiddel afdoende is gemotiveerd dat dit niet noodzakelijk is;

b) voor geneesmiddelen voor somatische celtherapie en weefselmanipulatieproducten die systemisch actieve biomoleculen produceren, moeten de distributie, de tijdsduur en het expressieniveau van deze moleculen worden onderzocht.

4.3.3. *Toxicologie*

a) de toxiciteit van het eindproduct moet worden beoordeeld. Er moet rekening worden gehouden met afzonderlijke tests van de werkzame stof(fen), hulpstoffen, aanvullende stoffen en eventuele procesgerelateerde verontreinigingen;

b) de waarnemingsduur kan langer zijn dan gebruikelijk is bij toxiciteitsstudies en er moet rekening worden gehouden met de verwachte levensduur van het geneesmiddel, in combinatie met het farmacodynamische en farmacokinetische profiel ervan. De duur van het onderzoek moet worden gemotiveerd;

c) conventionele carcinogeniteits- en genotoxiciteitsstudies zijn niet vereist, behalve ten aanzien van het tumorigene potentieel van het geneesmiddel;

d) de potentiële immunogene en immunotoxische werking moet worden onderzocht;

e) voor geneesmiddelen op basis van cellen die dierlijke cellen bevatten, moet aandacht worden besteed aan de daaraan verbonden specifieke veiligheidsrisico's, zoals de overdracht van xenogene pathogenen naar mensen.

5. SPECIFIEKE EISEN TEN AANZIEN VAN MODULE 5

5.1. **Specifieke eisen voor alle geneesmiddelen voor geavanceerde therapie**

5.1.1. De specifieke eisen in dit gedeelte van deel IV vormen een aanvulling op die in deel I, module 5, van deze bijlage.

5.1.2. Wanneer de klinische toepassing van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie specifieke bijkomende therapie en chirurgische ingrepen vereist, moet de hele therapeutische procedure worden onderzocht en beschreven. Er moet informatie worden gegeven over de standaardisatie en optimalisatie van deze ingrepen tijdens de klinische ontwikkeling.

Wanneer bij chirurgische ingrepen voor de toepassing, implantatie of toediening van het geneesmiddel voor geavanceerde therapie medische hulpmiddelen worden gebruikt die de werkzaamheid of veiligheid van het geneesmiddel voor geavanceerde therapie kunnen beïnvloeden, moet informatie over die hulpmiddelen worden verstrekt.

Als de toepassing, implantatie, toediening of vervolghandelingen specifieke deskundigheid vereisen, moet deze worden gespecificeerd. Zo nodig moet een opleidingsplan voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verstrekt voor de procedures voor het gebruik, de toepassing, de implantatie of de toediening van deze geneesmiddelen.

5.1.3. Omdat door de aard van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie het vervaardigingsproces tijdens de klinische ontwikkeling kan veranderen, kunnen aanvullende studies nodig zijn om de vergelijkbaarheid aan te tonen.

5.1.4. Tijdens de klinische ontwikkeling moet aandacht worden besteed aan de risico's als gevolg van potentieel infectieus materiaal of het gebruik van dierlijk materiaal en de maatregelen die zijn genomen om deze risico's te beperken.

5.1.5. De keuze van de dosering en het gebruiksschema moeten worden vastgesteld met dosisbepalingsstudies.

5.1.6. De werkzaamheid bij de voorgestelde indicaties moet worden ondersteund door relevante resultaten van klinische studies met klinisch relevante eindpunten voor het beoogde gebruik. In bepaalde klinische omstandigheden kunnen bewijzen voor de werkzaamheid op lange termijn noodzakelijk zijn. De strategie voor de beoordeling van de werkzaamheid op lange termijn moet worden verstrekt.

5.1.7. In het risicobeheersingsplan moet een strategie voor de follow-up van de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn worden opgenomen.

5.1.8. In het geval van gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie moeten de veiligheids- en werkzaamheidsstudies worden opgezet voor en uitgevoerd met het gecombineerde geneesmiddel als geheel.

5.2. **Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor gentherapie**

5.2.1. *Farmacokinetische studies bij mensen*

Farmacokinetische studies bij de mens moeten de volgende aspecten omvatten:

a) studies naar de excretie van geneesmiddelen voor gentherapie;

b) biodistributiestudies;

c) farmacokinetische studies betreffende het geneesmiddel en de genexpressiegedeelten (bv. proteïnen die tot expressie komen of genomische handtekeningen).

5.2.2. *Farmacodynamische studies bij mensen*

In farmacodynamische studies bij de mens moet aandacht worden besteed aan de expressie en de functie van de nucleïnezuursequentie na toediening van het geneesmiddel voor gentherapie.

5.2.3. *Veiligheidsstudies*

In veiligheidsstudies moet aandacht worden besteed aan de volgende aspecten:

a) emergentie van replicatiecompetente vector;

b) emergentie van nieuwe stammen;

c) herschikking van bestaande genoomsequenties;

d) neoplastische proliferatie door insertionele mutagenese.

5.3. **Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor somatische celtherapie**

5.3.1. *Geneesmiddelen voor somatische celtherapie waarbij de werking is gebaseerd op de productie van een of meer gedefinieerde actieve biomoleculen*

Voor geneesmiddelen waarbij de werking gebaseerd is op de productie van een of meer gedefinieerde actieve biomoleculen moet zo mogelijk aandacht worden besteed aan het farmacokinetische profiel van die moleculen (met name de distributie, de expressieduur en het expressieniveau).

5.3.2. *Biodistributie, persistentie en het aanslaan op lange termijn van de bestanddelen van het geneesmiddel voor somatische celtherapie*

Tijdens de klinische ontwikkeling moet aandacht worden besteed aan de biodistributie, de persistentie en het aanslaan op lange termijn van de bestanddelen van het geneesmiddel voor somatische celtherapie.

5.3.3. *Veiligheidsstudies*

In veiligheidsstudies moet aandacht worden besteed aan de volgende aspecten:

a) de distributie en het aanslaan na toediening;

b) ectopisch aanslaan;

c) oncogene transformatie en getrouwheid van de cyto- of histogenese.

5.4. **Specifieke eisen voor weefselmanipulatieproducten**

5.4.1. *Farmacokinetische studies*

Wanneer conventionele farmacokinetische studies niet relevant zijn voor weefselmanipulatieproducten, moet tijdens de klinische ontwikkeling aandacht worden besteed aan de biodistributie, de persistentie en de afbraak van de bestanddelen van de weefselmanipulatieproducten.

5.4.2. *Farmacodynamische studies*

De farmacodynamische studies moeten opgezet zijn voor en toegesneden zijn op de specifieke eigenschappen van weefselmanipulatieproducten. Er moeten gegevens worden verstrekt waaruit blijkt dat het concept is bewezen en dat door de kinetiek van het geneesmiddel de beoogde regeneratie, reparatie of vervanging kan worden bewerkstelligd. Er moet rekening worden gehouden met geschikte farmacodynamische markers, die verband houden met de beoogde functie(s) en structuur.

5.4.3. *Veiligheidsstudies*

Punt 5.3.3 is van toepassing.

Bijlage III

VOORWAARDEN VOOR DE KWALIFICATIE VAN EEN BEVOEGD PERSOON

1. De bevoegde persoon moet in het bezit zijn van een universitair diploma in een of meer van de volgende wetenschappelijke disciplines: farmacie, geneeskunde, diergeneeskunde, scheikunde, farmaceutische scheikunde en technologie, biologie.

2. De bevoegde persoon moet gedurende ten minste twee jaar praktische voltijdse ervaring hebben opgedaan in een of meer ondernemingen met een vergunning voor de vervaardiging, waarbij hij of zij voldoende kennis heeft verworven over de vervaardiging, tests, toeleveringsketens, goede productiepraktijken en farmaceutische kwaliteitssystemen, alsook van regelgevingsprocessen en dossierinhoud om de kwaliteit van geneesmiddelen te waarborgen.

3. De bevoegde persoon moet houder zijn van een diploma, certificaat of ander bewijsstuk ter afsluiting van een universitaire, of van een door de betrokken lidstaat als gelijkwaardig erkende opleiding, die ten minste vier jaar theoretisch en praktisch onderwijs omvat in een van de volgende exacte wetenschappen: farmacie, geneeskunde, diergeneeskunde, scheikunde, farmaceutische scheikunde en technologie, biologie.

   De minimumduur van de universitaire opleiding mag echter drie en een half jaar bedragen wanneer na de opleiding een periode van theoretische en praktische opleiding volgt met een minimumduur van één jaar waarvan ten minste zes maanden stage in een voor het publiek toegankelijke apotheek, hetgeen wordt afgesloten met een examen van universitair niveau.

   Wanneer in een lidstaat twee universitaire of door deze lidstaat als daaraan gelijkwaardig erkende opleidingen bestaan, waarvan de ene vier en de andere drie jaar bestrijkt, wordt het diploma, het certificaat of andere bewijsstukken ter afsluiting van de universitaire, of de daaraan gelijkwaardig erkende, opleiding van drie jaar geacht te voldoen aan de in de tweede alinea bedoelde eis inzake duur, voor zover de diploma's, certificaten of andere bewijsstukken ter afsluiting van de beide opleidingen door deze lidstaat als gelijkwaardig worden erkend.

   De opleiding moet theoretisch en praktisch onderricht in ten minste de volgende basisvakken omvatten:

   a) experimentele natuurkunde;

   b) algemene en anorganische scheikunde;

   c) organische scheikunde;

   d) analytische scheikunde;

   e) farmaceutische scheikunde, met inbegrip van geneesmiddelenanalyse;

   f) algemene en toegepaste (medische) biochemie;

   g) fysiologie;

   h) microbiologie;

   i) farmacologie;

   j) farmaceutische technologie;

   k) toxicologie;

   l) farmacognosie (studie van de samenstelling en van de werking van de natuurlijke werkzame stoffen van plantaardige of dierlijke oorsprong).

   Het onderwijs in deze vakken moet zodanig zijn gedoseerd dat de betrokkene de in artikel 153 genoemde werkzaamheden kan uitoefenen.

   Indien bepaalde in de eerste alinea opgesomde diploma's, certificaten of andere bewijsstukken niet voldoen aan de in dit lid vastgestelde criteria, moet de bevoegde autoriteit van de lidstaat zich ervan vergewissen dat de betrokkene voldoende kennis in de betrokken vakken bezit.

4. De bevoegde persoon moet gedurende minstens twee jaar in een of meer ondernemingen of entiteiten zonder winstoogmerk met een vergunning voor de vervaardiging van geneesmiddelen kwalitatieve analyses van geneesmiddelen, kwantitatieve analyses van de werkzame stoffen, alsook tests en controles die noodzakelijk zijn om de kwaliteit van geneesmiddelen te waarborgen, hebben uitgevoerd.

5. Degene die in een lidstaat de werkzaamheden van de in artikel 152 bedoelde persoon verricht ten tijde van de uitvoering van Tweede Richtlijn 75/319/EEG van de Raad ([1]), en niet voldoet aan de bepalingen van deze bijlage, is bevoegd om deze werkzaamheden in de Unie te blijven verrichten.

6. Houders van een diploma, certificaat of ander bewijsstuk ter afsluiting van een universitaire opleiding, of van een door de betrokken lidstaat daaraan gelijkwaardig erkende opleiding, in een exacte wetenschap die hun de bevoegdheid verleent om de taak van de in artikel 48 bedoelde persoon uit te oefenen overeenkomstig de wetgeving van deze lidstaat, kunnen, wanneer zij hun opleiding vóór 21 mei 1975 zijn begonnen, als bevoegd worden beschouwd om in deze lidstaat de taak van de in artikel 152 bedoelde persoon uit te oefenen, op voorwaarde dat zij vooraf, vóór 21 mei 1985, gedurende ten minste twee jaar in een of meer ondernemingen of entiteiten zonder winstoogmerk met een vergunning voor de vervaardiging toezicht op de productie hebben uitgeoefend of kwalitatieve analyses en kwantitatieve analyses van de werkzame stoffen, alsook tests en controles die noodzakelijk zijn om de kwaliteit van geneesmiddelen te waarborgen, onder het rechtstreeks gezag van de in artikel 152 bedoelde persoon hebben uitgevoerd.

([1]) Tweede Richtlijn 75/319/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten (PB L 147 van 9.6.1975, blz. 13). Deze richtlijn is niet meer van kracht.

Bijlage IV

ETIKETTERINGSGEGEVENS

Op de buitenverpakking of, indien deze ontbreekt, op de primaire verpakking van elk geneesmiddel moeten de volgende gegevens worden vermeld:

a) de naam van het geneesmiddel, ook in braille, gevolgd door de concentratie en de farmaceutische vorm, en in voorkomend geval de vermelding zuigelingen, kinderen of volwassenen; voor geneesmiddelen die tot maximaal drie werkzame bestanddelen bevatten, moet ook de algemene internationale benaming (INN) worden vermeld***, tenzij deze benaming reeds deel uitmaakt van de benaming van het geneesmiddel,*** of, indien deze ***algemene internationale benaming*** niet bestaat, de algemene benaming; **[Am. 332]**

b) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de werkzame stoffen per doseringseenheid of, afhankelijk van de toedieningsvorm, voor een bepaald volume of gewicht, waarbij de algemene benamingen worden gebruikt;

c) de farmaceutische vorm en de inhoud naar gewicht, volume of het aantal doses van het geneesmiddel;

d) een lijst van de hulpstoffen met een algemeen bekende werking of een algemeen bekend effect die in de krachtens artikel 68 te publiceren gedetailleerde aanwijzingen nader worden omschreven;

e) de wijze van toediening, en zo nodig, de toedieningsweg. Daarbij moet ruimte worden vrijgelaten om de voorgeschreven dosering te vermelden;

f) een speciale waarschuwing dat het geneesmiddel buiten het bereik en buiten het zicht van kinderen moet worden gehouden;

g) een speciale waarschuwing, indien deze voor het geneesmiddel noodzakelijk is;

g bis) voor antimicrobiële stoffen: een waarschuwing dat onjuist gebruik en onveilige verwijdering van het geneesmiddel bijdraagt tot resistentie tegen antimicrobiële stoffen; **[Am. 333]**

h) begrijpelijke aanduiding van de uiterste gebruiksdatum (maand/jaar);

i) zo nodig, bijzondere voorzorgsmaatregelen voor de bewaring;

j) ~~eventueel,~~ bijzondere voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of van de van geneesmiddelen afgeleide afvalstoffen, alsook het vermelden van eventueel bestaande inzamelingssystemen; **[Am. 334]**

k) naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en, in voorkomend geval, de naam van de door de houder van de vergunning aangewezen vertegenwoordiger;

l) het nummer van de vergunning voor het in de handel brengen;

m) partijnummer van de fabrikant;

n) voor geneesmiddelen waarvoor geen medisch recept is vereist: een gebruiksaanwijzing;

o) bij andere geneesmiddelen dan de in artikel 67, lid 1, bedoelde radiofarmaceutica, veiligheidskenmerken aan de hand waarvan groothandelaars en personen die gemachtigd of gerechtigd zijn geneesmiddelen aan de bevolking te verstrekken, in staat zijn om:

   i) de authenticiteit van het geneesmiddel te controleren, en

   ii) de identiteit van afzonderlijke verpakkingen vast te stellen;

      — alsook een middel waarmee kan worden gecontroleerd of met de buitenverpakking is geknoeid.

Bijlage V

INHOUD VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

De samenvatting van de productkenmerken bevat, in onderstaande volgorde, de volgende gegevens:

1) naam van het geneesmiddel, gevolgd door de concentratie en de farmaceutische vorm;

2) kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de werkzame stoffen en van de hulpstof, waarvan de kennis onmisbaar is voor een juiste toediening van het geneesmiddel. De gebruikelijke algemene benamingen of de scheikundige benamingen moeten worden gebruikt;

3) farmaceutische vorm;

4) klinische gegevens:

   a) therapeutische indicaties;

   b) dosering en wijze van toediening voor volwassenen en, voor zover noodzakelijk, voor kinderen;

   c) contra-indicaties;

   d) speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij gebruik en, indien het een immunologisch geneesmiddel betreft, speciale voorzorgsmaatregelen die moeten worden getroffen door degenen die met immunologische geneesmiddelen omgaan en door degenen die deze aan patiënten toedienen, alsook voorzorgsmaatregelen die eventueel door de patiënt moeten worden getroffen;

   e) interacties met andere geneesmiddelen en andere interacties;

   f) gebruik tijdens zwangerschap en lactatie;

   g) invloed op de bekwaamheid om een voertuig te besturen en machines te gebruiken;

   h) ongewenste effecten;

   i) overdosering (symptomen, spoedbehandeling tegengiffen);

5) farmacologische eigenschappen:

   a) farmacodynamische eigenschappen;

   b) farmacokinetische eigenschappen;

   c) niet-klinische veiligheidsgegevens;

6) farmaceutische gegevens:

   a) lijst van de hulpstoffen;

   b) voornaamste onverenigbaarheden;

   c) houdbaarheid, zo nodig na reconstitutie van het geneesmiddel of wanneer de primaire verpakking voor het eerst wordt geopend;

   d) bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaring;

   e) aard en inhoud van de primaire verpakking;

   f) bijzondere voorzorgsmaatregelen bij de verwijdering van ~~gebruikte~~ geneesmiddelen of van die geneesmiddelen afgeleide afvalstoffen, ~~indien van toepassing~~***alsook speciale inzamelingssystemen ter plaatse***. Bij antimicrobiële geneesmiddelen, naast de voorzorgsmaatregelen, een waarschuwing dat ongepaste verwijdering van het geneesmiddel bijdraagt tot resistentie tegen antimicrobiële stoffen. **[Am. 335]**

7) houder van de vergunning voor het in de handel brengen;

8) nummer van de vergunning voor het in de handel brengen;

9) datum van de eerste vergunning voor het in de handel brengen of verlenging van de vergunning voor het in de handel brengen;

10) datum van herziening van de tekst;

11) voor radiofarmaceutica, alle nadere gegevens over de interne stralingsdosimetrie;

12) voor radiofarmaceutica, bijkomende gedetailleerde voorschriften voor ex-temporebereiding en de kwaliteitscontrole van deze bereiding, alsook, waar van toepassing, de maximale bewaringstijd gedurende welke elke intermediaire bereiding, zoals een eluaat of het gebruiksklare geneesmiddel, voldoet aan de erop betrekking hebbende specificaties.

Voor vergunningen voor het in de handel brengen krachtens de artikelen 9 tot en met 12 en latere wijzigingen, hoeven de delen van de samenvatting van productkenmerken van het referentiegeneesmiddel waarin wordt verwezen naar indicaties of doseringsvormen, die nog onder het octrooirecht vallen op het tijdstip waarop een generiek geneesmiddel of biosimilar in de handel wordt gebracht, niet te worden vermeld.

Bijlage VI

INHOUD VAN DE BIJSLUITER

De bijsluiter bevat, in onderstaande volgorde, de volgende gegevens:

1) ter identificatie van het geneesmiddel:

   a) de naam van het geneesmiddel, gevolgd door de concentratie en de farmaceutische vorm, en in voorkomend geval de vermelding zuigelingen, kinderen of volwassenen. Wanneer het geneesmiddel slechts één werkzame stof bevat en de naam van het geneesmiddel een fantasienaam is, moet de algemene benaming worden vermeld;

   b) de farmacotherapeutische categorie of het soort werking, in voor de patiënt gemakkelijk te begrijpen bewoordingen;

2) de therapeutische indicaties;

2 bis) een rubriek met essentiële informatie waarin de resultaten van het overleg met patiëntenverenigingen worden weergegeven, zodat de bijsluiter leesbaar, duidelijk en gebruiksvriendelijk is; **[Am. 336]**

3) de informatie die noodzakelijk is voordat het geneesmiddel wordt gebruikt:

   a) contra-indicaties;

   b) de nodige voorzorgsmaatregelen bij gebruik;

   c) interacties met geneesmiddelen en andere interacties (bijvoorbeeld: alcohol, tabak, levensmiddelen) die de werking van het geneesmiddel kunnen beïnvloeden;

   d) speciale waarschuwingen;

4) de aanwijzingen die nodig en gebruikelijk zijn voor een goed gebruik, met name:

   a) de dosering;

   b) de toedieningswijze en, zo nodig, de toedieningsweg ***en, voor zover relevant, een beschrijving van het meet- of toedieningsapparaat, inclusief alle relevante afzonderlijke stappen voor de bereiding en toediening van het geneesmiddel***; **[Am. 337]**

   c) de toedieningsfrequentie, waarbij zo nodig het juiste tijdstip waarop het geneesmiddel kan of moet worden toegediend, wordt vermeld,

      — en, in voorkomend geval, afhankelijk van de aard van het geneesmiddel:

   d) de duur van de behandeling, indien hiervoor een beperking geldt;

   e) maatregelen bij overdosering (bijvoorbeeld symptomen, eerste hulp);

   f) maatregelen indien een of meer doses niet zijn toegediend of ingenomen;

   g) indien nodig, de aanduiding dat er ontwenningsverschijnselen kunnen optreden;

   h) een specifieke aanbeveling om, indien nodig, de arts of de apotheker te raadplegen voor nadere toelichting omtrent het gebruik van het geneesmiddel;

5) een beschrijving van de bijwerkingen die kunnen optreden bij normaal gebruik van het geneesmiddel en, indien nodig, van de maatregelen die dan moeten worden genomen;

6) verwijzingen naar:

   a) de op het etiket vermelde uiterste gebruiksdatum, met een waarschuwing dat het geneesmiddel na die datum niet meer mag worden gebruikt;

   b) zo nodig, bijzondere voorzorgsmaatregelen in verband met de bewaring;

   c) in voorkomend geval, een waarschuwing tegen bepaalde zichtbare tekenen van bederf;

   d) voor elke aandieningsvorm van het geneesmiddel: de volledige kwalitatieve samenstelling (werkzame stoffen en hulpstoffen) en de kwantitatieve samenstelling (werkzame stoffen) van het geneesmiddel, met vermelding van de algemene benaming;

e) voor elke aandieningsvorm van het geneesmiddel: de farmaceutische vorm en de inhoud, uitgedrukt in gewicht, volume of doseringseenheden;

f) informatie over de plaats waar de bijsluiter beschikbaar is in formaten die toegankelijk zijn voor personen met een beperking;

g) naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en, in voorkomend geval, de namen van zijn of haar aangewezen vertegenwoordigers in de lidstaten;

h) de naam en het adres van de fabrikant;

7) de datum waarop de bijsluiter voor het laatst is herzien;

8) voor antimicrobiële stoffen: een waarschuwing dat onjuist gebruik en onjuiste verwijdering van het geneesmiddel bijdraagt tot resistentie tegen antimicrobiële stoffen.

Bij de in punt 3 bedoelde informatie:

a) moet rekening worden gehouden met de bijzondere gesteldheid van bepaalde gebruikersgroepen (kinderen, vrouwen tijdens zwangerschap of lactatie, ouderen, personen die aan specifieke ziekten lijden en personen met beperkingen);

b) moeten, indien nodig, de mogelijke effecten van de behandeling op de rijvaardigheid of op het vermogen om bepaalde machines te bedienen, worden vermeld;

c) moet de lijst van de hulpstoffen worden vermeld waarvan de kennis belangrijk is om het geneesmiddel doeltreffend en veilig te kunnen gebruiken; deze lijst wordt in de krachtens artikel 77 gepubliceerde gedetailleerde aanwijzingen nader omschreven.

De bijsluiter mag ook informatie bevatten over het belang van therapietrouw en de beschikbare steun voor therapietrouw in de lidstaat. **[Am. 338]**

Bijlage VII

GEBIEDEN MET AANGEPASTE KADERS ALS BEDOELD IN ARTIKEL 28

Geneesmiddelen die fagen bevatten, in gevallen waarin het geneesmiddel een variabele samenstelling heeft, afhankelijk van de specifieke klinische context.

Bijlage VIII

CONCORDANTIETABEL

Richtlijn 2001/83/EG	Verordening (EG) nr. 1901/2006	De onderhavige richtlijn
Art. 2, lid 1		Art. 1, leden 1 en 2
Art. 2, lid 2		Art. 1, lid 4
Art. 2, lid 3		Art. 1, lid 3, en art. lid 142, lid 1, tweede zin
Art. 3, leden 1, 2 en 3		Art. 1, lid 5, punten a), b), en c)
Art. 3, lid 7		Art. 2, leden 1 en 2
Art. 4, lid 4		Art. 1, lid 10, punt a)
Art. 110		Art. 1, lid 7
Art. 4, lid 3		Art. 1, lid 9
Art. 4, lid 5		Art. 1, lid 8
Art. 5, lid 1		Art. 3, lid 1
Art. 5, lid 2		Art. 3, lid 2
Art. 5, lid 3		Art. 3, lid 3
Art. 5, lid 4		Art. 3, lid 4
Art. 6, lid 1		Art. 5
Art. 6, lid 2		Art. 16, lid 1
Art. 7		Art. 16, lid 2
Art. 6, lid 1		Art. 5, lid 1
Art. 8, lid 3		Art. 6, lid 2, en bijlage I
Art. 8, lid 3, 2e en 3e alinea		Art. 6, leden 3 en 4
	Art. 7 en art. 8	Art. 6, lid 5
	Art. 9	Art. 6, lid 6
Art. 12		Art. 7
Art. 10, lid 1, 1e alinea		Art. 9, lid 1
Art. 10, lid 2, punt b), 3e zin		Art. 9, lid 3, 2e alinea
Art. 10, lid 1, 3e alinea		Art. 9, lid 3
Art. 10, lid 2, punt b), 2e zin		Art. 9, lid 4
Art. 10, lid 3		Art. 10
Art. 10, lid 4		Art. 11
Art. 10 bis		Art. 13
Art. 10 quater		Art. 14
Art. 17, lid 1, 1e alinea		Art. 30
Art. 17, lid 1, 2e alinea		Art. 33, leden 1 en 2, en art. 35
Art. 17, lid 2		Art. 33, lid 3
Art. 18		Art. 33, lid 4

Richtlijn 2001/83/EG	Verordening (EG) nr. 1901/2006	De onderhavige richtlijn
Art. 19, lid 1		Art. 29, lid 1, punten a), b), en c)
	Art. 23, lid 1	Art. 48, leden 1 en 2
	Art. 23, lid 2, 1e alinea, inleidende zin en punten a) en b)	Art. 48, lid 3
	Art. 23, lid 2, 2e alinea	Art. 48, lid 4
	Art. 23, lid 3, 2e alinea	Art. 48, lid 5
	Art. 24	Art. 48, lid 6
	Art. 28, lid 1, 2e alinea	Art. 49, lid 1
	Art. 28, lid 2	Art. 49, lid 2
	Art. 28, lid 3, 1e zin	Art. 49, lid 3
	Art. 29, 3e alinea	Art. 49, lid 4
Art. 20, 1e alinea		Art. 8
Art. 21		Art. 43
Art. 21 bis, 1e alinea		Art. 44, lid 1, punten a) t/m f)
Art. 21 bis, 2e alinea		Art. 44, lid 2
Art. 22		Art. 45, leden 1 en 2
Art. 26, lid 1		Art. 47, lid 1, punten a), b), en c)
Art. 26, leden 2 en 3		Art. 47, leden 2 en 3
Art. 6, lid 1, punt a)		Art. 56, lid 1
Art. 23 bis, 1e alinea		Art. 56, lid 2
Art. 8, lid 2		Art. 56, lid 6
Art. 23 bis, 3e alinea		Art. 56, lid 9
Art. 25		Art. 61
Art. 70		Art. 50
Art. 71, lid 1		Art. 51, lid 1, punten a) t/m d)
Art. 71, lid 2		Art. 51, lid 3
Art. 71, lid 3		Art. 51, lid 4
Art. 71, leden 4 en 5		Art. 51, leden 5 en 6
Art. 72		Art. 52
Art. 73		Art. 53
Art. 74		Art. 54
Art. 74 bis		Art. 55
Art. 11, 1e alinea, inleidende zin		Art. 62, lid 1
Art. 11, 2e alinea		Art. 62, lid 2
Art. 11, 4e alinea		Art. 62, lid 3
Art. 58		Art. 63, lid 1
Art. 63, lid 2, 1e alinea, 1e zin		Art. 63, lid 2

Richtlijn 2001/83/EG	Verordening (EG) nr. 1901/2006	De onderhavige richtlijn
Art. 58		Art. 63, lid 4
Art. 59, lid 1, 1e alinea, inleidende zin		Art. 64, lid 1
Art. 59, lid 1, 3e alinea		Art. 64, lid 2
Art. 59, lid 3		Art. 64, lid 3
Art. 54, inleidende zin		Art. 65, lid 1
Art. 54 bis		Art. 67
Art. 66		Art. 68, leden 1, 2 en 3
Art. 67		Art. 68, lid 4
Art. 56		Art. 70
Art. 56 bis		Art. 71
Art. 57		Art. 72
Art. 62		Art. 73
Art. 63, lid 1, 1e en 2e alinea		Art. 74, leden 1 en 2
Art. 63, lid 2, 1e alinea, 2e zin		Art. 74, lid 3
Art. 63, lid 3, 2e zin		Art. 74, lid 4
Art. 63, lid 3, 1e zin		Art. 75, inleidende zin en punten a) en b)
Art. 61		Art. 76
Art. 60		Art. 78
Art. 64		Art. 79
Art. 65		Art. 77
Art. 10, lid 5		Art. 81, lid 2, punt d)
Art. 10, lid 6		Art. 85
Art. 27		Art. 37
Art. 28, lid 1		Art. 34, leden 1 en 2, en art. 36, leden 1 en 2
Art. 28, lid 2		Art. 36, leden 5 en 6
Art. 28, lid 3		Art. 34, lid 5
Art. 28, leden 4 en 5		Art. 34, leden 6 en 7, en art. 36, leden 6 en 8
Art. 29, leden 1, 2 en 3		Art. 38, leden 1, 2 en 3
Art. 29, lid 4, 1e zin		Art. 38, lid 4
Art. 29, lid 6		Art. 38, lid 5
Art. 30, lid 1		Art. 39
Art. 30, lid 2		Art. 40
Art. 32, leden 1, 2 en 3		Art. 41, leden 1, 2 en 3
Art. 32, lid 4, 1e alinea, inleidende zin en punten a) t/m d)		Art. 41, lid 4, 1e alinea, inleidende zin en punten a) t/m d)

Richtlijn 2001/83/EG	Verordening (EG) nr. 1901/2006	De onderhavige richtlijn
Art. 32, lid 4, 2e en 3e alinea		Art. 41, lid 4, 2e en 3e alinea
Art. 32, lid 5		Art. 41, lid 5
Art. 33		Art. 42
Art. 81, 3e alinea		Art. 56, lid 3, 2e alinea
	Art. 33	Art.59
	Art. 35	Art. 60
Art. 34		Art. 42
	Art. 36, lid 1	Art. 86, lid 1
	Art. 36, lid 2	Art. 86, lid 2
	Art. 36, lid 3	Art. 86, lid 3
	Art. 36, lid 5	Art. 86, lid 4
Art. 22 bis, 1e alinea, inleidende zin en punten a) en b)		Art. 87, lid 1, 1e alinea, inleidende zin en punten a) en b)
Art. 22 bis, 2e alinea		Art. 87, lid 1, 2e alinea
Art. 22 bis, leden 2 en 3		Art. 87, leden 2 en 3
Art. 22 ter		Art. 88
Art. 22 quater		Art. 89
Art. 23, leden 1, 2 en 3		Art. 90, leden 1, 2 en 3
Art. 23, lid 4, 1e alinea		Art. 90, lid 4, 1e zin
Art. 23, lid 4, 2e alinea		Art. 90, lid 5
Art. 23 ter, lid 1		Art. 92, lid 2
Art. 23 ter, lid 2		Art. 92, lid 3, 1e en 2e zin
Art. 23 ter, lid 2 bis		Art. 92, lid 4, inleidende zin en punten a) en b)
Art. 35		Art. 93
	Art. 45, lid 1	Art. 94, lid 1
	Art. 46, lid 3	Art. 94, lid 3
	Art. 46, lid 4	Art. 94, lid 4
	Art. 46, lid 5	Art. 94, lid 5
Art. 31, lid 1, 1e alinea		Art. 95, lid 1, 1e alinea, 1e zin
		Art. 95, lid 1, 1e alinea, 2e zin
Art. 31, lid 1, 2e t/m 5e alinea		Art. 95, lid 1, 2e t/m 5e alinea
Art. 31, leden 2, 3 en 4		Art. 95, leden 2, 3 en 4
Art. 101		Art. 96
Art. 102, 1e alinea, punten a) t/m e)		Art. 97, lid 1

Richtlijn 2001/83/EG	Verordening (EG) nr. 1901/2006	De onderhavige richtlijn
Art. 102, 2e alinea		Art. 97, lid 2
Art. 103		Art. 98
Art. 104, leden 1 en 2		Art. 99, leden 1, 2 en 3
Art. 104, lid 3, 1e alinea		Art. 99, lid 4
Art. 104, lid 3, 2e alinea		Art. 99, lid 5
Art. 104, lid 4		Art. 99, lid 6
Art. 104 bis		Art. 100
Art. 105		Art. 101
Art. 106		Art. 102, lid 1, inleidende zin en punten a), b), c) en e)
Art. 107 terdecies		Art. 103
Art. 106 bis		Art. 104
Art. 107		Art. 105, leden 1 t/m 5
Art. 107 bis, lid 1, 1e alinea, 1e zin		Art. 106, lid 1, 1e alinea, 1e zin
Art. 107 bis, lid 1, 1e alinea, 2e zin		Art. 106, lid 1, 1e alinea, 3e zin
Art. 107 bis, lid 1, 2e alinea		Art. 106, lid 1, 2e alinea
Art. 107 bis, leden 2 t/m 6		Art. 106, leden 2 t/m 6
Art. 107 ter, lid 1, 1e alinea		Art. 107, lid 1, 1e alinea
Art. 107 ter, lid 1, 2e en 3e alinea		Art. 107, lid 2
Art. 107 ter, leden 2 en 3		Art. 107, leden 3 en 4
Art. 107 quater		Art. 108
Art. 107 quinquies		Art. 109
Art. 107 sexies		Art. 110
Art. 107 septies		Art. 111
Art. 107 octies		Art. 112
Art. 107 nonies		Art. 113
Art. 107 decies		Art. 114
Art. 107 undecies		Art. 115
Art. 107 duodecies		Art. 116
Art. 107 quaterdecies		Art. 117
Art. 107 quindecies		Art. 118
Art. 107 sexdecies		Art. 119
Art. 107 septdecies		Art. 120
Art. 107 octodecies		Art. 121
Art. 108		Art. 122
Art. 108 bis		Art. 123
Art. 108 ter		Art. 124

Richtlijn 2001/83/EG	Verordening (EG) nr. 1901/2006	De onderhavige richtlijn
Art. 13		Art. 125
Art. 14		Art. 126
Art. 15		Art. 127
Art. 39		Art. 128
Art. 68		Art. 129
Art. 69		Art. 130
Art. 100		Art. 131
Art. 124		Art. 132
Art. 16, leden 1 en 2		Art. 133
Art. 16, lid 3, art. 53, 85 en 119		Art. 133, lid 3
Art. 16 bis		Art. 134
Art. 16 ter		Art. 135
Art. 16 quater		Art. 136
Art. 16 quinquies		Art. 137
Art. 16 sexies		Art. 138
Art. 16 septies		Art. 139
Art. 16 octies		Art. 140
Art. 16 nonies, lid 1		Art. 141, lid 1
Art. 16 nonies, lid 2		Art. 141, lid 2, 1e en 2e alinea
Art. 16 nonies, lid 2, 5e alinea		Art. 141, lid 2, 3e alinea
Art. 16 nonies, leden 3 en 4		Art. 141, leden 3 en 4
Art. 40, lid 1		Art. 142, lid 1
Art. 40, lid 2, 1e alinea		Art. 142, lid 2
Art. 40, lid 2, 2e alinea		Art. 142, lid 3, inleidende zin en punt a)
Art. 40, lid 3		Art. 142, lid 4
Art. 40, lid 4		Art. 142, lid 5
Art. 41, 1e alinea		Art. 143, lid 1, inleidende zin en punten a), b) en c)
Art. 41, 2e alinea		Art. 143, lid 2
Art. 42		Art. 144, lid 1, 1e alinea, en art. 144, leden 2 en 3
Art. 43		Art. 144, lid 1, 2e alinea
Art. 44		Art. 145
Art. 45		Art. 146
Art. 46		Art. 147, leden 1 en 2
Art. 47 bis		Art. 149
Art. 52 ter, lid 1		Art. 150, lid 1
Art. 118 ter		Art. 150, lid 2

Richtlijn 2001/83/EG	Verordening (EG) nr. 1901/2006	De onderhavige richtlijn
Art. 52 ter, lid 2		Art. 150, lid 3
Art. 48, leden 1 en 2		Art. 151, leden 1 en 2
Art. 49, lid 1		Art. 152, lid 1
Art. 51		Art. 153, leden 1, 2 en 3
Art. 52		Art. 154
Art. 52 bis		Art. 157
Art. 47, 1e t/m 4e alinea		Art. 160
Art. 47, 5e alinea		Art. 161
Art. 127		Art. 155
Art. 46 bis		Art. 156
Art. 52 bis		Art. 157
Art. 46 ter, leden 1, 2 en 3		Art. 158, leden 1, 2 en 3
Art. 46 ter, lid 4		Art. 158, lid 4
Art. 111 ter		Art. 159
Art. 76		Art. 162
Art. 77		Art. 163
Art. 78		Art. 165, lid 1, 2e zin
Art. 79		Art. 164
Art. 80		Art. 166, leden 1 t/m 4
Art. 81		Art. 167
Art. 82		Art. 168
Art. 83		Art. 169
Art. 85 bis		Art. 170
Art. 85 ter, lid 1		Art. 171, lid 1
Art. 85 ter, lid 2, 1e en 3e alinea		Art. 171, lid 2
Art. 85 ter, leden 3 en 4		Art. 171, leden 3 en 4
Art. 85 quater, leden 1 en 2		Art. 172, leden 1 en 2
Art. 85 quater, lid 6		Art. 172, lid 3
Art. 85 quater, lid 3		Art. 173, leden 1 en 2
Art. 85 quater, lid 4		Art. 174, lid 1
Art. 85 quater, lid 5		Art. 174, lid 2
Art. 85 quinquies		Art. 174, lid 3
Art. 86		Art. 175
Art. 87		Art. 176, leden 1, 2 en 3
Art. 88		Art. 177
Art. 89		Art. 178
Art. 90		Art. 179
Art. 91		Art. 180

Richtlijn 2001/83/EG	Verordening (EG) nr. 1901/2006	De onderhavige richtlijn
Art. 92		Art. 181
Art. 93		Art. 182
Art. 94		Art. 183
Art. 95		Art. 184
Art. 96, lid 1		Art. 185, lid 1
Art. 96, lid 2		Art. 185, lid 3
Art. 97		Art. 186
Art. 98		Art. 187
Art. 111, lid 1		Art. 188, leden 1, 2 en 6
Art. 111, lid 1, punt a)		Art. 188, lid 3, punt a)
Art. 111, lid 1 ter, 1e alinea		Art. 188, lid 3, punt b)
Art. 111, lid 1 ter, 2e alinea, punten a) en b)		Artikel 188, lid 5, punten b), d) en f)
Art. 111, lid 1 quater		Art. 188, lid 6
Art. 111, lid 1 quinquies		Art. 188, lid 5, punt g)
Art. 111, lid 1 octies		Art. 188, lid 7
Art. 111, lid 1 nonies		Art. 188, lid 8
Art. 111, lid 3, 1e alinea		Art. 188, lid 9
Art. 111, lid 3, 2e alinea		Art. 188, lid 10
Art. 111, lid 3, 3e alinea		Art. 188, lid 11
Art. 111, lid 4		Art. 188, lid 12
Art. 111, lid 5, 1e alinea		Art. 188, lid 13
Art. 111, lid 6		Art. 188, lid 15
Art. 111, lid 7		Art. 188, lid 16
Art. 111, lid 8		Art. 188, lid 17
Art. 111 bis, 1e alinea		Art. 190, lid 1
Art. 111 bis, 2e alinea		Art. 190, lid 2
Art. 112		Art. 191
Art. 113		Art. 192
Art. 114		Art. 193
Art. 115		Art. 194
Art. 116, 1e alinea		Art. 195, lid 1
Art. 116, 2e en 3e alinea		Art. 195, leden 3 en 4
Art. 118, lid 1		Art. 195, lid 5
Art. 117, lid 1		Art. 196, lid 1, inleidende zin en punten a) t/m e)
Art. 117, leden 2 en 3		Art. 196, leden 2 en 3
Art. 117 bis, leden 1 t/m 3		Art. 197
Art. 118, lid 2		Art. 198

Richtlijn 2001/83/EG	Verordening (EG) nr. 1901/2006	De onderhavige richtlijn
Art. 126		Art. 199
Art. 118 bis		Art. 206
Art. 118, punt c)		Art. 201, lid 2
Art. 122		Art. 202
Art. 123		Art. 203
Art. 125		Art. 204
Art. 126 bis, leden 1 t/m 4		Art. 205
Art. 126 ter		Art. 208
Art. 127 ter		Art. 207
Art. 5 bis		Art. 209, lid 1
Art. 8, leden 2 bis en 2 ter, 1e alinea		Art. 209, lid 2, 1e alinea
Art. 8, lid 2 ter, 2e alinea		Art. 209, lid 2, 2e alinea
Art. 18 bis, leden 1 en 2		Art. 209, leden 3 en 4
Art. 20, 2e alinea		Art. 209, lid 5
Art. 40, lid 1 bis, 1e alinea		Art. 209, lid 6
Art. 40, lid 3 bis		Art. 209, lid 7
Art. 48, lid 3		Art. 209, lid 8
Art. 104, lid 3, 3e alinea		Art. 209, lid 9
Art. 127 quinquies, lid 1		Art. 209, lid 10
Art. 111 quater		Art. 210
Art. 8, lid 2 ter		Art. 211, lid 1
Art. 20, 2e alinea		Art. 211, lid 2
Art. 40, lid 1, punt a)		Art. 211, lid 3
Art. 40, lid 3 bis		Art. 211, lid 4
Art. 126 quater		Art. 211, lid 5
Art. 127 quinquies		Art. 211, lid 9
Art. 127 quater		Art. 212
Art. 120		Art. 213
Art. 121, lid 1		Art. 214, lid 1
Art. 121, lid 2, 1e alinea		Art. 214, lid 2
Art. 121, lid 3, 1e alinea		Art. 214, lid 3
Art. 121, lid 4		Art. 214, lid 4
Art. 121 bis		Art. 215
Art. 8, lid 3, punten a) t/m c)		Bijlage I, punten 1, 2 en 3
Art. 8, lid 3, punten d) t/m i)		Bijlage I, punten 6 t/m 12
Art. 8, lid 3, punten i bis) t/m m)		Bijlage I, punten 14 t/m 20
Art. 9		Bijlage I, punt 22
Bijlage I		Bijlage II
Art. 49, lid 2		Bijlage IV, punt 1

Richtlijn 2001/83/EG	Verordening (EG) nr. 1901/2006	De onderhavige richtlijn
Art. 49, lid 2		Bijlage IV, punt 4
Art. 49, lid 3, 1e alinea		Bijlage IV, punt 5
Art. 50, lid 1		Bijlage IV, punt 6
Art. 50, lid 2, 1e alinea		Bijlage IV, punt 7
Art. 54		Art. 65; bijlage V
Art. 11		Bijlage VI
Art. 59		Bijlage VII, punten 1 t/m 7