Dit document vormt slechts een documentatiehulpmiddel en verschijnt buiten de verantwoordelijkheid van de instellingen

►B 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)

Gewijzigd bij:

		Publicatieblad		
		nr.	blz.	datum
►M1	Richtlijn 2002/98/EG van het Europees Parlement en de Raad van 27 januari 2003	L 33	30	8.2.2003
►M2	Richtlijn 2003/63/EG van de Commissie van 25 juni 2003	L 159	46	27.6.2003
►M3	Richtlijn 2004/24/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004	L 136	85	30.4.2004
►M4	Richtlijn 2004/27/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004	L 136	34	30.4.2004
►M5	Verordening (EG) nr. 1901/2006 van het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2006	L 378	1	27.12.2006
►M6	Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad van 13 november 2007	L 324	121	10.12.2007
►M7	Richtlijn 2008/29/EG van het Europees Parlement en de Raad van 11 maart 2008	L 81	51	20.3.2008
►M8	Richtlijn 2009/53/EG van het Europees Parlement en de Raad van 18 juni 2009	L 168	33	30.6.2009

Gerectificeerd bij:

►C1 Rectificatie PB L 87 van 31.3.2009, blz. 174 (1394/2007)

▼B

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

HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD VAN DE EUROPESE UNIE,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap, inzonderheid op artikel 95,

Gezien het voorstel van de Commissie,

Gezien het advies van het Economisch en Sociaal Comité ([1]),

Volgens de procedure van artikel 251 van het Verdrag ([2]),

Overwegende hetgeen volgt:

(1) Richtlijn 65/65/EEG van de Raad van 26 januari 1965 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten ([3]), Richtlijn 75/318/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lidstaten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op geneesmiddelen ([4]), de Tweede Richtlijn 75/319/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten ([5]), Richtlijn 89/342/EEG van de Raad van 3 mei 1989 tot uitbreiding van de werkingssfeer van de Richtlijnen 65/65/EEG en 75/319/EEG en tot vaststelling van bijkomende bepalingen voor immunologische geneesmiddelen bestaande uit vaccins, toxinen, serums of allergenen ([6]), Richtlijn 89/343/EEG van de Raad van 3 mei 1989 tot uitbreiding van de werkingssfeer van de Richtlijnen 65/65/EEG en 75/319/EEG en tot vaststelling van bijkomende bepalingen voor radiofarmaceutica ([7]), Richtlijn 89/381/EEG van de Raad van 14 juni 1989 tot uitbreiding van de werkingssfeer van de Richtlijnen 65/65/EEG en 75/319/EEG betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten en tot vaststelling van bijzondere bepalingen voor uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen ([8]); Richtlijn 92/25/EEG van de Raad van 31 maart 1992 betreffende de groothandel in geneesmiddelen voor menselijk gebruik ([9]); Richtlijn 92/26/EEG van de Raad van 31 maart 1992 betreffende de indeling van geneesmiddelen voor menselijk gebruik ([10]); Richtlijn 92/27/EEG van de Raad van 31

([1]) PB C 368 van 20.12.1999, blz. 3.
([2]) Advies van het Europees Parlement van 3.7.2001 (nog niet bekendgemaakt in het Publicatieblad) en besluit van de Raad van 27 september 2001.
([3]) PB 22 van 9.2.1965, blz. 1. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 93/39/EEG (PB L 214 van 24.8.1993, blz. 22).
([4]) PB L 147 van 9.6.1975, blz. 1. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 1999/83/EG van de Commissie (PB L 243 van 15.9.1999, blz. 9).
([5]) PB L 147 van 9.6.1975, blz. 13. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 2000/38/EG van de Commissie (PB L 139 van 10.6.2000, blz. 28).
([6]) PB L 142 van 25.5.1989, blz. 14.
([7]) PB L 142 van 25.5.1989, blz. 16.
([8]) PB L 181 van 28.6.1989, blz. 44.
([9]) PB L 113 van 30.4.1992, blz. 1.
([10]) PB L 113 van 30.4.1992, blz. 5.

▼B

maart 1992 betreffende de etikettering en de bijsluiter van geneesmiddelen voor menselijk gebruik ([1]); Richtlijn 92/28/EEG van de Raad van 31 maart 1992 betreffende reclame voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik ([2]), alsmede Richtlijn 92/73/EEG van de Raad van 22 september 1992 tot uitbreiding van het toepassingsgebied van de Richtlijnen 65/65/EEG en 75/319/EEG betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake geneesmiddelen en tot vaststelling van aanvullende bepalingen voor homeopathische geneesmiddelen ([3]), zijn herhaaldelijk en ingrijpend gewijzigd. Derhalve dienen zij, zowel om redenen van rationele ordening van de tekst als om redenen van duidelijkheid, te worden gecodificeerd door deze in één tekst samen te brengen.

(2) Elke regeling op het gebied van de productie, distributie en gebruik van geneesmiddelen moet de bescherming van de volksgezondheid tot voornaamste doelstelling hebben.

(3) Evenwel moet dit doel worden bereikt door maatregelen die de ontwikkeling van de farmaceutische industrie en de handel in geneesmiddelen binnen de Gemeenschap niet mogen afremmen.

(4) De verschillen tussen sommige nationale voorschriften, inzonderheid tussen de voorschriften inzake geneesmiddelen, uitgezonderd substanties of samengestelde substanties die levensmiddelen, voedsel voor dieren en cosmetische producten zijn, hebben ten gevolge dat de handel in geneesmiddelen binnen de Gemeenschap wordt belemmerd en daardoor rechtstreeks van invloed zijn op de werking van de interne markt.

(5) Het is derhalve van belang deze belemmeringen op te heffen en, om deze doelstelling te verwezenlijken, is een aanpassing van de betreffende voorschriften noodzakelijk.

(6) Het is van belang, ter vermindering van de nog bestaande verschillen, regels voor de controle op geneesmiddelen vast te stellen en voorts de taken te omschrijven die met het oog op het toezicht op de naleving van de wettelijke voorschriften op de bevoegde overheidsdiensten van de lidstaten rusten.

(7) De begrippen „schadelijk” en „therapeutische werking” kunnen slechts in onderling verband worden onderzocht en slechts een relatieve betekenis hebben, die wordt beoordeeld aan de hand van de stand van de wetenschap en met inachtneming van de bestemming van het geneesmiddel; uit de gegevens en bescheiden die bij de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gevoegd, moet blijken dat bij afweging van het belang van de therapeutische werking ten opzichte van mogelijke risico's, het therapeutische belang de doorslag geeft.

(8) Normen en voorschriften voor het doen van proeven op geneesmiddelen zijn een doeltreffend middel voor de controle daarop en dus voor de bescherming van de volksgezondheid; zij vergemakkelijken bovendien het verkeer in geneesmiddelen, indien zij gemeenschappelijke regels geven voor het uitvoeren van de proeven, de samenstelling van de dossiers en het onderzoek van de aanvragen.

(9) De ervaring heeft uitgewezen dat het dienstig is nog duidelijker 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, farmacologische of klinische proeven niet behoeven te worden verschaft, waarbij ervoor moet

([1]) PB L 113 van 30.4.1992, blz. 8.
([2]) PB L 113 van 30.4.1992, blz. 13.
([3]) PB L 297 van 13.10.1992, blz. 8.

▼B

worden gewaakt dat innoverende ondernemingen worden benadeeld.

(10) Evenwel verzetten redenen van openbare orde zich ertegen dat zonder dwingende noodzaak proeven op mens en dier worden herhaald.

(11) Wanneer alle lidstaten dezelfde normen en voorschriften aanvaarden, zullen de bevoegde autoriteiten zich kunnen uitspreken op basis van eenvormige proeven, aan de hand van gemeenschappelijke criteria en mede daardoor kunnen verschillen in beoordeling worden voorkomen.

(12) Een vergunning om een geneesmiddel voor menselijk gebruik in één lidstaat in de handel te brengen, behalve voor geneesmiddelen waarvoor de vergunning moet worden verleend volgens de gecentraliseerde communautaire procedure 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 ([1]), moet door de bevoegde autoriteiten van de overige lidstaten worden erkend, tenzij er gegronde redenen zijn om aan te nemen dat de vergunning voor het betrokken geneesmiddel voor menselijk gebruik gevaren voor de volksgezondheid kan opleveren. Bij een verschil van mening tussen lidstaten omtrent de kwaliteit, de veiligheid of de werkzaamheid van een geneesmiddel behoort er op gemeenschappelijk niveau een wetenschappelijke beoordeling te gebeuren om tot één enkele, voor de betrokken lidstaten bindende beslissing over de geschilpunten te komen. Deze beslissing moet tot stand komen met gebruikmaking van een snelle procedure, waarbij zorg wordt gedragen voor nauwe samenwerking tussen de Commissie en de lidstaten.

(13) Daartoe dient een Comité voor farmaceutische specialiteiten te worden ingesteld dat onder het bij vorengenoemde Verordening (EEG) nr. 2309/93 opgerichte Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling ressorteert.

(14) Deze richtlijn vormt een belangrijke stap op de weg naar het vrije verkeer van geneesmiddelen. Te dien einde kunnen, naar aanleiding van de met name in vorengenoemd Comité voor farmaceutische specialiteiten opgedane ervaring, nieuwe maatregelen nodig blijken teneinde de nog overblijvende belemmeringen van het vrije verkeer weg te nemen.

(15) De lidstaten dienen, met het oog op een betere bescherming van de volksgezondheid en het voorkomen van nodeloze doublures 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, beoordelingsrapporten op te stellen die op verzoek door hen dienen te worden uitgewisseld. Een lidstaat moet bovendien de bestudering 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 de beslissing van laatstgenoemde lidstaat te erkennen.

(16) Na de totstandkoming van de interne markt kan slechts van specifieke controles ter waarborging van de kwaliteit van uit derde landen ingevoerde geneesmiddelen worden afgezien indien door de Gemeenschap passende maatregelen zijn getroffen om te waarborgen dat de noodzakelijke controles in het uitvoerende land hebben plaatsgevonden.

([1]) PB L 214 van 24.8.1993, blz. 1. Verordening gewijzigd bij Verordening (EG) Nr. 649/98 van de Commissie (PB L 88 van 24.3.1998, blz. 7).

▼B

(17) Het is noodzakelijk specifieke bepalingen vast te stellen voor immunologische, homeopatische en radiofarmaceutische geneesmiddelen, alsook voor geneesmiddelen op basis van menselijk bloed of menselijk plasma.

(18) Bij elke regeling met betrekking tot de radiofarmaceutica moet rekening worden gehouden met de bepalingen van Richtlijn 84/466/Euratom van de Raad van 3 september 1984 tot vaststelling van fundamentele maatregelen met betrekking tot de stralingsbescherming van personen die medisch worden onderzocht of behandeld ([1]). Eveneens moet rekening worden gehouden met Richtlijn 80/836/Euratom van de Raad van 15 juli 1980 houdende wijziging van de richtlijnen tot vaststelling van de basisnormen voor de bescherming van de gezondheid der bevolking en der werkers tegen de aan ioniserende straling verbonden gevaren ([2]), waarvan het doel is te voorkomen dat werknemers of patiënten worden blootgesteld aan buitensporige of onnodig hoge niveaus van ioniserende straling, en met name met artikel 5, onder c), daarvan, dat voorafgaande vergunning vereist voor de toevoeging van radioactieve stoffen bij de productie en de fabricage van medicijnen alsook bij de invoer van dergelijke medicijnen.

(19) De Gemeenschap ondersteunt de inspanningen van de Raad van Europa ter bevordering van de vrijwillige en gratis afgifte van bloed of plasma, om in de gehele Gemeenschap te streven naar zelfvoorziening inzake het aanbod van uit bloed bereide producten en om te zorgen voor de inachtneming van ethische beginselen bij de handel in therapeutische stoffen van menselijke oorsprong, ten volle.

(20) De voorschriften die zijn bedoeld om de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen te waarborgen, moeten op dezelfde wijze worden toegepast op openbare en particuliere bedrijven, alsmede op uit derde landen ingevoerd bloed en plasma.

(21) Het is dienstig, gelet op de bijzondere eigenschappen van homeopathische geneesmiddelen, zoals de zeer lage concentratie werkzame bestanddelen en de geringe toepasbaarheid van conventionele statistische methoden voor klinische proeven, een speciale vereenvoudigde registratieprocedure in te voeren voor homeopathische geneesmiddelen die zonder therapeutische indicatie in een voor de patiënt ongevaarlijke farmaceutische vorm en dosering in de handel worden gebracht.

(22) Antroposofische geneesmiddelen die beschreven zijn in een officiële farmacopee en die volgens een homeopathische methode zijn bereid, kunnen op het vlak van registratie en vergunning voor het in de handel brengen, worden gelijkgesteld met homeopathische geneesmiddelen.

(23) Het is wenselijk de gebruikers van homeopathische geneesmiddelen in de eerste plaats zeer duidelijk te informeren over het homeopathische karakter ervan en hen voldoende garanties te bieden voor de kwaliteit en onschadelijkheid ervan.

(24) De voorschriften voor de vervaardiging, controle en inspectie van homeopathische geneesmiddelen moeten worden geharmoniseerd, teneinde het vrije verkeer van veilige en kwalitatief goede geneesmiddelen in de gehele Gemeenschap mogelijk te maken.

(25) Op homeopathische geneesmiddelen die in de handel worden gebracht onder vermelding van een therapeutische indicatie of in een vorm die mogelijke risico's meebrengt, waarbij deze risi-

([1]) PB L 265 van 5.10.1984, blz. 1. Intrekking voorzien per 13.5.2000 bij Richtlijn 97/43/Euratom (PB L 180 van 9.7.1997, blz. 22).

([2]) PB L 246 van 17.9.1980, blz. 1. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 84/467/Euratom (PB L 265 van 5.10.1984, blz. 4); intrekking voorzien per 13.5.2000 bij Richtlijn 96/29/Euratom (PB L 314 van 4.12.1996, blz. 20).

▼B

co's tegen de verwachte therapeutische werking moeten worden afgewogen, dient het gebruikelijke vergunningenstelsel voor het in de handel brengen van geneesmiddelen te worden toegepast. Met name moeten de lidstaten met een homeopathische traditie bijzondere voorschriften kunnen toepassen met betrekking tot de beoordeling van de resultaten van proeven die erop zijn gericht de veiligheid en werkzaamheid van deze geneesmiddelen aan te tonen, op voorwaarde dat zij de Commissie hiervan in kennis stellen.

(26) Het is dienstig, teneinde het verkeer van geneesmiddelen te vergemakkelijken en te voorkomen dat de controles die in één lidstaat hebben plaatsgevonden, in een andere lidstaat nogmaals worden uitgevoerd, minimale voorwaarden vast te stellen voor de vervaardiging, de invoer uit derde landen en de verlening van de desbetreffende vergunning.

(27) Het is van belang dat in de lidstaten het toezicht en de controle op de vervaardiging van geneesmiddelen worden uitgeoefend door een persoon wiens kwalificatie aan minimumeisen voldoet.

(28) Alvorens een vergunning voor het in de handel brengen van een immunologisch geneesmiddel of van een geneesmiddel op basis van menselijk bloed of menselijk plasma kan worden afgegeven, moet de fabrikant aantonen dat hij in staat is continu de homogeniteit van de partijen te waarborgen. Hij moet, wat geneesmiddelen op basis van menselijk bloed of van menselijk plasma betreft, bovendien aantonen, voorzover de stand van de wetenschap zulks mogelijk maakt, dat er geen specifieke virale besmetting is.

(29) De voorwaarden voor het afleveren van geneesmiddelen aan het publiek dienen te worden geharmoniseerd.

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

(31) Krachtens Verordening (EEG) nr. 2309/93 zijn bepaalde geneesmiddelen aan een communautaire vergunning voor het in de handel brengen ervan onderworpen. In dit verband moet het wettelijke regime voor het afleveren van geneesmiddelen onder communautaire vergunning voor het in de handel brengen worden vastgesteld. Derhalve moeten de criteria worden bepaald op grond waarvan de communautaire besluiten zullen worden genomen.

(32) Derhalve moeten in eerste instantie, uitgaande van de terzake reeds door de Raad van Europa vastgestelde beginselen en van de harmonisatiewerkzaamheden in het kader van de Verenigde Naties met betrekking tot verdovende middelen en psychotrope stoffen, de basisbeginselen van het wettelijke regime voor het afleveren van geneesmiddelen in de Gemeenschap of in de betrokken lidstaat worden geharmoniseerd.

(33) De bepalingen met betrekking tot de verstrekking van geneesmiddelen doen geen afbreuk aan die van de nationale regelingen van sociale zekerheid betreffende de terugbetaling of de betaling van aan een recept onderworpen geneesmiddelen.

(34) Talrijke groothandelsverrichtingen op het gebied van geneesmiddelen voor menselijk gebruik kunnen gelijktijdig verscheidene lidstaten bestrijken.

(35) Controle dient te worden uitgeoefend op de gehele distributieketen van geneesmiddelen, van de fabricage of de invoer ervan in de Gemeenschap tot de aflevering aan het publiek, om te

▼B

waarborgen dat de geneesmiddelen onder passende voorwaarden worden bewaard, vervoerd en behandeld. De daartoe vast te stellen voorschriften zullen het uit de handel nemen van ondeugdelijke producten aanzienlijk vergemakkelijken en zullen het mogelijk maken doeltreffender op te treden tegen namaak.

(36) 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, dienen te 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.

(37) Aan de vergunning moeten bepaalde essentiële eisen worden verbonden, op de naleving waarvan de betrokken lidstaat dient toe te zien. Iedere lidstaat moet de door de andere lidstaten verleende vergunningen erkennen.

(38) 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 toepassen ten aanzien van de op hun grondgebied gevestigde groothandelaren. Zij moeten die verplichtingen ook kunnen toepassen ten aanzien van groothandelaars uit andere lidstaten, op voorwaarde dat zij hun geen strengere verplichtingen opleggen dan aan hun eigen groothandelaren en voorzover deze verplichtingen omwille van de bescherming van de volksgezondheid als gerechtvaardigd kunnen worden beschouwd en in verhouding staan tot het doel van deze bescherming.

(39) Het is wenselijk nader aan te geven op welke wijze de etikettering dient te geschieden en de bijsluiter dient te worden opgesteld.

(40) De voorschriften 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.

(41) 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.

(42) Deze richtlijn loopt niet vooruit op de toepassing van de maatregelen welke krachtens Richtlijn 84/450/EEG van de Raad van 10 september 1984 betreffende het nader tot elkaar brengen van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen der lidstaten inzake misleidende reclame ([1]) worden genomen.

(43) Alle lidstaten hebben bovendien bijzondere maatregelen betreffende geneesmiddelenreclame getroffen. Deze maatregelen verschillen onderling. Deze verschillen van invloed op de werking van de interne markt omdat reclame die in de ene lidstaat wordt verbreid, consequenties kan hebben in de andere lidstaten.

(44) Krachtens Richtlijn 89/552/EEG van de Raad van 3 oktober 1989 betreffende de coördinatie van bepaalde wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen in de lidstaten inzake de uitoefening van televisieomroepactiviteiten ([2]) is televisiereclame verboden voor

([1]) PB L 250 van 19.9.1984, blz. 17. Richtlijn gewijzigd bij Richtlijn 97/55/EG (PB L 290 van 23.10.1997, blz. 18).

([2]) PB L 298 van 17.10.1989, blz. 23. Richtlijn gewijzigd bij Richtlijn 97/36/EG (PB L 202 van 30.7.1997, blz. 60).

▼B

geneesmiddelen die in de lidstaat onder de bevoegdheid waarvan de televisieomroeporganisatie valt, uitsluitend op medisch recept verkrijgbaar zijn. Dit beginsel dient te worden veralgemeend door het ook voor andere media te laten gelden.

(45) In een buitensporige en ondoordachte vorm gebrachte publieksreclame voor geneesmiddelen die zonder medisch recept kunnen worden afgeleverd, kan van invloed zijn op de volksgezondheid. Deze reclame, voorzover zij is toegestaan, moet bijgevolg voldoen aan bepaalde essentiële criteria die nader dienen te worden omschreven.

(46) Bovendien moet het uitdelen van gratis monsters aan het publiek voor verkoopbevorderende doeleinden worden verboden.

(47) Reclame voor geneesmiddelen die is gericht op personen die gemachtigd zijn om deze voor te schrijven of af te leveren, draagt tot de voorlichting van deze personen bij. Dergelijke reclame dient evenwel te worden onderworpen aan strenge voorwaarden en aan een doeltreffende controle, waarbij met name wordt aangehaakt bij de werkzaamheden die in het kader van de Raad van Europa zijn verricht.

(48) Geneesmiddelenreclame moet aan afdoend en doeltreffend toezicht worden onderworpen. Het is dienstig daarbij uit te gaan van de toezichtmechanismen die bij Richtlijn 84/450/EEG zijn ingesteld.

(49) Artsenbezoekers vervullen bij de afzetstimulering van geneesmiddelen een belangrijke rol. Hun moeten derhalve bepaalde verplichtingen worden opgelegd, in het bijzonder de verplichting aan de bezochte persoon een samenvatting van de kenmerken van het product ter hand te stellen.

(50) Personen die gemachtigd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven, moeten in staat zijn deze taken volkomen objectief te verrichten zonder te worden beinvloed door rechtstreekse of onrechtstreekse financiële stimulansen.

(51) Er moet worden toegestaan, mits aan bepaalde beperkende voorwaarden is voldaan, dat aan personen die gemachtigd zijn 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.

(52) Het is, daar waar personen die gemachtigd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren, dienen te beschikken over neutrale en objectieve informatiebronnen met betrekking tot de geneesmiddelen die in de handel zijn, de taak van de lidstaten, afhankelijk van hun bijzondere situatie, passende maatregelen ter zake te nemen.

(53) Elke onderneming die geneesmiddelen vervaardigt of invoert, moet beschikken over een dienst die het mogelijk maakt te waarborgen dat alle informatie die over een geneesmiddel wordt verstrekt, met de goedgekeurde gebruiksvoorwaarden in overeenstemming is.

(54) Teneinde de veiligheid van geneesmiddelen bij het gebruik blijvend te waarborgen moet ervoor worden gezorgd dat de systemen voor geneesmiddelenbewaking in de Gemeenschap voortdurend worden aangepast aan de vorderingen op het gebied van wetenschap en techniek.

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

▼B

(56) Het toenemende gebruik van elektronische netwerken voor de communicatie van informatie over bijwerkingen van in de Gemeenschap in de handel gebrachte geneesmiddelen is bedoeld om het mogelijk te maken dat de bevoegde instanties tegelijkertijd over dezelfde informatie beschikken.

(57) Het is in het belang van de Gemeenschap ervoor te zorgen dat de systemen voor geneesmiddelenbewaking voor centraal toegelaten geneesmiddelen en via andere procedures toegelaten geneesmiddelen verenigbaar zijn.

(58) De houders van vergunningen voor het in de handel brengen dienen pro-actief verantwoordelijk te zijn voor de lopende geneesmiddelenbewaking bij de door hen in de handel gebrachte geneesmiddelen.

(59) De voor de uitvoering van deze richtlijn vereiste maatregelen moeten worden vastgesteld overeenkomstig Besluit 1999/468/EG van de Raad van 28 juni 1999 tot vastelling van de voorwaarden voor de uitoefening van de aan de Commissie verleende uitvoeringsbevoegdheden ([1]).

(60) De Commissie moet worden gemachtigd in bijlage I, teneinde deze aan te passen aan de vooruitgang van de wetenschap en van de techniek, elke daartoe benodigde wijziging aan te brengen.

(61) Deze richtlijn laat de verplichtingen van de lidstaten wat de omzettingstermijnen van de in bijlage II, deel B, vermelde richtlijnen betreft, onverlet,

HEBBEN DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

TITEL I

DEFINITIES

Artikel 1

Voor de doeleinden van de onderhavige richtlijn wordt verstaan onder:

▼M4

———————

2. *Geneesmiddel:*

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

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.

▼B

3. *Substantie:*

elke stof, ongeacht haar oorsprong zijnde:

— menselijke oorsprong, zoals:

menselijk bloed en daarvan afgeleide producten;

— dierlijke oorsprong, zoals:

———————

([1]) PB L 184 van 17.7.1999, blz. 23.

▼B

micro-organismen, gehele dieren, delen van organen, afscheidingsproducten van dieren, toxinen, door extractie verkregen substanties, van bloed afgeleide producten;

— plantaardige oorsprong, zoals:

micro-organismen, planten, delen van planten, plantaardige afscheidingsproducten, door extractie verkregen substanties;

— chemische oorsprong, zoals:

elementen, natuurlijke chemische stoffen en chemische producten verkregen door omzetting of synthese.

4. *Immunologisch geneesmiddel:*

elk geneesmiddel bestaande uit vaccins, toxinen, serums of allergenen:

a) de vaccins, toxinen of serums omvattend met name:

i) de stoffen die worden gebruikt om een actieve immuniteit teweeg te brengen zoals het choleravaccin, het B.C.G.-vaccin, de vaccins tegen poliomyelitis en pokken;

ii) de stoffen die worden gebruikt om immuniteit vast te stellen; deze stoffen omvatten met name tuberculine en PPD-tuberculine, de Schick- en Dick-toxinen, brucelline;

iii) de stoffen die worden gebruikt om een passieve immuniteit teweeg te brengen zoals het difterie-antitoxine, de globulinen tegen pokken en tegen lymfocytosis;

b) de allergene producten, zijnde elk geneesmiddel, bestemd om een specifieke en verworven wijziging in de immunologische reactie op een allergie veroorzakend agens vast te stellen of teweeg te brengen.

▼M6

4 *bis*. *Geneesmiddel voor geavanceerde therapie:*

een product als gedefinieerd in artikel 2 van Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad van 13 november 2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie ([1]).

▼M4

5. *Homeopathisch geneesmiddel:*

Elk geneesmiddel dat volgens een in de Europese Farmacopee of, bij ontstentenis daarvan, in de in de lidstaten officieel in gebruik zijnde farmacopees beschreven homeopathisch fabricageprocédé uit substanties, genaamd homeopathische grondstoffen, wordt verkregen. Een homeopathisch geneesmiddel kan verscheidene werkzame bestanddelen bevatten.

▼B

6. *Radiofarmaceuticum:*

elk geneesmiddel dat, wanneer het gebruiksklaar is, een of meer radionucliden (radioactieve isotopen) bevat, welke daarin voor medische doeleinden is, respectievelijk zijn geïncorporeerd.

7. *Radionuclidegenerator:*

elk systeem dat een gebonden ouder-radionuclide bevat waaruit een dochter-radionuclide ontstaat, verkregen door elutie of enige andere methode en die in een radiofarmaceuticum wordt gebruikt.

8. ►M4 *Kit* ◄*:*

elk preparaat dat moet worden gereconstrueerd of gecombineerd

([1]) PB L 324 van 10.12.2007, blz. 121.

▼B

met radionucliden in het uiteindelijke radiofarmaceuticum, doorgaans vóór de toediening ervan.

9. *Radionuclideuitgangsstof:*

elke andere radionuclide voor het radioactief labelen van een andere stof, vóór de toediening ervan.

10. *Uit menselijk bloed of van menselijk plasma bereid geneesmiddel:*

geneesmiddel op basis van bloedbestanddelen die door openbare en particuliere bedrijven op industriële wijze worden bereid; tot dit geneesmiddel behoren inzonderheid albumine, stollingsfactoren en immoglobulinen van menselijke oorsprong.

11. *Bijwerking:*

een reactie op een geneesmiddel die schadelijk en onbedoeld is en die optreedt bij doses die normaal bij de mens voor de profylaxe, diagnose of behandeling van een ziekte of voor het herstel, de correctie of de wijziging van een fysiologische functie worden gebruikt.

12. *Ernstige bijwerking:*

een bijwerking die tot de dood leidt, levensgevaar oplevert, opneming in een ziekenhuis of een verlenging van een verblijf in een ziekenhuis vereist, blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt of een aangeboren afwijking/geboorteafwijking is.

13. *Onverwachte bijwerking:*

een bijwerking waarvan de aard, de ernst of het gevolg niet verenigbaar is met de samenvatting van de kenmerken van het product.

14. *Periodiek veiligheidsverslag:*

het periodieke verslag met de in artikel 104 vermelde gegevens.

15. *Veiligheidsonderzoek na toelating:*

een farmaco-epidemiologisch onderzoek of een klinische proef die overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen wordt uitgevoerd teneinde een gevaar voor de veiligheid in verband met een toegelaten geneesmiddel te specificeren of te kwantificeren.

16. *Misbruik van geneesmiddelen:*

een aanhoudend of incidenteel opzettelijk overmatig gebruik van geneesmiddelen dat gepaard gaat met schadelijke lichamelijke of psychische effecten.

17. *Groothandel in geneesmiddelen:*

iedere activiteit die erin bestaat geneesmiddelen aan te schaffen, te houden, te leveren of uit te voeren, uitgezonderd het verstrekken van geneesmiddelen aan het publiek; deze activiteiten worden verricht met fabrikanten of hun depothouders, met importeurs, met andere groothandelaars of met apothekers en personen die in de betrokken lidstaat gemachtigd of gerechtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren.

18. *Verplichting inzake openbare dienstverlening:*

de aan groothandelaars opgelegde verplichting om permanent over een assortiment geneesmiddelen te beschikken waarmee in de behoeften van een bepaald geografisch gebied kan worden voorzien en om in dit gehele gebied bestellingen op zeer korte termijn af te leveren.

▼M4

18 bis) *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 in de desbetreffende lidstaat te vertegenwoordigen.

▼B

19. *Medisch recept:*

elk recept voor geneesmiddelen dat uitgaat van een daartoe gerechtigd beoefenaar.

▼M4

20. *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.

▼B

21. *Algemene benaming:*

de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming of, bij ontstentenis daarvan, de gangbare algemene benaming.

22. *Concentratie van het geneesmiddel:*

het gehalte aan werkzame stoffen, uitgedrukt in hoeveelheid per doserings-, volume- of gewichtseenheid, naar gelang van de presentatie.

23. *Primaire verpakking:*

het recipiënt of enige andere verpakkingsvorm die rechtstreeks met het geneesmiddel in aanraking komt.

24. *Buitenverpakking:*

de verpakking waarin de primaire verpakking wordt geplaatst.

25. *Etikettering:*

de vermeldingen op de buitenverpakking of op de primaire verpakking.

26. *Bijsluiter:*

het blaadje met informatie ten behoeve van de gebruiker, dat het geneesmiddel vergezelt.

▼M4

27. *Bureau:*

Het Europees Bureau voor Geneesmiddelen, opgericht bij Verordening (EG) nr. 726/2004 ([1]).

28. *Risico's verbonden aan het gebruik van het geneesmiddel:*

— elk risico, verbonden aan de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van het geneesmiddel voor de gezondheid van de patiënt of de volksgezondheid;

— elk risico van ongewenste effecten op het milieu.

28 bis. *Afweging van voordelen en risico's:*

Een afweging van de positieve therapeutische werking van het geneesmiddel in verhouding tot het risico, bedoeld in punt 28, eerste streepje.

▼M3

29. *Traditioneel kruidengeneesmiddel:*

([1]) PB L 136 van 30.4.2004, blz. 1.

▼M3

een kruidengeneesmiddel dat aan de criteria van artikel 16 bis, lid 1, voldoet.

30. *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.

31. *Kruidensubstantie:*

voornamelijk hele, gebroken of gesneden planten, delen van planten, algen, fungi en korstmossen in onbewerkte vorm, meestal gedroogd maar soms vers. Sommige exsudaten die niet aan een specifieke behandeling onderworpen zijn, worden ook als kruidensubstantie beschouwd. Kruidensubstanties worden nauwkeurig gedefinieerd door het gebruikte plantendeel en de botanische naam volgens het binominale systeem (geslacht, soort, variëteit en auteur).

32. *Kruidenpreparaat:*

preparaat dat wordt verkregen door kruidensubstanties te onderwerpen aan behandelingen als extractie, destillatie, uitpersen, fractionering, zuivering, concentratie of fermentatie. Voorbeelden zijn vermalen of verpoederde kruidensubstanties, tincturen, extracten, etherische oliën, geperste sappen en bewerkte exsudaten.

▼B

TITEL II

TOEPASSINGSGEBIED

▼M4

Artikel 2

1. Deze richtlijn is van toepassing op geneesmiddelen voor menselijk gebruik, bestemd om in de lidstaten in de handel te worden gebracht, die industrieel of door middel van een industrieel procédé worden vervaardigd.

2. In geval van twijfel, wanneer een product, gezien zijn kenmerken, aan de definitie van een geneesmiddel en aan de definitie van een product dat onder de toepassing van andere communautaire wetgeving valt, beantwoordt, zijn de bepalingen van deze richtlijn van toepassing.

3. Onverminderd lid 1 en artikel 3, punt 4, zijn de bepalingen van titel IV van deze richtlijn van toepassing op uitsluitend voor uitvoer bestemde geneesmiddelen en op tussenproducten.

▼B

Artikel 3

Deze richtlijn is niet van toepassing op:

1. geneesmiddelen die in de apotheek volgens medisch recept voor een bepaalde patiënt worden bereid, algemeen *Formula magistralis* geheten;

2. geneesmiddelen die in de apotheek overeenkomstig de aanwijzingen van de farmacopee worden bereid en voor verstrekking rechtstreeks aan de klanten van die apotheek zijn bestemd, algemeen *Formula officinalis* geheten;

▼M4

3. geneesmiddelen die voor proeven in het kader van onderzoek en ontwikkeling zijn bestemd, onverminderd het bepaalde in Richtlijn

▼M4

2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 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 ([1]);

▼B

4. tussenproducten die voor latere verwerking door een bevoegd fabrikant zijn bestemd;

5. radionucliden die in de vorm van verzegelde bronnen worden gebruikt;

▼M4

6. volledig bloed, plasma of bloedcellen van menselijke oorsprong met uitzondering van plasma dat door middel van een industrieel procédé wordt vervaardigd.

▼M6

7. geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, zoals gedefinieerd in Verordening (EG) nr. 1394/2007, die volgens een individueel medisch recept voor een op bestelling gemaakt product die voor een bepaalde patiënt op niet routinematige basis volgens specifieke kwaliteitsnormen worden bereid en binnen dezelfde lidstaat in een ziekenhuis worden gebruikt onder de exclusieve professionele verantwoordelijkheid van een beoefenaar van een medisch beroep.

Toestemming tot de vervaardiging van deze producten wordt verleend door de bevoegde autoriteit van de lidstaat. De lidstaten zorgen ervoor dat de nationale traceerbaarheid en de vereisten van geneesmiddelenwaakzaamheid, alsook de specifieke kwaliteitsnormen die in deze paragraaf worden genoemd, gelijkwaardig zijn aan die welke op communautair niveau worden gehanteerd voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapieën, waarvoor een vergunning is vereist op grond van Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau ([2]).

▼B

Artikel 4

1. In geen enkele bepaling van deze richtlijn wordt afgeweken van de communautaire voorschriften met betrekking tot de stralingsbescherming van personen die medisch worden onderzocht of behandeld of van de communautaire voorschriften tot vaststelling van de fundamentele veiligheidsvoorschriften voor de bescherming van de gezondheid van de bevolking en van werknemers tegen de aan ioniserende straling verbonden gevaren.

2. Deze richtlijn laat Besluit 86/346/EEG ([3]) onverlet.

3. 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.

4. Deze richtlijn laat de toepassing van de nationale wetgeving waarbij de verkoop, de verstrekking of het gebruik van geneesmiddelen als anticonceptivum of abortivum wordt verboden of beperkt, onverlet. De

([1]) PB L 121 van 1.5.2001, blz. 34.
([2]) PB L 136 van 30.4.2004, blz. 1. Verordening gewijzigd bij Verordening (EG) nr. 1901/2006 (PB L 378 van 27.12.2006, blz. 1).
([3]) PB L 207 van 30.7.1986, blz. 1.

▼B

lidstaten delen de desbetreffende nationale wetgeving aan de Commissie mede.

▼M6

5. 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 menselijke of dierlijke cellen dan wel de verkoop, de verstrekking of het gebruik van geneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit dergelijke cellen bestaan of daaruit zijn bereid, wordt verboden of beperkt om redenen die niet aan de orde worden gesteld in voornoemde communautaire wetgeving. De lidstaten delen de desbetreffende nationale wetgeving aan de Commissie mede. De Commissie maakt deze informatie openbaar in een register.

▼M4

Artikel 5

1. Een lidstaat mag, overeenkomstig de van kracht zijnde wetgeving en om te voorzien in speciale behoeften, de bepalingen van de onderhavige richtlijn buiten toepassing verklaren op geneesmiddelen die worden geleverd naar aanleiding van een bonafide bestelling op eigen initiatief van een officieel erkend beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, en die worden bereid volgens zijn specificaties en bestemd zijn voor gebruik door patiënten die onder zijn rechtstreekse, persoonlijke verantwoordelijkheid vallen.

2. De lidstaten kunnen tijdelijk toestemming 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, gifstoffen, chemische agentia of nucleaire straling die schade kunnen veroorzaken, tegen te gaan.

3. Onverminderd het bepaalde in lid 1, treffen de lidstaten een regeling die houders van een vergunning voor het in de handel brengen, fabrikanten en gezondheidswerkers ontheft van civiel- en administratiefrechtelijke verantwoordelijkheid voor de gevolgen van het gebruik van een geneesmiddel buiten de toegestane indicatiegebieden of voor het gebruik van een geneesmiddel waarvoor geen vergunning voor het in de handel brengen is verleend, indien het gebruik ervan door een bevoegde autoriteit wordt aanbevolen of verlangd om de vermeende of geconstateerde verspreiding van ziekteverwekkers, gifstoffen, chemische agentia of nucleaire straling die schade kunnen veroorzaken, tegen te gaan. Deze regeling geldt ongeacht de vraag of er van nationale of communautaire zijde al dan niet een vergunning is verleend.

4. Lid 3 is niet van toepassing op de aansprakelijkheid voor producten met gebreken, zoals vastgelegd in Richtlijn 85/374/EEG van de Raad van 25 juli 1985 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de aansprakelijkheid voor producten met gebreken ([1]).

([1]) PB L 210 van 7.8.1985, blz. 29. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 1999/34/EG van het Europees Parlement en de Raad (PB L 141 van 4.6.1999, blz. 20).

▼B

TITEL III

HET IN DE HANDEL BRENGEN

HOOFDSTUK 1

Vergunning voor het in de handel brengen

Artikel 6

▼M5

1. ►M6 ►C1 Een geneesmiddel mag in een lidstaat slechts in de handel worden gebracht wanneer door de bevoegde autoriteiten van die lidstaat een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven overeenkomstig deze richtlijn of wanneer een vergunning is afgegeven overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004 in samenhang met Verordening (EG) nr. 1901/2006 van het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik ([1]) en Verordening (EG) nr. 1394/2007. ◄ ◄

▼M4

Wanneer voor een geneesmiddel oorspronkelijk een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig de eerste alinea is verleend, wordt voor bijkomende concentraties, farmaceutische vormen, toedieningswijzen en aandieningsvormen ervan, alsmede voor iedere wijziging en uitbreiding die wordt aangebracht, eveneens een vergunning overeenkomstig de eerste alinea verleend of worden deze toegelaten op grond van de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen. Al deze vergunningen voor het in de handel brengen worden geacht deel uit te maken van dezelfde vergunning, met name voor de toepassing van artikel 10, lid 1.

1 bis. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is verantwoordelijk voor het in de handel brengen van het geneesmiddel. De benoeming van een vertegenwoordiger ontslaat de houder van de vergunning niet van zijn wettelijke aansprakelijkheid.

▼B

2. De in lid 1 vermelde vergunning is eveneens vereist voor generatoren van radionucliden, ►M4 kits ◄, uitgangsstoffen voor radiofarmaceutica van radionucliden en industrieel bereide radiofarmaceutica.

Artikel 7

Een vergunning voor het in de handel brengen is niet vereist voor een radiofarmaceuticum dat bereid wordt op het ogenblik van gebruik door een persoon of instelling die, overeenkomstig de nationale wetgeving, gerechtigd is dergelijke geneesmiddelen te gebruiken in een erkend centrum voor gezondheidszorg en uitsluitend op basis van goedgekeurde radionuclidegeneratoren, ►M4 kits ◄ of radionuclideuitgangsstoffen, in overeenstemming met de voorschriften van de fabrikant.

Artikel 8

1. Ter verkrijging van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel die niet is voorzien in een bij Verordening (EEG) nr. 2309/93 ingestelde procedure, moet een aanvraag worden ingediend bij de bevoegde autoriteit van de lidstaat.

2. Een vergunning voor het in de handel brengen mag slechts aan een in de Gemeenschap gevestigde aanvrager worden afgegeven.

([1]) PB L 378 van 27.12.2006, blz. 1.

▼B

3. Bij de aanvraag moeten de navolgende gegevens en bescheiden worden gevoegd, gepresenteerd overeenkomstig bijlage I:

a) naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de aanvrager en, in voorkomend geval, van de fabrikant;

▼M4

b) de naam van het geneesmiddel;

c) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van alle bestanddelen van het geneesmiddel, met vermelding van de door de WHO aanbevolen internationale generieke benaming (INN) van het geneesmiddel, wanneer deze bestaat, of van de chemische naam;

ca) evaluatie van de risico's die het geneesmiddel eventueel voor het milieu inhoudt. Deze gevolgen moeten worden onderzocht en per geval moeten bijzondere maatregelen worden overwogen om deze gevolgen te beperken;

▼B

d) beschrijving van de fabricagewijze;

e) therapeutische indicaties, contra-indicaties en bijwerkingen;

f) dosering, farmaceutische vorm, wijze van gebruik en wijze van toediening en vermoedelijke houdbaarheid;

▼M4

g) de redenen voor voorzorgs- en veiligheidsmaatregelen die bij de opslag van het geneesmiddel, de toediening ervan aan de patiënt en de verwijdering van afvalproducten ervan moeten worden genomen, alsmede de gegevens omtrent mogelijke risico's die het geneesmiddel voor het milieu kan inhouden;

h) de beschrijving van de door de fabrikant toegepaste controlemethoden;

i) de testresultaten van:

— de farmaceutische (fysisch-chemische, biologische of microbiologische) proeven,

— de preklinische (toxicologische en farmacologische) proeven,

— de klinische proeven;

i bis) een uitvoerige beschrijving van het systeem van geneesmiddelenbewaking en, indien van toepassing, het risicomanagement dat de aanvrager zal invoeren;

i ter) een verklaring dat de klinische proeven die buiten de Europese Unie zijn uitgevoerd, voldoen aan de ethische vereisten van Richtlijn 2001/20/EG;

j) een samenvatting van de kenmerken van het product overeenkomstig artikel 11, een model van de buitenverpakking waarop de in artikel 54 bedoelde gegevens zijn vermeld en van de primaire verpakking van het geneesmiddel waarop de in artikel 55 bedoelde gegevens zijn vermeld, en de bijsluiter overeenkomstig artikel 59;

▼B

k) document waaruit blijkt dat de fabrikant in zijn land vergunning is verleend om geneesmiddelen te vervaardigen;

l) een kopie van elke, in een andere lidstaat of in een derde land voor het geneesmiddel verkregen vergunning voor het in de handel brengen, alsmede een lijst van de lidstaten waar de in overeenstemming met deze richtlijn ingediende aanvraag voor een vergunning in behandeling is; een kopie van de samenvatting van de kenmerken van het product die overeenkomstig artikel 11 door de aanvrager is ingediend, respectievelijk overeenkomstig

▼B

artikel 21 door de bevoegde autoriteit van de lidstaat is goedgekeurd; een kopie van de bijsluiter die overeenkomstig artikel 59 is voorgelegd of door de bevoegde autoriteit van de lidstaat overeenkomstig artikel 61 is goedgekeurd; bijzonderheden omtrent elke in de Gemeenschap of in een derde land genomen besluit waarbij een vergunning wordt geweigerd en de redenen van deze besluiten.

Deze gegevens dienen geregeld te worden bijgewerkt;

▼M4

m) een kopie van iedere aanwijzing van het geneesmiddel als weesgeneesmiddel krachtens Verordening (EG) nr. 141/2000 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 1999 inzake weesgeneesmiddelen ([1]), vergezeld van een kopie van het desbetreffende advies van het Bureau;

n) het bewijs dat de aanvrager beschikt over een gekwalificeerd persoon die verantwoordelijk is voor de geneesmiddelenbewaking, en over de noodzakelijke middelen om een verdachte bijwerking die zich in de Gemeenschap of een derde land voordoet, te melden.

De gegevens en bescheiden over de resultaten van de in de eerste alinea, onder i), bedoelde farmaceutische, preklinische en klinische proeven moeten vergezeld gaan van een uitvoerige samenvatting overeenkomstig artikel 12.

▼B

Artikel 9

Afgezien van de in artikel 8 en in artikel 10, lid 1, vermelde voorwaarden moet een aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen van een radio-nuclidegenerator eveneens de volgende gegevens en bescheiden bevatten:

— een algemene beschrijving van het systeem tezamen met een gedetailleerde beschrijving van de bestanddelen ervan die van invloed kunnen zijn op de samenstelling of de kwaliteit van het dochternuclidepreparaat,

— kwalitatieve en kwantitatieve gegevens van de elutie of van het sublimaat.

▼M4

Artikel 10

1. In afwijking van artikel 8, lid 3, onder i), en onverminderd het recht inzake de bescherming van de industriële en commerciële eigendom, is de aanvrager niet gehouden de resultaten van de preklinische en klinische proeven over te leggen indien hij kan aantonen dat het geneesmiddel generiek is ten opzichte van een referentiegeneesmiddel waarvoor sinds ten minste acht jaar in een lidstaat of in de Gemeenschap een vergunning in de zin van artikel 6 is verleend.

Een generiek geneesmiddel waarvoor overeenkomstig deze bepaling een vergunning werd verleend mag vóór het verstrijken van de periode van tien jaar volgend op het verlenen van de oorspronkelijke vergunning voor het referentiegeneesmiddel niet in de handel worden gebracht.

De eerste alinea is ook van toepassing indien in de lidstaat waar de aanvraag voor het generieke geneesmiddel is ingediend, geen vergunning is verleend voor het referentiegeneesmiddel. In dat geval dient de aanvrager op het aanvraagformulier de naam van de lidstaat te vermelden waar de vergunning voor het referentiegeneesmiddel is verleend. Op verzoek van de bevoegde instantie van de lidstaat waar de aanvraag is

([1]) PB L 18 van 22.1.2000, blz. 1;

▼M4

ingediend, zendt de bevoegde instantie van de andere lidstaat binnen één maand een bevestiging toe dat voor het referentiegeneesmiddel een vergunning wordt of werd verleend, samen met de volledige samenstelling van het referentiegeneesmiddel en, indien noodzakelijk, andere relevante bescheiden.

De in de tweede alinea genoemde periode van tien jaar wordt verlengd tot maximaal elf jaar indien de houder van de vergunning voor het in de handel brengen gedurende de eerste acht jaar van de genoemde periode van tien jaar een vergunning voor een of meer nieuwe therapeutische indicaties verkrijgt die bij de wetenschappelijke beoordeling met het oog op het verlenen van een vergunning hiervoor worden beschouwd als een belangrijk klinisch voordeel ten opzichte van de bestaande behandelingen.

2. Voor de toepassing van dit artikel wordt verstaan onder:

a) *referentiegeneesmiddel:* geneesmiddel waarvoor overeenkomstig artikel 8 een vergunning in de zin van artikel 6 is verleend;

b) *generiek geneesmiddel:* een geneesmiddel met dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stoffen en dezelfde farmaceutische vorm, waarvan de biologische equivalentie met het referentiegeneesmiddel is aangetoond in relevante studies inzake biologische beschikbaarheid. 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 aanzienlijk afwijken wat betreft veiligheid of werkzaamheid. In dat geval moet de aanvrager aanvullende gegevens verstrekken om aan te tonen dat de verschillende zouten, esters of derivaten van een toegelaten werkzame stof wel degelijk veilig en/of effectief zijn. De verschillende orale farmaceutische vormen voor directe vrijgifte worden beschouwd als één farmaceutische vorm. Onderzoek naar de biologische beschikbaarheid hoeft niet te worden geëist van de aanvrager, indien deze kan aantonen dat het generieke geneesmiddel aan de in de passende gedetailleerde richtsnoeren omschreven relevante criteria voldoet.

3. Indien een geneesmiddel niet voldoet aan de definitie van generiek geneesmiddel in lid 2, onder b), of de biologische equivalentie niet door middel van studies inzake biologische equivalentie kan worden aangetoond of de werkzame stof(fen), de therapeutische indicaties, de concentratie, de farmaceutische vorm of de wijze van toediening wordt of worden gewijzigd ten opzichte van die van het referentiegeneesmiddel, moeten de resultaten van de desbetreffende preklinische of klinische proeven worden verstrekt.

4. Indien een biologisch geneesmiddel dat gelijkwaardig is met een referentie-biologisch product, niet voldoet aan de voorwaarden in de definitie van generieke geneesmiddelen, onder meer omdat er andere grondstoffen zijn gebruikt of omdat het biologische geneesmiddel en het referentie-biologisch geneesmiddel niet op dezelfde manier worden vervaardigd, moeten de resultaten van passende preklinische of klinische proeven met betrekking tot deze voorwaarden worden overgelegd. Deze aanvullende gegevens dienen qua aard en aantal te voldoen aan de desbetreffende criteria, als vermeld in bijlage I en in de uitvoerige richtsnoeren die daarop betrekking hebben. De resultaten van andere proeven in het dossier van het referentiegeneesmiddel worden niet overgelegd.

5. In aanvulling op het bepaalde in lid 1 wordt, wanneer een aanvraag wordt ingediend voor een nieuwe indicatie voor een bekende stof, een niet-cumulatieve periode van een jaar gegevensexclusiviteit toegekend, mits de relevante preklinische of klinische studies met betrekking tot de nieuwe indicatie zijn uitgevoerd.

6. Het uitvoeren van de noodzakelijke studies, tests en proeven met het oog op de toepassing van de leden 1 t/m 4 en de daaruit voortvloeiende praktische vereisten worden niet beschouwd als een inbreuk op

▼M4

octrooien of aanvullende beschermingscertificaten met betrekking tot geneesmiddelen.

Artikel 10 bis

In afwijking van artikel 8, lid 3, onder i), en onverminderd het recht inzake de bescherming van de industriële en commerciële eigendom, is de aanvrager niet gehouden de resultaten van de preklinische of klinische studies over te leggen indien hij kan aantonen dat de werkzame stoffen van het geneesmiddel reeds ten minste tien jaar in de Gemeenschap in de medische praktijk worden gebruikt en een erkende werkzaamheid alsmede een aanvaardbaar veiligheidsniveau bieden overeenkomstig de voorwaarden van bijlage I. In dat geval worden de studies vervangen door passende wetenschappelijke literatuur.

Artikel 10 ter

Wanneer een geneesmiddel werkzame stoffen bevat die al zijn opgenomen in geneesmiddelen waarvoor geen vergunning voor het in de handel brengen is verleend, maar die niet eerder met therapeutisch oogmerk zijn samengevoegd, moeten de resultaten van de nieuwe preklinische of nieuwe klinische proeven met betrekking tot de samenvoeging worden overgelegd, overeenkomstig artikel 8, lid 3, onder i), zonder dat het noodzakelijk is de documentatie voor elke werkzame stof afzonderlijk te verstrekken.

Artikel 10 quater

Nadat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, kan de houder van deze vergunning erin 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 de farmaceutische, preklinische en klinische documentatie in het dossier van het geneesmiddel.

Artikel 11

De samenvatting van de kenmerken van het product 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 aan werkzame stoffen en bestanddelen 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:

4.1. therapeutische indicaties,

4.2. posologie en wijze van toediening voor volwassenen en, voorzover noodzakelijk, voor kinderen,

4.3. contra-indicaties,

4.4. een speciale waarschuwing 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

▼M4

die deze aan patiënten toedienen, alsmede voorzorgsmaatregelen die eventueel door de patiënt moeten worden getroffen,

4.5. interacties met andere geneesmiddelen en andere interacties,

4.6. gebruik tijdens zwangerschap en lactatie,

4.7. invloed op de bekwaamheid om een voertuig te besturen en machines te gebruiken,

4.8. ongewenste effecten,

4.9. overdosering (symptomen, spoedbehandeling tegengiffen).

5. Farmacologische eigenschappen:

5.1. farmacodynamische eigenschappen,

5.2. farmacokinetische eigenschappen,

5.3. preklinische gegevens over de veiligheid.

6. Farmaceutische gegevens:

6.1. lijst van de hulpstoffen,

6.2. voornaamste onverenigbaarheden,

6.3. houdbaarheid, zo nodig na reconstitutie van het geneesmiddel of wanneer de primaire verpakking voor het eerst open is,

6.4. bijzondere voorzorgsmaatregelen bij opslag,

6.5. aard en inhoud van de primaire verpakking,

6.6. bijzondere voorzorgsmaatregelen bij de verwijdering van gebruikte geneesmiddelen of van die geneesmiddelen afgeleide afvalstoffen, indien van toepassing.

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

8. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen.

9. Datum van de eerste vergunning of verlenging van de vergunning.

10. Datum van herziening van de tekst.

11. Voor radiofarmaceutica, alle nadere gegevens over de interne stralingsdosimetrie.

12. Voor radiofarmaceutica, bijkomende gedetailleerde voorschriften voor extempore-bereiding en de kwaliteitscontrole van deze bereiding, alsmede, waar dienstig, de maximale opslagtijd gedurende welke elke intermediaire bereiding, zoals een elutie of het gebruiksklare farmaceuticum, voldoet aan de erop betrekking hebbende specificaties.

Voor vergunningen krachtens artikel 10 behoeven de delen van de samenvatting van productkenmerken van het referentiegeneesmiddel die verwijzen naar indicaties of doseringsvormen, die nog onder het octrooirecht vielen op het tijdstip waarop een generiek geneesmiddel op de markt werd gebracht, niet te worden vermeld.

Artikel 12

1. De aanvrager ziet erop toe dat de in artikel 8, lid 3, laatste alinea, bedoelde uitvoerige samenvattingen, die bij de bevoegde autoriteiten moeten worden ingediend, worden opgesteld en ondertekend door een persoon die de vereiste technische capaciteiten of beroepskwalificaties bezit, die moeten worden uiteengezet in een kort curriculum vitae.

2. De persoon die de in lid 1 bedoelde technische capaciteiten of beroepskwalificaties bezit, moet een eventuele verwijzing naar de in artikel 10 bis bedoelde wetenschappelijke bibliografie overeenkomstig de voorwaarden van bijlage I rechtvaardigen.

▼M4

3. Het dossier dat de aanvrager aan de bevoegde autoriteiten overlegt, moet ook de uitvoerige samenvattingen bevatten.

▼B

HOOFDSTUK 2

Voor homeopathische geneesmiddelen geldende bijzondere bepalingen

▼M4

Artikel 13

1. De lidstaten zien erop toe dat de in de Gemeenschap vervaardigde en aldaar in de handel gebrachte homeopathische geneesmiddelen overeenkomstig de artikelen 14, 15 en 16 worden geregistreerd of toegelaten, behalve indien deze geneesmiddelen vallen onder een registratie of vergunning, verleend overeenkomstig de nationale wetgeving tot en met 31 december 1993. Bij registratie zijn artikel 28 en artikel 29, leden 1 t/m 3 van toepassing.

2. De lidstaten voeren een speciale vereenvoudigde registratieprocedure in voor de in artikel 14 bedoelde homeopathische geneesmiddelen.

▼B

Artikel 14

1. Aan een speciale vereenvoudigde registratieprocedure mogen slechts homeopathische geneesmiddelen worden onderworpen die aan alle volgende voorwaarden voldoen:

— het geneesmiddel is voor oraal of voor uitwendig gebruik bestemd,

— er is noch op het etiket noch in de informatie betreffende het geneesmiddel een specifieke therapeutische indicatie vermeld,

— de verdunningsgraad is zodanig dat de onschadelijkheid van het geneesmiddel gegarandeerd is; in het bijzonder mag het preparaat niet meer dan één deel per 10 000 van de oertinctuur bevatten en niet meer dan één honderdste van de kleinste, eventueel in de allopathische geneeskunde gebruikte dosis voor de werkzame stoffen waarvan de aanwezigheid in een allopathisch geneesmiddel met zich brengt dat een medisch recept moet worden overgelegd.

▼M7

Indien nieuwe wetenschappelijke kennis dit rechtvaardigt, kan de Commissie het in de eerste alinea, derde streepje, bepaalde aanpassen. Deze maatregel, die beoogt niet-essentiële onderdelen van deze richtlijn te wijzigen, wordt vastgesteld volgens de in artikel 121, lid 2 bis, bedoelde regelgevingsprocedure met toetsing.

▼B

De lidstaten bepalen bij de registratie hoe het geneesmiddel met betrekking tot de aflevering wordt ingedeeld.

2. De criteria en procedurevoorschriften van artikel 4, lid 4, van artikel 17, lid 1, en van de artikelen 22 tot en met 26, 112, 116 en 125 zijn, met uitzondering van de bepalingen betreffende het bewijs van therapeutische werking, van overeenkomstige toepassing op de speciale vereenvoudigde registratieprocedure voor homeopathische geneesmiddelen.

▼M4

———————

▼B

Artikel 15

Het verzoek om een speciale vereenvoudigde registratie mag betrekking hebben op een reeks geneesmiddelen die van dezelfde homeopathische grondstof of grondstoffen zijn afgeleid. Teneinde in het bijzonder de farmaceutische kwaliteit en de homogeniteit van de charges van deze geneesmiddelen aan te tonen, gaat dit verzoek vergezeld van de volgende documenten:

— 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,

▼M4

— een dossier waarin wordt beschreven hoe de homeopathische grondstof (grondstoffen) wordt (worden) verkregen en gecontroleerd en waarin het homeopathische karakter door een gedegen bibliografie wordt geschraagd,

▼B

— het fabricage- en controledossier voor elke farmaceutische vorm en een beschrijving van de verdunnings- en potentiëringsmethoden,

— de fabricagevergunning voor de betrokken geneesmiddelen,

— een kopie van de voor dezelfde geneesmiddelen in andere lidstaten eventueel verkregen registraties of vergunningen,

▼M4

— een of meer modellen van de buitenverpakking en van de primaire verpakking van de te registreren geneesmiddelen,

▼B

— gegevens betreffende de houdbaarheid van het geneesmiddel.

Artikel 16

1. Andere homeopathische geneesmiddelen dan die bedoeld in artikel 14, lid 1, worden toegelaten en geëtiketteerd overeenkomstig ►M4 de artikelen 8 en 10 tot en met 11 ◄.

2. Een lidstaat mag op zijn grondgebied overeenkomstig de beginselen en de bijzondere kenmerken van de aldaar bedreven homeopathische geneeskunde, bijzondere voorschriften voor de ►M4 preklinische ◄ en klinische beproeving van andere homeopathische geneesmiddelen dan die welke bedoeld zijn in artikel 14, lid 1, invoeren of handhaven.

In dat geval stelt de lidstaat de Commissie in kennis van de geldende bijzondere voorschriften.

3. Het bepaalde in titel IX is van toepassing op homeopathische geneesmiddelen, met uitzondering van de in artikel 14, lid 1, bedoelde geneesmiddelen.

▼M3

HOOFDSTUK 2 bis

Voor traditionele kruidengeneesmiddelen geldende bijzondere bepalingen

Artikel 16 bis

1. Er wordt een vereenvoudigde registratieprocedure (hierna „registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel") vastgesteld voor kruidengeneesmiddelen die aan de volgende criteria voldoen:

▼M3

a) het kruidengeneesmiddel heeft indicaties die uitsluitend passen bij een traditioneel kruidengeneesmiddel, dat uit hoofde van zijn samenstelling en doelstelling bedoeld en ontworpen is voor gebruik zonder toezicht van een arts om een diagnose te stellen of een behandeling voor te schrijven of te controleren;

b) het is uitsluitend bedoeld om met een gespecificeerde concentratie en posologie te worden toegediend;

c) het is een preparaat voor oraal en/of uitwendig gebruik en/of inhalatie;

d) de in artikel 16 quater, lid 1, onder c), vastgestelde periode van traditioneel gebruik is verstreken en

e) de gegevens over het traditionele gebruik van het geneesmiddel zijn voldoende; met name is gebleken dat het geneesmiddel in de gespecificeerde gebruiksomstandigheden niet schadelijk is en zijn de farmacologische effecten of werkzaamheid van het geneesmiddel op basis van het langdurige gebruik en de ervaring aannemelijk.

2. Onverminderd artikel 1, punt 30, laat de aanwezigheid in het kruidengeneesmiddel van vitaminen of mineralen waarvan de veiligheid op grond van afdoende bewijsstukken gegarandeerd is, onverlet dat het geneesmiddel in aanmerking komt voor registratie overeenkomstig lid 1, mits de werkzaamheid van de vitaminen of mineralen die van de werkzame kruidenbestanddelen aanvult met betrekking tot de gespecificeerde indicaties.

3. Ingeval de bevoegde autoriteiten echter besluiten dat een traditioneel kruidengeneesmiddel aan de criteria voor verlening van een vergunning overeenkomstig artikel 6 of voor registratie overeenkomstig artikel 14 voldoet, worden de bepalingen van dit hoofdstuk niet toegepast.

Artikel 16 ter

1. De aanvrager en de houder van de registratie zijn in de Gemeenschap gevestigd.

2. Om registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel te verkrijgen, dient de aanvrager een aanvraag in bij de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat.

Artikel 16 quater

1. Deze aanvraag gaat vergezeld van:

a) de volgende gegevens en bescheiden:

i) de gegevens en bescheiden als bedoeld in artikel 8, lid 3, onder a) tot en met h), j) en k),

ii) de resultaten van farmaceutische proeven als bedoeld in het tweede streepje van artikel 8, lid 3, onder i),

iii) de samenvatting van de kenmerken van het product zonder de in artikel 11, punt 4, genoemde gegevens,

iv) in geval van combinaties als bedoeld in artikel 1, punt 30, of artikel 16 bis, lid 2, de in artikel 16 bis, lid 1, onder e), bedoelde gegevens betreffende de combinatie als zodanig; indien de afzonderlijke werkzame bestanddelen niet voldoende bekend zijn, moeten de gegevens ook betrekking hebben op de afzonderlijke werkzame bestanddelen;

b) alle door de aanvrager in een andere lidstaat of in een derde land verkregen vergunningen of registraties om het geneesmiddel in de handel te brengen en bijzonderheden omtrent alle in de Gemeen-

▼M3

schap of in een derde land genomen beslissingen om een vergunning of registratie te weigeren en de redenen voor deze beslissingen;

c) bibliografische gegevens of gegevens van deskundigen waaruit blijkt dat het desbetreffende geneesmiddel of een overeenkomstig geneesmiddel gedurende een periode van ten minste dertig jaar voor de datum van de aanvraag in de medische praktijk is gebruikt, waaronder ten minste vijftien jaar in de Gemeenschap. Op verzoek van de lidstaat waar de aanvraag voor registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel is ingediend, stelt het Comité voor kruidengeneesmiddelen een advies op over de geschiktheid van de gegevens ter staving van het langdurige gebruik van het geneesmiddel of van het overeenkomstig geneesmiddel. De lidstaat verstrekt de desbetreffende documentatie ter ondersteuning van het verzoek;

d) een bibliografie van de gegevens over de veiligheid samen met een rapport van deskundigen, en op aanvullend verzoek van de bevoegde autoriteit, gegevens die nodig zijn om de veiligheid van het geneesmiddel te beoordelen.

Bijlage I is op analoge wijze van toepassing op de in onder a) bedoelde gegevens en bescheiden.

2. Een overeenkomstig middel, als bedoeld in lid 1, onder c), wordt gekenmerkt door dezelfde werkzame bestanddelen, ongeacht de gebruikte excipiënten, een identiek of vergelijkbaar beoogd effect, een gelijkwaardige concentratie en posologie en een identieke of vergelijkbare wijze van toediening als het geneesmiddel waarvoor de aanvraag wordt ingediend.

3. Aan het vereiste van lid 1, onder c), dat dertig jaar gebruik in de medische praktijk moet zijn aangetoond, kan ook dan voldaan zijn, wanneer het geneesmiddel niet op basis van een specifieke vergunning in de handel is gebracht. Zo kan ook aan dit vereiste voldaan zijn, wanneer het aantal of de hoeveelheid van de bestanddelen van het geneesmiddel gedurende die periode is verlaagd.

4. Indien het geneesmiddel minder dan vijftien jaar in de Gemeenschap is gebruikt maar anderszins voor vereenvoudigde registratie in aanmerking komt, verwijst de lidstaat waar de aanvraag voor registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel is ingediend, het geneesmiddel naar het Comité voor kruidengeneesmiddelen. De lidstaat verstrekt de desbetreffende documentatie ter ondersteuning van de verwijzing.

Het comité gaat na of volledig aan de andere criteria voor een vereenvoudigde registratie als bedoeld in artikel 16 bis voldaan is. Indien het comité dat mogelijk acht, stelt het een communautaire kruidenmonografie op als bedoeld in artikel 16 nonies, lid 3, dat door de lidstaat bij het nemen van zijn definitieve besluit in aanmerking moet worden genomen.

Artikel 16 quinquies

1. Onverminderd artikel 16 nonies, lid 1, is hoofdstuk 4 van titel III van overeenkomstige toepassing op volgens artikel 16 bis toegekende registraties, mits:

a) er overeenkomstig artikel 16 nonies, lid 3, een communautaire kruidenmonografie is opgesteld, of

b) het kruidengeneesmiddel bestaat uit kruidensubstanties, kruidenpreparaten of combinaties daarvan, die vermeld zijn in de lijst van artikel 16 septies.

2. Voor andere kruidengeneesmiddelen als bedoeld in artikel 16 bis houdt elke lidstaat bij de beoordeling van een aanvraag als registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel naar behoren rekening met door andere lidstaten overeenkomstig dit hoofdstuk verleende registraties of vergunningen.

▼M3

Artikel 16 sexies

1. Registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel wordt geweigerd indien de aanvraag niet aan artikel 16 bis, artikel 16 ter en artikel 16 quater voldoet of indien:

a) de kwalitatieve en/of kwantitatieve samenstelling anders is dan is opgegeven,

b) de indicaties niet aan de in artikel 16 bis vastgestelde criteria voldoen, of

c) het geneesmiddel in normale gebruiksomstandigheden schadelijk zou kunnen zijn,

d) de gegevens over het traditionele gebruik onvoldoende zijn, met name als de farmacologische effecten of de werkzaamheid op basis van het langdurige gebruik en de ervaring niet aannemelijk zijn, of

e) de farmaceutische kwaliteit niet afdoende is aangetoond.

2. De bevoegde autoriteiten van de lidstaten informeren de aanvrager, de Commissie en elke bevoegde autoriteit 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 16 septies

1. Er wordt een lijst van kruidensubstanties, kruidenpreparaten en combinaties daarvan opgesteld volgens de procedure van artikel 121, lid 2, voor gebruik in traditionele kruidengeneesmiddelen. Deze lijst bevat voor elke kruidensubstantie de indicatie, de gespecificeerde concentratie en de posologie, de toedieningswijze en alle andere informatie die voor een veilig gebruik van de kruidensubstantie als traditioneel geneesmiddel 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, behoeven de in artikel 16 quater, lid 1, onder b), c) en d), vermelde gegevens niet te worden ingediend. Artikel 16 sexies, lid 1, onder c) en d), is niet van toepassing.

3. Als een kruidensubstantie, een kruidenpreparaat of een combinatie daarvan niet langer op de in lid 1 bedoelde lijst voorkomt, worden de registraties overeenkomstig lid 2 voor kruidengeneesmiddelen die deze substantie bevatten, ingetrokken, tenzij binnen drie maanden de in artikel 16 quater, lid 1, bedoelde gegevens en documenten worden ingediend.

Artikel 16 octies

1. Artikel 3, leden 1 en 2, artikel 4, lid 4, artikel 6, lid 1, artikel 12, artikel 17, lid 1, de artikelen 19, 20, 23, 24, 25, 40 tot en met 52, 70 tot en met 85 en 101 tot en met 108, artikel 111, leden 1 en 3, de artikelen 112, 116, 117, 118, 122, 123 en 125, artikel 126, tweede alinea, en artikel 127 van deze richtlijn, alsmede Richtlijn 91/356/EEG van de Commissie ([1]) zijn van overeenkomstige toepassing op de registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel krachtens dit hoofdstuk.

2. Onverminderd de vereisten van de artikelen 54 tot en met 65 moet iedere etikettering en bijsluiter tevens een verklaring bevatten dat:

([1]) PB L 193 van 17.7.1991, blz. 30..

▼M3

a) het om een traditioneel kruidengeneesmiddel gaat voor gebruik bij een of meer met name genoemde indicaties, uitsluitend op basis van langdurig gebruik en

b) de gebruiker een arts of een gekwalificeerd beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet raadplegen als de symptomen tijdens het gebruik van het geneesmiddel aanhouden of als zich niet in de bijsluiter vermelde negatieve bijwerkingen voordoen.

Een lidstaat kan verlangen dat de etikettering en de bijsluiter ook de aard van de desbetreffende traditie vermelden.

3. Onverminderd de vereisten van de artikelen 86 tot en met 99 wordt in reclame voor een krachtens dit hoofdstuk geregistreerd geneesmiddel de volgende verklaring opgenomen: traditioneel kruidengeneesmiddel voor gebruik bij een of meer met name genoemde indicaties, uitsluitend op basis van langdurig gebruik.

Artikel 16 nonies

1. Er wordt een Comité voor kruidengeneesmiddelen opgericht. Dit comité maakt deel uit van het Bureau en krijgt de volgende bevoegdheden:

a) wat betreft vereenvoudigde registraties,

— uitvoering van de taken voortvloeiend uit artikel 16 quater, leden 1 en 4,

— uitvoering van de taken voortvloeiend uit artikel 16 quinquies,

— opstelling van een ontwerplijst van kruidensubstanties, kruidenpreparaten en combinaties daarvan, als bedoeld in artikel 16 septies, lid 1, en

— opstelling van communautaire monografieën voor traditionele kruidengeneesmiddelen als bedoeld in lid 3 van dit artikel;

b) met betrekking tot vergunningen voor kruidengeneesmiddelen, het opstellen van communautaire kruidenmonografieën voor kruidengeneesmiddelen als bedoeld in lid 3;

c) wat betreft verwijzingen naar het Bureau overeenkomstig hoofdstuk 4 van titel III, in verband met kruidengeneesmiddelen als bedoeld in artikel 16 bis, uitvoering geven aan de taken die zijn vermeld in artikel 32;

d) indien andere geneesmiddelen met kruidensubstanties overeenkomstig hoofdstuk 4 van titel III naar het Bureau worden verwezen, het verstrekken van een advies over de kruidensubstantie, indien noodzakelijk.

Ten slotte moet het Comité voor kruidengeneesmiddelen iedere andere hem uit hoofde van het Gemeenschapsrecht opgelegde taak uitvoeren.

De passende coördinatie met het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik wordt verzekerd door een procedure die moet worden vastgesteld door de directeur van het Bureau, overeenkomstig artikel 57, lid 2, van Verordening (EEG) nr. 2309/93.

2. Elke lidstaat benoemt een lid en een plaatsvervanger van het Comité voor kruidengeneesmiddelen voor een termijn van drie jaar, welke kan worden verlengd.

De plaatsvervangers vertegenwoordigen de leden en stemmen voor hen bij hun afwezigheid. De leden en de plaatsvervangers worden op grond van hun rol en ervaring bij de beoordeling van kruidengeneesmiddelen gekozen en vertegenwoordigen de bevoegde autoriteiten.

Het Comité voor kruidengeneesmiddelen benoemt bij coöptatie maximaal vijf extra leden die op grond van hun specifieke wetenschappelijke

▼M3

bekwaamheden worden gekozen. Deze leden worden benoemd voor drie jaar, welke termijn kan worden verlengd. Zij hebben geen plaatsvervangers.

Met het oog op de coöptatie van deze leden bepaalt het Comité voor kruidengeneesmiddelen de specifieke aanvullende wetenschappelijke bekwaamheden van het extra lid of de extra leden. Gecoöpteerde leden worden gekozen uit deskundigen die door de lidstaten of het Bureau zijn voorgedragen.

De leden van het Comité voor kruidengeneesmiddelen kunnen zich laten vergezellen door deskundigen met een bijzondere wetenschappelijke of technische bekwaamheid.

3. Het comité stelt communautaire kruidenmonografieën op voor kruidengeneesmiddelen met het oog op de toepassing van artikel 10, lid 1, onder a), ii), en voor traditionele kruidengeneesmiddelen. Het comité vervult ook andere taken die krachtens de bepalingen van dit hoofdstuk en het overige Gemeenschapsrecht worden opgelegd.

Wanneer communautaire kruidenmonografieën in de zin van dit lid zijn opgesteld, moeten de lidstaten ze bij de beoordeling van een aanvraag in aanmerking nemen. Wanneer nog geen dergelijke communautaire kruidenmonografie is opgesteld, mag naar andere relevante monografieën, publicaties of gegevens worden verwezen.

Wanneer een nieuwe communautaire kruidenmonografie is opgesteld, onderzoekt de houder van de registratie of het nodig is het registratiedossier dienovereenkomstig te wijzigen. De houder van de registratie stelt de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat van dergelijke wijzigingen in kennis.

De kruidenmonografieën worden bekendgemaakt.

4. De algemene bepalingen van Verordening (EEG) nr. 2309/93 betreffende het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik zijn van overeenkomstige toepassing op het Comité voor kruidengeneesmiddelen.

Artikel 16 decies

Vóór 30 april 2007 dient de Commissie bij het Europees Parlement en de Raad een verslag in over de toepassing van de bepalingen van dit hoofdstuk.

Dat verslag bevat tevens een beoordeling van een mogelijke uitbreiding van de registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel tot andere categorieën geneesmiddelen.

▼B

HOOFDSTUK 3

Procedure met betrekking tot de vergunning voor het in de handel brengen

▼M4

Artikel 17

1. De lidstaten nemen alle passende maatregelen om te waarborgen dat de procedure voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen niet langer duurt dan maximaal 210 dagen na indiening van een geldige aanvraag.

Met het oog op de verlening van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel in meer dan één lidstaat moeten de aanvragen overeenkomstig de artikelen 27 tot en met 39 worden ingediend.

▼M4

2. Wanneer een lidstaat constateert dat in een andere lidstaat al een onderzoek plaatsvindt naar een aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen van hetzelfde geneesmiddel, ziet de betrokken lidstaat ervan af de aanvraag te beoordelen en stelt hij de aanvrager ervan in kennis dat de artikelen 27 tot en met 39 worden toegepast.

Artikel 18

Een lidstaat die overeenkomstig artikel 8, lid 3, onder l), ervan in kennis wordt 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, wijst de aanvraag af indien deze niet overeenkomstig de artikelen 27 tot en met 39 is ingediend.

▼B

Artikel 19

Voor het onderzoek van de overeenkomstig ►M4 de artikelen 8 en 10 tot en met 10 quater ◄ ingediende aanvraag:

1. dient de bevoegde autoriteit van een lidstaat na te gaan of het overgelegde dossier met ►M4 de artikelen 8 en 10 tot en met 10 quater ◄ in overeenstemming is en te onderzoeken of aan de voorwaarden voor de afgifte van de vergunning voor het in de handel brengen is voldaan;

2. kan de bevoegde autoriteit van een lidstaat het geneesmiddel, de grondstoffen en, indien nodig, de tussenproducten of andere bestanddelen daarvan aan een onderzoek ►M4 aan een officieel laboratorium voor geneesmiddelencontrole of aan een daartoe door een lidstaat aangewezen laboratorium ◄ onderwerpen en zich ervan vergewissen dat de door de fabrikant toegepaste, overeenkomstig artikel 8, lid 3, punt h), in het dossier beschreven controlemethoden bevredigend zijn;

3. kan de bevoegde autoriteit van een lidstaat, in voorkomend geval, van de aanvrager verlangen dat hij het dossier met de ►M4 in artikel 8, lid 3, en in de artikelen 10 tot en met 10 quater ◄ bedoelde gegevens aanvult. Wanneer de bevoegde autoriteit van deze bevoegdheid gebruik maakt, worden de in artikel 17 gestelde termijnen opgeschort totdat de verlangde aanvullende gegevens zijn verstrekt. Deze termijnen worden eveneens opgeschort voor de tijd die de aanvrager in voorkomend geval wordt gelaten om mondeling of schriftelijk toelichting te verschaffen.

Artikel 20

De lidstaten nemen de nodige maatregelen om te bewerkstelligen:

a) dat de bevoegde autoriteiten nagaan of de fabrikanten en de importeurs van geneesmiddelen uit derde landen in staat zijn het geneesmiddel met inachtneming van de krachtens artikel 8, lid 3, punt d), verstrekte gegevens te vervaardigen, en/of de controle volgens de overeenkomstig artikel 8, lid 3, punt h), in het dossier beschreven methoden te verrichten;

b) dat de bevoegde autoriteiten de fabrikanten en de importeurs van geneesmiddelen uit derde landen in ►M4 gerechtvaardigde gevallen ◄ kunnen toestaan bepaalde fases van de vervaardiging en/of sommige van de in punt a) bedoelde controles door derden te doen uitvoeren; in dat geval strekt het onderzoek van de bevoegde autoriteiten zich eveneens tot het aangewezen bedrijf uit.

▼B

Artikel 21

1. Bij de afgifte van de vergunning voor het in de handel brengen deelt de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat aan de vergunninghouder mede dat de samenvatting van de kenmerken van het product mede door haar is goedgekeurd.

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

▼M4

3. De bevoegde autoriteit maakt onverwijld de vergunning voor het in de handel brengen toegankelijk voor het publiek, tezamen met de samenvatting van de kenmerken van het product voor ieder geneesmiddel waarvoor zij een vergunning hebben afgegeven.

4. De bevoegde autoriteit stelt een rapport op met een beoordeling van en opmerkingen over het dossier voorzover het de resultaten van de farmaceutische, preklinische en klinische proeven met het betrokken geneesmiddel betreft. Dit beoordelingsrapport wordt bijgewerkt zodra er nieuwe gegevens beschikbaar komen die voor de beoordeling van de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van het geneesmiddel van belang zijn.

De bevoegde autoriteit maakt het beoordelingsrapport onverwijld toegankelijk voor het publiek, met de motieven voor haar advies en met weglating van alle vertrouwelijke commerciële informatie. De motivering wordt voor iedere aangevraagde indicatie afzonderlijk aangegeven.

Artikel 22

In uitzonderlijke omstandigheden mag er na overleg met de aanvrager een vergunning worden verleend mits de aanvrager aan bepaalde voorwaarden voldoet, met name wat betreft de veiligheid van het geneesmiddel, de melding van elk met het gebruik verband houdend incident aan de bevoegde autoriteiten en de te treffen maatregelen. Deze vergunning kan alleen om objectieve en controleerbare redenen worden verleend en moet op een van de gronden als bedoeld in bijlage 1 gebaseerd zijn. Verlenging van de vergunning moet gekoppeld worden aan een jaarlijkse herbeoordeling van deze voorwaarden. De lijst van deze voorwaarden wordt onverwijld tezamen met de termijnen en de data waarop aan deze voorwaarden moet zijn voldaan, voor het publiek toegankelijk gemaakt.

▼B

Artikel 23

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet, na de afgifte van de vergunning, wat de in artikel 8, lid 3, onder d) en h), genoemde fabricage- en controlemethoden betreft, rekening houden met de vooruitgang van de wetenschap en techniek en de wijzigingen aanbrengen die nodig zijn om te waarborgen dat het geneesmiddel volgens algemeen aanvaarde wetenschappelijke methoden wordt vervaardigd en gecontroleerd.

Deze wijzigingen zijn onderworpen aan goedkeuring door de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat.

▼M4

De houder van de vergunning stelt de bevoegde autoriteit onverwijld in kennis van alle nieuwe informatie welke kan leiden tot wijziging van de gegevens en bescheiden als bedoeld in de artikelen 8, lid 3, 10, 10 bis, 10 ter en 11, of artikel 32, lid 5 dan wel bijlage I.

▼M4

Hij stelt de bevoegde autoriteit onverwijld in kennis van elk door de bevoegde autoriteit van elk land waar het geneesmiddel voor menselijk gebruik in de handel wordt gebracht, opgelegd verbod of opgelegde beperking en van alle andere nieuwe gegevens die op de beoordeling van de voordelen en risico's van het betrokken geneesmiddel voor menselijk gebruik van invloed kunnen zijn.

Teneinde een permanente risico/voordelenbeoordeling mogelijk te maken, kan de bevoegde autoriteit de houder van een vergunning voor het in de handel brengen te allen tijde verzoeken om gegevens waaruit blijkt dat de afweging van de risico's en de voordelen gunstig blijft uitvallen.

Artikel 23 bis

Nadat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, deelt de vergunninghouder de bevoegde autoriteit van de lidstaat die de vergunning heeft verleend, de datum mee waarop het geneesmiddel voor menselijk gebruik in die lidstaat daadwerkelijk in de handel zal worden gebracht, rekening houdend met de verschillende aanbiedingsvormen waarvoor een vergunning is verleend.

Wanneer het in de handel brengen van dit geneesmiddel in de lidstaat tijdelijk of definitief wordt stopgezet, deelt de vergunninghouder dit eveneens mee aan de bevoegde autoriteit. Mededeling geschiedt, behoudens in uitzonderlijke omstandigheden, uiterlijk twee maanden voordat het in de handel brengen van het product wordt onderbroken.

Op verzoek van de bevoegde autoriteit, met name in het kader van de geneesmiddelenbewaking, 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 in zijn bezit zijnde gegevens betreffende het aantal voorschriften.

▼M8

Artikel 23 ter

1. De Commissie stelt passende regelingen vast voor het onderzoek van wijzigingen van de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen die in overeenstemming met deze richtlijn zijn verleend.

2. De Commissie stelt de in lid 1 bedoelde regelingen vast in de vorm van een uitvoeringsverordening. Die maatregel, die beoogt niet-essentiële onderdelen van deze richtlijn te wijzigen door haar aan te vullen, wordt vastgesteld volgens de in artikel 121, lid 2 bis, bedoelde regelgevingsprocedure met toetsing.

3. Bij de vaststelling van de in lid 1 bedoelde regelingen tracht de Commissie ervoor te zorgen dat het mogelijk wordt één enkele aanvraag in te dienen voor één of meer identieke wijzigingen in de voorwaarden van meerdere vergunningen voor het in de handel brengen.

4. Een lidstaat mag nationale bepalingen inzake wijzigingen die van toepassing zijn op het tijdstip van inwerkingtreding van de uitvoeringsverordening blijven toepassen op voor 1 januari 1998 verleende vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die alleen in die lidstaat zijn toegelaten. Wanneer voor een geneesmiddel dat volgens dit artikel is onderworpen aan nationale bepalingen vervolgens in een andere lidstaat een vergunning voor het in de handel brengen wordt verleend, is de uitvoeringsverordening vanaf dat moment op dat geneesmiddel van toepassing.

▼M8

5. Wanneer een lidstaat overeenkomstig lid 4 besluit zijn nationale bepalingen te handhaven, stelt hij de Commissie daarvan in kennis. Wanneer daarvan tegen 20 januari 2011 geen kennisgeving heeft plaatsgevonden, is de uitvoeringsverordening van toepassing.

▼M4

Artikel 24

1. Onverminderd de leden 4 en 5, is een vergunning voor het in de handel brengen vijf jaar geldig.

2. Een vergunning voor het in de handel brengen kan na vijf jaar worden verlengd nadat de bevoegde autoriteit van de lidstaat die de vergunning heeft verleend, de voordelen en de risico's opnieuw heeft afgewogen.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen bezorgt de bevoegde autoriteit daartoe ten minste zes maanden voordat de vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig lid 1 haar geldigheid verliest, een geconsolideerde versie van het dossier met betrekking tot kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid, inclusief alle wijzigingen die zijn aangebracht sedert de vergunning is verleend.

3. De vergunning voor het in de handel brengen is na verlenging voor onbeperkte tijd geldig, tenzij de bevoegde autoriteit, op gerechtvaardigde gronden in verband met de geneesmiddelenbewaking, besluit de vergunning eenmaal voor nogmaals vijf jaar te verlengen overeenkomstig lid 2.

4. Iedere vergunning die niet binnen drie jaar na de verlening ervan wordt gevolgd door het daadwerkelijk in de handel brengen van het desbetreffende geneesmiddel in de lidstaat die de vergunning heeft verleend, verliest haar geldigheid.

5. Indien een toegelaten geneesmiddel dat eerder in de handel is gebracht in de lidstaat die de vergunning heeft verleend, in die lidstaat gedurende drie opeenvolgende jaren niet meer daadwerkelijk in de handel is, verliest de voor dit geneesmiddel verleende vergunning haar geldigheid.

6. In uitzonderlijke omstandigheden en om redenen van volksgezondheid kan de bevoegde autoriteit vrijstelling verlenen van het bepaalde in de leden 4 en 5. Die vrijstelling moet naar behoren worden gemotiveerd.

▼B

Artikel 25

De vergunning laat de gemeenrechtelijke aansprakelijkheid van de fabrikant en, in voorkomend geval, van de vergunninghouder onverlet.

▼M4

Artikel 26

1. De vergunning voor het in de handel brengen wordt geweigerd wanneer na verificatie van de in de artikelen 8 en 10 tot en met 10 quater vermelde gegevens en bescheiden blijkt:

a) dat de afweging van voordelen en risico's niet gunstig uitvalt, of

b) dat de therapeutische werking van het geneesmiddel door de aanvrager onvoldoende wordt aangetoond, of

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

2. De vergunning wordt eveneens geweigerd wanneer de tot staving van de aanvraag verstrekte bescheiden of gegevens niet in overeenstemming zijn met de artikelen 8 en 10 tot en met 10 quater.

▼M4

3. De aanvrager of de houder van een vergunning voor het in de handel brengen is verantwoordelijk voor de juistheid van de ingediende bescheiden en gegevens.

HOOFDSTUK 4

Procedure voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedure

Artikel 27

1. Er wordt een coördinatiegroep opgericht om alle vraagstukken in verband met het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen van een geneesmiddel in twee of meer lidstaten overeenkomstig de procedures van dit hoofdstuk te onderzoeken. Het secretariaat van deze coördinatiegroep berust bij het Bureau.

2. De coördinatiegroep bestaat uit een vertegenwoordiger van iedere lidstaat, die wordt benoemd voor een termijn van drie jaar met mogelijkheid tot verlenging. De leden van de coördinatiegroep kunnen zich laten vergezellen door deskundigen.

3. 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.

Artikel 28

1. Ter verkrijging van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel in meer dan een lidstaat dient de aanvrager bij deze lidstaten een aanvraag in op basis van een identiek dossier. Het dossier bevat de in de artikelen 8 en 10 tot en met 11 bedoelde gegevens en bescheiden. De ingediende bescheiden omvatten een lijst van de lidstaten waarop de aanvraag betrekking heeft.

De aanvrager verzoekt een van deze lidstaten als „referentielidstaat” op te treden en een beoordelingsrapport over het geneesmiddel op te stellen overeenkomstig de leden 2 en 3.

2. Indien op het moment van de aanvraag al een vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel is verleend, erkennen de betrokken lidstaten de vergunning voor het in de handel brengen die door de referentielidstaat is verleend. Daartoe verzoekt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de referentielidstaat een beoordelingsrapport over het geneesmiddel op te stellen of, indien nodig, ieder bestaand beoordelingsrapport bij te werken. Binnen negentig dagen na ontvangst van een geldige aanvraag stelt de referentielidstaat het beoordelingsrapport op of werkt dit bij. Het beoordelingsrapport en de goedgekeurde samenvatting van de kenmerken van het product, de etikettering en de bijsluiter worden naar de betrokken lidstaten en de aanvrager gezonden.

3. Indien op het moment van de aanvraag geen vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel is verleend, verzoekt de aanvrager de referentielidstaat een ontwerpbeoordelingsrapport, een ontwerpsamenvatting van de kenmerken van het product, een ontwerpetikettering en een ontwerpbijsluiter op te stellen. De referentielidstaat stelt deze ontwerpen binnen 120 dagen na ontvangst van de geldige aanvraag op en zendt deze aan de betrokken lidstaten en de aanvrager.

4. Binnen negentig dagen na ontvangst van de in de leden 2 en 3 bedoelde documenten keuren de betrokken lidstaten het beoordelingsrapport, de samenvatting van de kenmerken van het product, de etikettering en de bijsluiter goed en stellen de referentielidstaat hiervan in kennis. Deze stelt vast dat algehele instemming is bereikt, sluit de procedure en stelt de aanvrager hiervan in kennis.

▼M4

5. Iedere lidstaat waar overeenkomstig lid 1 een aanvraag is ingediend, neemt binnen dertig dagen na de vaststelling van de algehele instemming een beslissing in overeenstemming met het beoordelingsrapport, de samenvatting van de kenmerken van het product, de etikettering en de bijsluiter, zoals deze zijn goedgekeurd.

Artikel 29

1. Indien een lidstaat het beoordelingsrapport, de samenvatting van de kenmerken van het product, de etikettering en de bijsluiter niet binnen de in artikel 28, lid 4, bedoelde termijn kan goedkeuren wegens een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid, motiveert hij zijn standpunt uitvoerig en stelt hij de referentielidstaat, de andere betrokken lidstaten en de aanvrager in kennis van zijn redenen. De punten waarover verschil van mening bestaat worden onverwijld aan de coördinatiegroep medegedeeld.

2. Door de Commissie aan te nemen richtsnoeren dienen te definiëren wat een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid is.

3. In de coördinatiegroep stellen alle in lid 1 bedoelde lidstaten alles in het werk om overeenstemming te bereiken over de te nemen maatregelen. Zij bieden de aanvrager de gelegenheid zijn standpunt mondeling of schriftelijk toe te lichten. Indien de lidstaten binnen zestig dagen nadat is meegedeeld over welke punten verschil van inzicht bestaat, overeenstemming bereiken, stelt de referentielidstaat de instemming vast, sluit hij de procedure en stelt hij de aanvrager hiervan in kennis. Artikel 28, lid 5, is van toepassing.

4. Indien de lidstaten binnen de in lid 3 bepaalde periode van zestig dagen geen overeenstemming bereiken, wordt dit onverwijld ter kennis gebracht van het agentschap, zulks met het oog op de toepassing van de in de artikelen 32, 33 en 34 bedoelde procedure. Het agentschap ontvangt een gedetailleerd verslag over de aangelegenheden waarover de lidstaten geen overeenstemming hebben bereikt en over de redenen van het ontbreken van overeenstemming. De aanvrager ontvangt een kopie van deze informatie.

5. Zodra de aanvrager ervan in kennis is gesteld dat de zaak aan het Bureau is voorgelegd, zendt hij het Bureau onverwijld een kopie van de in artikel 28, lid 1, eerste alinea, bedoelde gegevens en bescheiden.

6. In het in lid 4 bedoelde geval kunnen de lidstaten die het beoordelingsrapport, de ontwerpsamenvatting van de kenmerken van het product, de etikettering en de bijsluiter van de referentielidstaat hebben goedgekeurd, op verzoek van de aanvrager het in de handel brengen van het geneesmiddel toestaan zonder de uitkomst van de procedure van artikel 32 af te wachten. In dit geval wordt de vergunning verleend zonder afbreuk te doen aan de uitkomst van deze procedure.

Artikel 30

1. Indien voor een geneesmiddel verscheidene aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig de artikelen 8, 10, 10 bis, 10 ter, 10 quater en 11 zijn ingediend en de lidstaten onderling afwijkende beslissingen hebben genomen over de verlening, schorsing of intrekking van deze vergunning, kan een lidstaat, de Commissie of de aanvrager of houder van de vergunning voor het in de handel brengen deze zaak aan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, hierna „Comité” genoemd, voorleggen om de procedure van de artikelen 32, 33 en 34 te volgen.

2. Om de harmonisatie van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die in de Gemeenschap zijn verleend, te bevorderen, doen de lidstaten ieder jaar de coördinatiegroep een lijst

▼M4

toekomen van de geneesmiddelen waarvoor geharmoniseerde samenvattingen van de kenmerken van het product moeten worden opgesteld.

De coördinatiegroep stelt, rekening houdend met de voorstellen van alle lidstaten, een lijst vast en doet deze aan de Commissie toekomen.

De Commissie of een lidstaat kan samen met het Bureau en rekening houdend met de standpunten van de belanghebbenden, deze geneesmiddelen overeenkomstig lid 1 aan het Comité voorleggen.

Artikel 31

1. De lidstaten, de Commissie, de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen leggen in bijzondere gevallen, wanneer de belangen van de Gemeenschap in het geding zijn, de zaak aan het Comité voor om de procedure van de artikelen 32, 33 en 34 te volgen alvorens een beslissing wordt genomen over een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen, over de schorsing of de intrekking van een vergunning of over een wijziging in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen die noodzakelijk lijkt, zulks in het bijzonder om rekening te houden met de gegevens die overeenkomstig titel IX zijn verzameld.

De betrokken lidstaat of de Commissie geeft een duidelijke beschrijving van de zaak die voor advies aan het Comité wordt voorgelegd, 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 voorgelegde zaak betrekking heeft op een reeks geneesmiddelen of een therapeutische klasse, kan het Bureau de procedure beperken tot enkele specifieke delen van de vergunning.

In dat geval is artikel 35 uitsluitend op deze geneesmiddelen van toepassing indien zij vallen onder de in dit hoofdstuk bedoelde procedures voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen.

Artikel 32

1. Indien naar de procedure van dit artikel wordt verwezen, beraadslaagt het Comité en brengt het, binnen een termijn van zestig dagen nadat de zaak aan het Comité is voorgelegd, een met redenen omkleed advies uit.

In de overeenkomstig de artikelen 30 en 31 aan het Comité voorgelegde gevallen kan het Comité die termijn echter, rekening houdend met de standpunten van de betrokken aanvragers of houders van de vergunning voor het in de handel brengen, met maximaal negentig dagen verlengen.

In urgente gevallen kan het Comité op voorstel van zijn voorzitter een kortere termijn vaststellen.

2. Met het oog op zijn beraadslagingen wijst het Comité een van zijn leden tot rapporteur aan. Het Comité kan ook een beroep doen op onafhankelijke deskundigen om over specifieke zaken advies uit te brengen. Bij de aanwijzing van deskundigen stelt het Comité hun taken vast en geeft het aan binnen welke termijn deze dienen te zijn voltooid.

3. Alvorens advies uit te brengen stelt het Comité 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.

▼M4

Bij het advies van het Comité worden de ontwerpsamenvatting van de kenmerken van het product en de ontwerpen voor de etikettering en de bijsluiter gevoegd.

Indien het Comité het nuttig acht, kan het andere personen uitnodigen om inlichtingen te verstrekken over de zaak die aan het Comité is voorgelegd.

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 zijn toelichting voor te bereiden.

4. Het Bureau stelt de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen onmiddellijk ervan in kennis, wanneer het Comité van oordeel is dat:

a) de aanvraag niet aan de vergunningcriteria voldoet, of

b) de overeenkomstig artikel 11 door de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende samenvatting van de kenmerken van het product dient te worden gewijzigd, of

c) aan de vergunning voorwaarden moeten worden verbonden die essentieel worden geacht voor een veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel alsook voor de geneesmiddelenbewaking, of

d) een vergunning voor het in de handel brengen dient te worden geschorst, gewijzigd of ingetrokken.

Binnen vijftien dagen na ontvangst van het oordeel kan de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen het Bureau schriftelijk kennis geven van zijn voornemen bezwaar aan te tekenen. In dat geval zendt hij het Bureau binnen zestig dagen na ontvangst van het advies de gedetailleerde gronden van zijn bezwaar.

Binnen zestig dagen na ontvangst van de gronden van het bezwaar heroverweegt het Comité zijn oordeel overeenkomstig de bepalingen van artikel 62, lid 1, vierde alinea, van Verordening (EEG) nr. 726/2004. De redenen voor het over het bezwaar genomen besluit worden bij het in lid 5 van dit artikel genoemde beoordelingsrapport gevoegd.

5. Binnen 15 dagen na de vaststelling van het definitieve advies van het Comité zendt het Bureau dit advies, alsmede een rapport met een beschrijving van de beoordeling van het geneesmiddel en van de redenen voor de genomen besluiten, naar 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 een gunstig advies wordt uitgebracht, worden bij dit advies de volgende documenten gevoegd:

a) een ontwerpsamenvatting van de kenmerken van het product, als bedoeld in artikel 11;

b) indien van toepassing, de voorwaarden waaraan de vergunning wordt onderworpen in de zin van lid 4, onder c);

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

d) de voorgestelde etikettering en bijsluiter.

▼B

Artikel 33

Binnen ►M4 vijftien ◄ dagen na ontvangst van het advies stelt de Commissie met betrekking tot de aanvraag een ontwerpbeschikking op waarbij met het Gemeenschapsrecht rekening wordt gehouden.

▼B

Indien de ontwerpbeschikking inhoudt dat een vergunning voor het in de handel brengen wordt verleend, worden de ►M4 in artikel 32, lid 5, tweede alinea ◄, bedoelde documenten bijgevoegd.

In het uitzonderlijke geval dat de ontwerp-beschikking afwijkt van het advies van het Bureau, voegt de Commissie daaraan tevens een gedetailleerde uiteenzetting toe van de redenen voor de verschillen.

De ontwerpbeschikking wordt aan de lidstaten en aan de aanvrager►M4 of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ◄ gezonden.

▼M4

Artikel 34

1. De Commissie stelt een definitieve beschikking vast, zulks binnen 15 dagen na het einde van de in artikel 121, lid 3, bedoelde procedure.

2. Het reglement van orde van het bij artikel 121, lid 1, ingestelde Permanent Comité wordt aangepast om rekening te houden met de taken waarmee het uit hoofde van dit hoofdstuk wordt belast.

Deze aanpassingen houden in dat:

a) behalve in de in artikel 33, derde alinea, bedoelde gevallen, het advies van het Permanent Comité schriftelijk wordt uitgebracht;

b) de lidstaten beschikken over een termijn van 22 dagen om schriftelijke opmerkingen over de ontwerpbeschikking bij de Commissie in te dienen. Indien de besluitvorming echter een dringend karakter heeft, kan de voorzitter naar gelang van de urgentie een kortere termijn vaststellen. Behalve in uitzonderlijke omstandigheden is deze termijn nooit korter dan vijf dagen;

c) de lidstaten schriftelijk kunnen verzoeken dat het Permanent Comité in een plenaire vergadering de ontwerp-beschikking bespreekt.

Indien de schriftelijke opmerkingen van een lidstaat volgens de Commissie belangrijke nieuwe vragen van wetenschappelijke of technische aard doen rijzen waarop in het advies van het Bureau niet wordt ingegaan, schorst de voorzitter de procedure en verwijst hij de aanvraag voor verdere behandeling naar het Bureau.

De voor de uitvoering van dit lid noodzakelijke bepalingen worden door de Commissie vastgesteld volgens de in artikel 121, lid 2, bedoelde procedure.

3. De in lid 1 bedoelde beschikking wordt tot alle lidstaten gericht en wordt ter informatie aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of aan de aanvrager meegedeeld. Binnen dertig dagen na de kennisgeving van de beschikking verlenen de betrokken lidstaten en de referentielidstaat de vergunning voor het in de handel brengen of trekken zij deze in, dan wel passen zij de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen zodanig aan dat de vergunning aan de beschikking beantwoordt. Hierbij verwijzen zij naar de beschikking. Zij stellen de Commissie en het Bureau hiervan in kennis.

▼B

Artikel 35

1. Elke aanvraag van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen tot wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen die overeenkomstig de bepalingen van dit hoofdstuk is verleend, wordt voorgelegd aan alle lidstaten die voor het betrokken geneesmiddel reeds een vergunning hebben verleend.

▼M8

_____

▼M4 _____

▼M8 _____

▼B

2. In geval van arbitrage, onderworpen aan de Commissie, is de in de artikelen 32, 33 en 34 bedoelde procedure van overeenkomstige toepassing op de in de vergunning voor het in de handel brengen aangebrachte wijzigingen.

Artikel 36

1. Indien een lidstaat van oordeel is dat ter bescherming van de volksgezondheid de voorwaarden van een overeenkomstig dit hoofdstuk verleende vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gewijzigd of dat deze vergunning moet worden geschorst of ingetrokken, legt deze lidstaat die aangelegenheid onverwijld aan het Bureau voor en worden de in de artikelen 32, 33 en 34 bedoelde procedures gevolgd.

2. Onverminderd artikel 31 kan een lidstaat in uitzonderlijke gevallen, wanneer het ter bescherming van de volksgezondheid absoluut noodzakelijk is dringende maatregelen te nemen, het in de handel brengen en het gebruik van het betrokken geneesmiddel op zijn grondgebied opschorten totdat een definitieve beschikking wordt vastgesteld. De lidstaat stelt de Commissie en de andere lidstaten uiterlijk op de volgende werkdag van de redenen voor deze maatregel in kennis.

Artikel 37

De artikelen 35 en 36 zijn van overeenkomstige toepassing op geneesmiddelen waarvoor na een door het Comité overeenkomstig artikel 4 van Richtlijn 87/22/EEG uitgebracht advies, door de lidstaten vóór 1 januari 1995 vergunning is verleend.

Artikel 38

1. Het Bureau publiceert een jaarlijks verslag over de toepassing van de in dit hoofdstuk bedoelde procedures en zendt dit verslag ter informatie aan het Europees Parlement en aan de Raad.

▼M4

2. Tenminste om de tien jaar publiceert de Commissie een verslag over de ervaring die is opgedaan met de toepassing van de in dit hoofdstuk beschreven procedures en stelt zij eventueel noodzakelijke wijzigingen ter verbetering van die procedures voor. De Commissie zendt dit verslag toe aan het Europees Parlement en aan de Raad.

Artikel 39

Artikel 29, leden 4, 5 en 6 en van de artikelen 30 tot en met 34 zijn niet van toepassing op de in artikel 14 bedoelde homeopathische geneesmiddelen.

De bepalingen van de artikelen 28 tot en met 34 zijn niet van toepassing op de in artikel 16, lid 2, bedoelde homeopathische geneesmiddelen.

▼B

TITEL IV

VERVAARDIGING EN INVOER

Artikel 40

1. De lidstaten treffen de dienstige maatregelen om te bewerkstelligen dat voor de vervaardiging, op hun grondgebied, van geneesmiddelen een vergunning is vereist. Deze vergunning is ook vereist indien het geneesmiddel wordt vervaardigd met het oog op uitvoer.

2. De in lid 1 bedoelde vergunning is vereist zowel voor de gedeeltelijke of volledige vervaardiging als voor de uit verdeling, verpakking of presentatie bestaande verrichtingen.

Deze vergunning is evenwel niet vereist voor het bereiden, het verdelen en het veranderen van de verpakking of aanbiedingsvorm wanneer deze verrichtingen uitsluitend voor verstrekking in het klein worden uitgevoerd door apothekers in een apotheek of door andere personen die in de lidstaten wettelijk gerechtigd zijn genoemde verrichtingen uit te voeren.

3. De in lid 1 bedoelde vergunning is eveneens vereist voor de invoer uit derde landen in een lidstaat; hiertoe geldt het bepaalde in deze titel en in artikel 118 volgens dezelfde wijze voor dergelijke invoer als voor de vervaardiging.

▼M4

4. De lidstaten zenden een kopie van de in lid 1 bedoelde vergunning aan het Bureau. Het Bureau neemt deze informatie op in een communautaire databank als bedoeld in artikel 111, lid 6.

▼B

Artikel 41

Ter verkrijging van de vergunning voor de vervaardiging moet de aanvrager ten minste aan de volgende eisen voldoen:

a) nauwkeurig de te vervaardigen of in te voeren geneesmiddelen en farmaceutische vormen alsmede de plaats van vervaardiging daarvan en/of van de controles daarop opgeven;

b) voor de vervaardiging of de invoer ervan beschikken over lokalen, 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 met betrekking tot de bewaring van de geneesmiddelen, zulks met inachtneming van artikel 20;

c) beschikken over ten minste één bevoegd persoon in de zin van artikel 48.

De aanvrager moet in zijn aanvraag de ter staving dienende inlichtingen verschaffen.

Artikel 42

1. De bevoegde autoriteit van de lidstaat geeft de vergunning voor de vervaardiging eerst af na zich van de juistheid der overeenkomstig artikel 41 verstrekte inlichtingen te hebben vergewist door middel van een door haar personeel uit te voeren onderzoek.

2. Om de naleving van de in artikel 41 gestelde voorwaarden te garanderen, kunnen aan de vergunning bij de verlening ervan of later bepaalde verplichtingen worden verbonden.

▼B

3. De vergunning geldt slechts voor de in de aanvraag vermelde lokalen, geneesmiddelen en farmaceutische vormen.

Artikel 43

De lidstaten treffen de nodige maatregelen opdat de duur van de procedure voor het verlenen van de vergunning voor de vervaardiging negentig dagen niet te boven gaat, te rekenen vanaf de datum van ontvangst van de aanvraag door de bevoegde autoriteit.

Artikel 44

In geval van een aanvraag tot wijziging van een van de in artikel 41, eerste alinea, onder a) en b), bedoelde elementen door de houder van de vergunning voor de vervaardiging, vergt de procedure met betrekking tot dit verzoek ten hoogste dertig dagen. In uitzonderlijke gevallen kan deze termijn tot negentig dagen worden verlengd.

Artikel 45

De bevoegde autoriteit van de lidstaat kan eisen dat de aanvrager nadere inlichtingen geeft over de krachtens artikel 41 verschafte inlichtingen alsmede over de in artikel 48 bedoelde bevoegde persoon; wanneer de bevoegde autoriteit van deze mogelijkheid gebruik maakt, worden de in de artikelen 43 en 44 genoemde termijnen opgeschort totdat de verlangde nadere inlichtingen zijn verstrekt.

Artikel 46

De houder van de vergunning voor de vervaardiging is ten minste verplicht:

a) over personeel te beschikken dat voldoet aan de wettelijke eisen die de betrokken lidstaat aan vervaardiging en controle stelt;

b) de toegelaten geneesmiddelen slechts af te leveren in overeenstemming met de wettelijke voorschriften van de betrokken lidstaten;

c) de bevoegde autoriteit vooraf in kennis te stellen van elke wijziging die hij in één der krachtens artikel 41 verstrekte inlichtingen zou wensen aan te brengen; in geval van onverwachte vervanging van de in artikel 48 bedoelde bevoegde persoon, wordt de bevoegde autoriteit hiervan echter onverwijld in kennis gesteld;

d) het personeel van de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat te allen tijde toegang te verlenen tot zijn lokalen;

e) de in artikel 48 bedoelde bevoegde persoon in staat te stellen zijn taak te vervullen, onder meer door alle noodzakelijke middelen te zijner beschikking te stellen;

▼M4

f) de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij de vervaardiging van geneesmiddelen na te leven en dientengevolge als werkzame stoffen uitsluitend grondstoffen te gebruiken die vervaardigd zijn overeenkomstig de uitvoerige richtsnoeren inzake goede praktijken bij de vervaardiging van grondstoffen.

▼M7

Dit punt is ook van toepassing op bepaalde hulpstoffen; de lijst van die hulpstoffen en de specifieke toepassingsvoorwaarden worden vastgesteld bij een richtlijn die door de Commissie wordt vastgesteld. Deze maatregel, die beoogt niet-essentiële onderdelen van deze richtlijn te wijzigen door haar aan te vullen, wordt vastgesteld vol-

▼M7

gens de in artikel 121, lid 2 bis, bedoelde regelgevingsprocedure met toetsing.

▼M4

Artikel 46 bis

1. Voor de toepassing van deze richtlijn wordt onder vervaardiging van als grondstoffen gebruikte werkzame stoffen verstaan de volledige of gedeeltelijke vervaardiging, dan wel de invoer van een werkzame stof die als grondstof, zoals gedefinieerd in bijlage I, deel I, onder 3.2.1.1.b), rubriek C, wordt gebruikt, alsmede de verschillende procédés met betrekking tot 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 grondstoffen.

▼M7

2. De Commissie kan lid 1 wijzigen om het aan te passen aan de wetenschappelijke en technische vooruitgang. Deze maatregel, die beoogt niet-essentiële onderdelen van deze richtlijn te wijzigen, wordt vastgesteld volgens de in artikel 121, lid 2 bis, bedoelde regelgevingsprocedure met toetsing.

▼B

Artikel 47

▼M7

De beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen bedoeld in artikel 46, onder f), worden vastgesteld in de vorm van een richtlijn. Deze maatregel, die beoogt niet-essentiële onderdelen van deze richtlijn te wijzigen door haar aan te vullen, wordt vastgesteld volgens de in artikel 121, lid 2 bis, bedoelde regelgevingsprocedure met toetsing.

▼B

Met deze beginselen in overeenstemming zijnde gedetailleerde richtsnoeren worden door de Commissie bekendgemaakt en zo nodig herzien om rekening te houden met de wetenschappelijke en technische vooruitgang.

▼M4

De in artikel 46, onder f), bedoelde beginselen inzake goede praktijken bij de vervaardiging van werkzame stoffen die als grondstof worden gebruikt, worden vastgesteld in de vorm van gedetailleerde richtsnoeren.

De Commissie publiceert tevens richtsnoeren over de vorm en de inhoud van de in artikel 40, lid 1, bedoelde vergunning, over de in artikel 111, lid 3, bedoelde verslagen en over de vorm en de inhoud van het in artikel 111, lid 5, bedoelde certificaat betreffende goede praktijken bij de vervaardiging.

▼B

Artikel 48

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 voldoet aan de in artikel 49 gestelde eisen en die onder meer verantwoordelijk is voor het uitvoeren van de in artikel 51 omschreven verplichtingen.

2. Indien de houder van de vergunning persoonlijk voldoet aan de in artikel 49 gestelde eisen, mag hij zelf de in lid 1 bedoelde verantwoordelijkheid dragen.

▼B

Artikel 49

1. De lidstaten zien erop toe dat de bevoegde persoon, bedoeld in artikel 48, aan de in de leden 2 en 3 bedoelde ►M4 eisen ◄ voldoet.

2. De bevoegde persoon dient houder te 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 één der volgende exacte wetenschappen: farmacie, geneeskunde, diergeneeskunde, scheikunde, farmaceutische scheikunde en technologie, biologie.

Evenwel mag de minimumduur van de universitaire opleiding 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 Staat als daarmee 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 daarmee gelijkwaardig erkende, opleiding van drie jaar geacht te voldoen aan de in de tweede alinea bedoelde eis inzake duur, voorzover de diploma's, certificaten of andere bewijsstukken ter afsluiting van de beide opleidingen door deze Staat als gelijkwaardig worden erkend.

De opleiding omvat theoretisch en praktisch onderricht in ten minste de volgende basisvakken:

— experimentele natuurkunde,

— algemene en anorganische scheikunde,

— organische scheikunde,

— analytische scheikunde,

— farmaceutische scheikunde, met inbegrip van geneesmiddelenanalyse,

— algemene en toegepaste (medische) biochemie,

— fysiologie,

— microbiologie,

— farmacologie,

— farmaceutische technologie,

— toxicologie,

— farmacognosie (studie van de samenstelling en van de werking van de natuurlijke werkzame stoffen van plantaardige of dierlijke oorsprong).

Het onderwijs in deze vakken dient zodanig te zijn gedoseerd dat de betrokkene de in artikel 51 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, dient de bevoegde autoriteit van de lidstaat zich ervan te vergewissen dat de betrokkene voldoende kennis in de betrokken vakken bezit.

3. De bevoegde persoon dient gedurende minstens twee jaar in één of meer ondernemingen met een fabricagevergunning kwalitatieve analyses van geneesmiddelen, kwantitatieve analyse van de werkzame stoffen, alsmede proeven en controles die noodzakelijk zijn om de kwaliteit van geneesmiddelen te garanderen, te hebben verricht.

▼B

De duur van de praktische ervaring mag met één jaar worden verminderd wanneer de universitaire opleiding ten minste vijf jaar bestrijkt, en met anderhalf jaar wanneer deze ten minste zes jaar vergt.

Artikel 50

1. Degene die in een lidstaat de werkzaamheden van de in artikel 48 bedoelde persoon verricht ten tijde van de tenuitvoerlegging van Richtlijn 75/319/EEG, en niet voldoet aan de bepalingen van artikel 49, is bevoegd om deze werkzaamheden ►M4 in de Gemeenschap ◄ te blijven verrichten.

2. De houder van een diploma, certificaat of ander bewijsstuk ter afsluiting van een universitaire opleiding, of van een door de betrokken lidstaat daarmee gelijkwaardig erkende opleiding, in een exacte wetenschap die hem de bevoegdheid verleent om de taak van de in artikel 48 bedoelde persoon uit te oefenen overeenkomstig de wetgeving van deze Staat, kan, wanneer hij zijn opleiding is begonnen vóór 21 mei 1975, als bevoegd worden beschouwd om in deze Staat de taak van de in artikel 48 bedoelde persoon uit te oefenen, op voorwaarde dat hij vooraf, vóór 21 mei 1985, gedurende ten minste twee jaar in één of meer ondernemingen met een vergunning voor de vervaardiging toezicht op de productie heeft uitgeoefend en/of kwalitatieve analyses, kwantitatieve analyses van de werkzame stoffen, alsmede tests en controles die noodzakelijk zijn om de kwaliteit van geneesmiddelen te garanderen, onder het rechtstreeks gezag van een in artikel 48 bedoelde persoon heeft verricht.

Wanneer de betrokkene de in de eerste alinea bedoelde praktische ervaring vóór 21 mei 1965 heeft verworven, wordt van hem een extra jaar praktische ervaring worden geëist, dat aan de in de eerste alinea bedoelde eisen beantwoordt en onmiddellijk vóór de uitoefening van deze werkzaamheden wordt volbracht.

Artikel 51

1. De lidstaten nemen de nodige maatregelen opdat de in artikel 48 bedoelde bevoegde persoon, los van zijn relatie tot de houder van de vergunning voor de vervaardiging in het kader van de procedures van artikel 52, de verantwoordelijkheid ervoor draagt dat:

a) voor geneesmiddelen die in de betrokken lidstaat zijn vervaardigd, iedere partij 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;

▼M4

b) voor geneesmiddelen uit derde landen, ook al zijn deze in de Gemeenschap vervaardigd, iedere ingevoerde fabricagepartij 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.

▼B

De aldus in een lidstaat gecontroleerde partijen geneesmiddelen worden vrijgesteld van controles wanneer zij in de handel worden gebracht in een andere lidstaat, vergezeld van de door de bevoegde persoon ondertekende controleverslagen.

2. Voor uit een derde land ingevoerde geneesmiddelen kan de bevoegde persoon, indien tussen de Gemeenschap en het land van uitvoer passende afspraken zijn gemaakt om te waarborgen dat de fabrikant van het geneesmiddel normen voor goede vervaardigingspraktijken volgt die

▼B

ten minste gelijkwaardig zijn aan die welke door de Gemeenschap zijn vastgesteld, en dat de in lid 1, eerste alinea, onder b), genoemde controles in het land van uitvoer zijn verricht, van de verantwoordelijkheid voor het verrichten van deze controles worden ontheven.

3. In alle gevallen en in het bijzonder wanneer de geneesmiddelen voor de verkoop worden afgeleverd, dient de bevoegde persoon in een daartoe bestemd register of gelijkwaardig document te verklaren dat elke fabricagepartij aan de bepalingen van dit artikel voldoet; dit register of gelijkwaardig document moet bij iedere verrichting worden bijgehouden en gedurende een volgens de voorschriften van de betrokken lidstaat vereiste periode en ten minste gedurende vijf jaar voor het personeel van de bevoegde instantie toegankelijk zijn.

Artikel 52

Door passende administratieve of tuchtrechtelijke maatregelen waarborgen de lidstaten dat de in artikel 48 bedoelde persoon zijn verplichtingen nakomt.

De lidstaten kunnen voorzien in de tijdelijke schorsing van die persoon, zodra een administratieve of een tuchtrechtelijke procedure tegen hem is ingesteld wegens het niet nakomen van zijn verplichtingen.

Artikel 53

De bepalingen van deze titel zijn onder andere van toepassing op homeopatische geneesmiddelen.

TITEL V

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Artikel 54

Op de buitenverpakking of, indien deze ontbreekt, op de primaire verpakking van elk geneesmiddel moeten de volgende gegevens worden vermeld:

▼M4

a) de naam van het geneesmiddel, 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 internationale generieke benaming worden vermeld of, indien deze niet bestaat, de algemene benaming;

▼B

b) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan 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 doseringseenheden;

d) een lijst van de excipiënten met een algemeen bekende werking of een algemeen bekend effect die in de krachtens artikel 65 te publiceren ►M4 gedetailleerde aanwijzingen ◄ nader worden omschreven. Wanneer het evenwel gaat om een injecteerbaar product, een topicum of oogwater, moeten alle excipiënten vermeld worden;

▼M4

e) de wijze van gebruik en eventueel toediening. Daarbij moet ruimte worden vrijgelaten om de voorgeschreven dosering te vermelden;

▼M4

f) een speciale waarschuwing dat het geneesmiddel buiten het bereik en buiten het zicht van kinderen dient te worden gehouden;

▼B

g) een speciale waarschuwing, indien deze voor het geneesmiddel noodzakelijk is;

h) begrijpelijke aanduiding van de uiterste gebruiksdatum (maand/-jaar);

i) zo nodig, de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor bewaring;

▼M4

j) eventueel, de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of van de van geneesmiddelen afgeleide afvalstoffen, alsmede het vermelden van eventueel bestaande inzamelingssystemen;

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;

▼B

l) het nummer van de vergunning voor het in de handel brengen;

m) het nummer van de fabricagepartij;

▼M4

n) voor geneesmiddelen waarvoor geen medisch recept vereist is: een gebruiksaanwijzing.

▼B

Artikel 55

1. Op andere primaire verpakkingen dan de in de leden 2 en 3 genoemde, moeten de ►M4 in artikel 54 ◄ voorgeschreven gegevens worden vermeld.

2. Op primaire blisterverpakkingen die geplaatst zijn in een buitenverpakking welke aan de voorschriften van de artikelen 54 en 62 voldoet, moeten ten minste de volgende gegevens worden vermeld:

▼M4

— de naam van het geneesmiddel, zoals voorgeschreven in artikel 54, onder a);

▼B

— de naam van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen;

— de uiterste gebruiksdatum;

— het nummer van de fabricagepartij.

3. Op primaire kleinverpakkingen waarop het niet mogelijk is de in de artikelen 54 en 62 bedoelde informatie aan te brengen, moeten ten minste de volgende gegevens worden vermeld:

▼M4

— de naam van het geneesmiddel zoals bedoeld in artikel 54, onder a), en, zo nodig, de wijze van toediening;

▼B

— de wijze van gebruik;

— de uiterste gebruiksdatum;

— het nummer van de fabricagepartij;

— de inhoud, uitgedrukt in gewicht, in volume of in eenheden.

▼B

Artikel 56

De in de artikelen 54, 55 en 62 genoemde gegevens moeten duidelijk leesbaar, goed te begrijpen en onuitwisbaar zijn.

▼M4

Artikel 56 bis

De naam van het geneesmiddel als bedoeld onder a) van artikel 54 moet ook in brailleschrift op de verpakking worden vermeld. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het product dient ervoor te zorgen dat de bijsluiter op verzoek van patiëntenorganisaties ook beschikbaar wordt gesteld in voor blinden en slechtzienden geschikte formaten.

▼B

Artikel 57

In afwijking van artikel 60 kunnen de lidstaten eisen dat voldaan wordt aan bepaalde etiketteringsvoorschriften voor het geneesmiddel die de vermelding mogelijk maken van:

— de prijs van het geneesmiddel;

— de regeling voor vergoeding door de sociale-zekerheidsinstellingen;

— het wettelijke regime voor het afleveren aan de patiënt overeenkomstig titel VI;

— gegevens ter identificatie en authentisering.

▼M4

Wat de geneesmiddelen betreft die overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004 zijn toegelaten, nemen de lidstaten bij de toepassing van dit artikel de in artikel 65 van deze richtlijn bedoelde uitvoerige aanwijzingen in acht.

▼B

Artikel 58

De verpakking van elk geneesmiddel dient een bijsluiter te bevatten, tenzij alle uit hoofde van de artikelen 59 en 62 vereiste informatie rechtstreeks op de buitenverpakking of op de primaire verpakking is aangebracht.

▼M4

Artikel 59

1. De bijsluiter wordt opgesteld overeenkomstig de samenvatting van de kenmerken van het product en bevat, in onderstaande volgorde, de volgende gegevens:

a) ter identificatie van het geneesmiddel:

   i) 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;

   ii) de farmacotherapeutische categorie of het soort werking, in voor de patiënt gemakkelijk te begrijpen bewoordingen;

b) de therapeutische indicaties;

▼M4

c) de informatie die noodzakelijk is voordat het geneesmiddel wordt gebruikt:

i) contra-indicaties;

ii) de nodige voorzorgsmaatregelen bij gebruik;

iii) interacties met geneesmiddelen en andere interacties (bijvoorbeeld: alcohol, tabak, voedingsmiddelen) die de werking van het geneesmiddel kunnen beïnvloeden;

iv) speciale waarschuwingen;

d) de aanwijzingen die nodig en gebruikelijk zijn voor een goed gebruik, in het bijzonder:

i) de dosering;

ii) de wijze van gebruik en, zo nodig, de wijze van toediening;

iii) 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 product:

iv) de duur van de behandeling, indien hiervoor een beperking geldt;

v) maatregelen in geval van overdosering (bijvoorbeeld symptomen, eerste hulp);

vi) maatregelen indien een of meer doses niet zijn toegediend;

vii) indien nodig, de aanduiding dat er ontwenningsverschijnselen kunnen optreden;

viii) een specifieke aanbeveling om, indien nodig, de arts of de apotheker te raadplegen voor nadere informatie omtrent het gebruik van het product;

e) een beschrijving van de bijwerkingen die kunnen optreden bij normaal gebruik van het geneesmiddel en, indien nodig, van de maatregelen die dan moeten worden getroffen; de patiënt moet met name uitdrukkelijk worden verzocht zijn arts of apotheker elke bijwerking mede te delen die niet in de bijsluiter wordt genoemd;

f) een verwijzing naar de uiterste gebruiksdatum op de verpakking met:

i) een waarschuwing tegen overschrijding van deze datum,

ii) zo nodig, bijzondere voorzorgsmaatregelen in verband met de bewaring,

iii) in voorkomend geval, een waarschuwing tegen bepaalde zichtbare tekenen van bederf,

iv) voor elke aandieningsvorm van het geneesmiddel: de volledige kwalitatieve samenstelling (werkzame stoffen en excipiënten) en de kwantitatieve samenstelling (werkzame stoffen) van het geneesmiddel, met vermelding van de algemene benaming,

v) voor elke aandieningsvorm van het geneesmiddel: de farmaceutische vorm en de inhoud, uitgedrukt in gewicht, volume of doseringseenheden,

vi) naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en, in voorkomend geval, de namen van zijn aangewezen vertegenwoordigers in de lidstaten;

vii) naam en adres van de fabrikant;

g) indien het geneesmiddel overeenkomstig de artikelen 28 tot en met 39 onder verschillende namen in de betrokken lidstaten is toegelaten: een lijst van de namen waaronder het geneesmiddel in de lidstaten is toegelaten;

▼M4

h) de datum waarop de bijsluiter voor het laatst is herzien.

2. Bij de in lid 1, onder c) bedoelde informatie:

a) moet rekening worden gehouden met de bijzondere situatie van bepaalde gebruikersgroepen (kinderen, vrouwen tijdens zwangerschap of lactatie, bejaarden, personen die aan specifieke ziekten lijden);

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 excipiënten worden vermeld waarvan de kennis belangrijk is om het geneesmiddel doelmatig en veilig te kunnen gebruiken; deze lijst wordt in de krachtens artikel 65 gepubliceerde gedetailleerde aanwijzingen nader omschreven.

3. In de bijsluiter wordt rekening gehouden met de resultaten van het overleg met patiëntendoelgroepen, zodat de bijsluiter leesbaar, duidelijk en gebruiksvriendelijk is.

▼B

Artikel 60

De lidstaten mogen het in de handel brengen van geneesmiddelen op hun grondgebied om redenen die verband houden met de etikettering of de bijsluiter, verbieden noch verhinderen, indien de etikettering en de bijsluiter aan de bepalingen van deze titel voldoen.

Artikel 61

▼M4

1. Bij de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen worden aan de daartoe bevoegde autoriteit een of meer ontwerpen van de buitenverpakking en van de primaire verpakking alsmede het ontwerp van de bijsluiter voorgelegd. Ook de resultaten van de beoordeling in samenwerking met patiëntendoelgroepen worden aan de bevoegde autoriteit voorgelegd.

▼B

2. De bevoegde autoriteit verzet zich niet tegen het in de handel brengen van een geneesmiddel, indien de etikettering en/of de bijsluiter voldoen aan de bepalingen van deze titel en in overeenstemming zijn met de gegevens die in de samenvatting van de kenmerken van het product zijn vermeld.

3. Aan de op het gebied van vergunningen voor het in de handel brengen bevoegde autoriteit wordt elk ontwerp van wijziging van een onder deze titel vallend element van de etikettering of van de bijsluiter voorgelegd die geen verband houdt met de samenvatting van de kenmerken van het product. Indien de bevoegde autoriteit binnen een termijn van negentig dagen na de indiening van de aanvraag zich niet tegen de voorgestelde wijzigingen heeft uitgesproken, mag de aanvrager tot wijziging overgaan.

4. Het feit dat de bevoegde autoriteit zich niet heeft verzet tegen het in de handel brengen van een geneesmiddel op grond van lid 2, of tegen een wijziging van de etikettering of van de bijsluiter op grond van lid 3, laat de uit het gemeen recht voortvloeiende aansprakelijkheid van de fabrikant of, ►M4 ———— ◄van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, onverlet.

Artikel 62

De buitenverpakking en de bijsluiter kunnen ter verduidelijking van de in artikel 54 en in artikel 59, lid 1, genoemde gegevens tekens of

▼B

pictogrammen bevatten, alsmede andere informatie die strookt met de samenvatting van de kenmerken van het product en ►M4 nuttig is voor de patiënt ◄, met uitzondering van al hetgeen een afzetbevorderend karakter kan hebben.

Artikel 63

1. De in de artikelen 54, 59 en 62 genoemde gegevens voor de etikettering moeten worden gesteld in de officiële taal of talen van de lidstaat waar in de handel wordt gebracht.

De bepaling van de eerste alinea belet niet dat deze gegevens in meer talen worden gesteld, mits in alle talen dezelfde gegevens worden vermeld.

▼M4

Voor bepaalde weesgeneesmiddelen kunnen de in artikel 54 bedoelde gegevens in slechts een van de officiële talen van de Gemeenschap worden vermeld indien hiertoe een met redenen omkleed verzoek wordt ingediend.

2. De bijsluiter moet ontworpen en geschreven zijn in duidelijke en begrijpelijke bewoordingen die de gebruiker in staat stellen, indien nodig met hulp van gezondheidsdeskundigen, het geneesmiddel op de juiste wijze te gebruiken. De bijsluiter moet duidelijk leesbaar zijn in de officiële taal of talen van de lidstaat waar het product in de handel wordt gebracht.

De eerste alinea verhindert niet dat de bijsluiter in verschillende talen gesteld kan zijn, mits in alle gebruikte talen dezelfde informatie verstrekt wordt.

3. Wanneer het geneesmiddel niet bestemd is om rechtstreeks aan de patiënt te worden afgeleverd, kan de bevoegde autoriteit ontheffing verlenen van de verplichting om bepaalde gegevens in de etikettering en in de bijsluiter van het betrokken geneesmiddel te vermelden, en van de verplichting om de bijsluiter op te stellen in de officiële taal of talen van de lidstaat waar het geneesmiddel in de handel wordt gebracht.

▼B

Artikel 64

Indien de bepalingen van deze titel niet worden nageleefd, kunnen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten, na de betrokkene zonder resultaat te 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 deze titel in overeenstemming zijn gebracht.

▼M4

Artikel 65

De Commissie formuleert en publiceert, na raadpleging van de lidstaten en de betrokken partijen, gedetailleerde aanwijzingen voor met name:

a) de formulering van bepaalde speciale waarschuwingen voor bepaalde categorieën geneesmiddelen,

b) de bijzondere informatiebehoefte in verband met zelfmedicatie,

c) de leesbaarheid van de vermeldingen op het etiket en in de bijsluiter,

d) de methoden ter identificatie en authentisering van geneesmiddelen,

e) de lijst van de hulpstoffen die moeten voorkomen in de etikettering van geneesmiddelen, alsmede de wijze waarop deze vermeld moeten worden,

▼B

f) de geharmoniseerde bepalingen voor de uitvoering van artikel 57.

Artikel 66

1. De buitenverpakking en de recipiënt waarin zich geneesmiddelen bevinden die radionucliden bevatten, moeten worden geëtiketteerd in overeenstemming met de voorschriften voor het veilig vervoer van radioactieve stoffen, die zijn vastgesteld door het Internationaal Agentschap voor Atoomenergie. Daarenboven moet de etikettering aan de bepalingen van de leden 2 en 3 voldoen.

2. Het etiket op de beschermende verpakking moet de in artikel 54 genoemde gegevens bevatten. Daarenboven 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 welke de hoeveelheid radioactiviteit per dosis of per ampul is alsook hoeveel capsules of, voor vloeistoffen, hoeveel millimeter zich in het recipiënt bevindt.

3. Op de ampul moet een etiket zijn aangebracht met de volgende informatie:

— de naam of de code van het geneesmiddel, daarbij inbegrepen de naam of het scheikundig symbool van de radionuclide,

— de identificatie en uiterste gebruiksdatum van de partij,

— het internationale symbool voor radioactiviteit,

▼M4

— de naam en het adres van de fabrikant,

▼B

— de hoeveelheid radioactiviteit, zoals aangegeven in lid 2.

Artikel 67

De bevoegde autoriteit vergewist zich ervan dat een gedetailleerde bijsluiter is gevoegd bij de verpakking van radiofarmaceutica, radionuclidegeneratoren, radionuclidekits en uitgangsstoffen voor radiofarmaceutica. De tekst van deze bijsluiter wordt opgesteld overeenkomstig het bepaalde in artikel 59. Daarenboven moeten op de bijsluiter alle voorzorgsmaatregelen zijn vermeld die door de gebruiker en de patiënt gedurende de bereiding en toediening van het geneesmiddel moeten worden getroffen alsook speciale voorzorgsmaatregelen voor de vernietiging van de verpakking en van de niet gebruikte inhoud ervan.

Artikel 68

Onverminderd artikel 69 moeten homeopathische geneesmiddelen geëtiketteerd worden overeenkomstig deze titel en moet op het etiket duidelijk leesbaar worden vermeld dat het om een homeopathisch geneesmiddel gaat.

Artikel 69

1. Op het etiket en, in voorkomend geval, in de bijsluiter van de in artikel 14, lid 1, bedoelde geneesmiddelen worden, behalve de zeer duidelijke vermelding „homeopathisch geneesmiddel", verplicht en uitsluitend de volgende vermeldingen aangebracht:

▼M4

— de wetenschappelijke benaming van de homeopathische grondstof of grondstoffen, gevolgd door de verdunningsgraad, waarvoor gebruik wordt gemaakt van de symbolen van een overeenkomstig artikel 1, onder 5, gebruikte farmacopee; indien het homeopathische genees-

▼M4

middel is samengesteld uit verschillende homeopathische grondstoffen, kan de wetenschappelijke benaming van deze grondstoffen in de etikettering worden aangevuld met een fantasienaam,

▼B

— naam en adres van de titularis van de registratie en, in voorkomend geval, van de fabrikant,

— de wijze van gebruik en, indien noodzakelijk, die van toediening,

— een begrijpelijke aanduiding van de uiterste gebruiksdatum (maand, jaar),

— de farmaceutische vorm,

— de inhoud van het handelsspecimen,

— zo nodig de bijzondere voorzorgen voor bewaring,

— zo nodig een bijzondere waarschuwing,

— het chargenummer,

— het registratienummer,

— „homeopathisch geneesmiddel zonder goedgekeurde therapeutische indicaties”,

▼M4

— een waarschuwing waarbij de gebruiker wordt geadviseerd een arts te raadplegen indien de klachten aanhouden.

▼B

2. In afwijking van lid 1 kunnen de lidstaten eisen dat voldaan wordt aan bepaalde etiketteringsvoorschriften die de vermelding mogelijk maken van:

— de prijs van het geneesmiddel,

— de regeling voor vergoeding door de sociale-zekerheidsinstellingen.

TITEL VI

INDELING VAN DE GENEESMIDDELEN

Artikel 70

1. In de vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel vermelden de bevoegde autoriteiten de indeling van het geneesmiddel als:

— aan medisch recept onderworpen geneesmiddel,

— niet aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

Zij passen daarbij de in artikel 71, lid 1, vermelde criteria toe.

2. Voor geneesmiddelen die alleen op medisch recept mogen worden afgeleverd, kunnen de bevoegde autoriteiten subcategorieën vaststellen. Zij baseren zich op de onderstaande indeling:

▼M4

a) geneesmiddelen op medisch recept, waarvan de verstrekking al dan niet verlengbaar is;

▼B

b) geneesmiddelen die aan een bijzonder medisch recept zijn onderworpen;

▼M4

c) geneesmiddelen op medisch recept die voor bepaalde groepen specialisten zijn gereserveerd, „beperkt medisch recept” genoemd.

▼B

Artikel 71

1. Geneesmiddelen worden aan medisch recept onderworpen indien zij:

— ook bij normaal gebruik, direct of indirect gevaar kunnen opleveren wanneer zij zonder toezicht van een arts worden gebruikt, of

— vaak en in zeer ruime mate onder abnormale omstandigheden gebruikt worden, en daardoor de gezondheid direct of indirect in gevaar kan komen, of

— substanties of bereidingen op basis van dergelijke substanties bevatten waarvan de werking en/of bijwerkingen nader bestudeerd moeten worden, of

— behoudens uitzondering, door een arts worden voorgeschreven om parenteraal te worden toegediend.

2. Wanneer de lidstaten in de subcategorie van aan een bijzonder medisch recept onderworpen geneesmiddelen voorzien, houden zij rekening met het volgende:

— het geneesmiddel bevat, in een dosis waarvoor geen vrijstelling is verleend, een substantie welke volgens de internationale verdragen, zoals die van de Verenigde Naties van 1961 en 1971 als verdovend middel of psychotrope stof is ingedeeld, of

— het geneesmiddel kan, bij abnormaal gebruik, belangrijke risico's van geneesmiddelenmisbruik, geneesmiddelenverslaafdheid of oneigenlijk gebruik voor onwettige doeleinden opleveren, of

— het geneesmiddel bevat een substantie die vanwege haar nieuwheid of eigenschappen uit voorzorg als behorend tot de in het tweede streepje bedoelde groep zou kunnen worden beschouwd.

3. Wanneer de lidstaten in de subcategorie aan een beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddelen voorzien, houden zij rekening met het volgende:

— het geneesmiddel wordt, wegens zijn farmacologische eigenschappen, zijn nieuwheid, of om redenen van volksgezondheid, gereserveerd voor behandelingen die alleen in een ziekenhuismilieu kunnen worden gevolgd, of

— het geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van ziektes 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, of

— het geneesmiddel is bestemd voor ambulante patiënten, maar het gebruik ervan kan ernstige bijwerkingen opleveren, zodat een zo nodig door een specialist voorgeschreven recept vereist is en bijzondere waakzaamheid tijdens de behandeling geboden is.

4. Een bevoegde instantie kan afwijkingen toestaan voor de toepassing van de leden 1, 2 en 3 ten aanzien van:

a) de eenmalige of dagelijkse maximale dosis, de dosering, de farmaceutische vorm, bepaalde verpakkingen en/of

b) andere toepassingsvoorwaarden die zij heeft omschreven.

5. Indien een bevoegde autoriteit een geneesmiddel niet indeelt in een van de in artikel 70, lid 2, genoemde subcategorieën, moet zij evenwel rekening houden met de in de leden 2 en 3 van het onderhavige artikel bedoelde criteria om te bepalen of een geneesmiddel moet worden ingedeeld in de categorie van de alleen op medisch recept afgeleverde geneesmiddelen.

▼B

Artikel 72

Niet aan een recept onderworpen geneesmiddelen zijn geneesmiddelen die niet aan de in artikel 71 vermelde criteria voldoen.

Artikel 73

De bevoegde autoriteiten stellen de lijst op van geneesmiddelen die op hun grondgebied uitsluitend op medisch recept mogen worden afgeleverd en geven daarbij zo nodig de indelingscategorie aan. Deze lijst wordt door hen jaarlijks bijgewerkt.

▼M4

Artikel 74

Wanneer nieuwe gegevens ter kennis van de bevoegde autoriteiten worden gebracht, onderzoeken zij de indeling van het betrokken geneesmiddel opnieuw en wijzigen zij deze indien nodig, waarbij zij de in artikel 71 vermelde criteria toepassen.

Artikel 74 bis

Wanneer een wijziging van indeling van een geneesmiddel is toegestaan op basis van significante preklinische of klinische proeven, verwijst de bevoegde autoriteit gedurende een periode van één jaar nadat de eerste wijziging was toegestaan niet naar de resultaten van deze proeven bij de behandeling van een aanvraag van een andere aanvrager of houder van een vergunning voor het in de handel brengen om de indeling van dezelfde substantie te wijzigen.

▼B

Artikel 75

Jaarlijks delen de lidstaten de Commissie en de andere lidstaten de wijzigingen mee die zij in de in artikel 73 bedoelde lijst hebben aangebracht.

TITEL VII

GROOTHANDEL IN GENEESMIDDELEN

Artikel 76

►M4 1. ◄ Onverminderd artikel 6 nemen de lidstaten de nodige maatregelen opdat op hun grondgebied slechts geneesmiddelen worden gedistribueerd waarvoor overeenkomstig het Gemeenschapsrecht een vergunning voor het in de handel brengen is verleend.

▼M4

2. Activiteiten op het gebied van groothandel en opslag mogen alleen plaatsvinden indien voor het geneesmiddel een vergunning voor het in de handel brengen is verleend door de Gemeenschap, overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004, of door een bevoegde autoriteit van een lidstaat, overeenkomstig deze richtlijn.

3. Iedere distributeur die een geneesmiddel uit een andere lidstaat importeert en geen houder is van een vergunning voor het in de handel brengen ervan, stelt de houder van de desbetreffende vergunning en de bevoegde autoriteit in de lidstaat waar het product wordt geïmporteerd in kennis van zijn voornemen om het product te importeren. In geval van geneesmiddelen waarvoor geen vergunning overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004 is verleend, geschiedt de kennisgeving aan de

▼M4

bevoegde autoriteit onverminderd bijkomende procedures waarin de wetgeving van die lidstaat voorziet.

▼B

Artikel 77

1. De lidstaten nemen de nodige maatregelen om te bewerkstelligen dat de groothandel in geneesmiddelen wordt onderworpen aan het bezit van een vergunning voor het uitoefenen van de activiteit van groothandelaar in geneesmiddelen, waarin de plaats waarvoor die vergunning geldt, wordt vermeld.

2. Wanneer de personen die gemachtigd 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. Het bezit van een vergunning voor de vervaardiging omvat tevens die voor de uitoefening van de groothandel in de onder die vergunning vallende geneesmiddelen. De bezitter van een vergunning voor de uitoefening van de activiteit van groothandelaar in geneesmiddelen is niet ontheven van de verplichting een vergunning voor de vervaardiging te bezitten en de terzake vastgestelde voorwaarden na te leven, ook indien vervaardiging of invoer als bijberoep wordt uitgeoefend.

4. Op verzoek van de Commissie of een lidstaat moeten de lidstaten alle relevante gegevens verstrekken over de door hen krachtens lid 1 verleende individuele vergunningen.

5. De controle op de personen die gemachtigd zijn de activiteit van groothandelaar in geneesmiddelen uit te oefenen, en de inspectie van de bedrijfsruimten waarover zij beschikken, worden uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van de lidstaat die de vergunning heeft verleend.

6. De lidstaat die de in lid 1 bedoelde vergunning heeft verleend, schorst deze of trekt deze in, wanneer niet meer aan de vergunningsvoorwaarden wordt voldaan. Hij stelt de andere lidstaten en de Commissie daarvan onverwijld in kennis.

7. Indien een lidstaat oordeelt dat met betrekking tot de houder van een door een andere lidstaat op grond van lid 1 verleende vergunning niet of niet meer aan de vergunningsvoorwaarden wordt voldaan, stelt hij de Commissie en de betrokken lidstaat daarvan onverwijld in kennis. Laatstgenoemde lidstaat neemt de nodige maatregelen en deelt de Commissie en de eerste lidstaat de genomen besluiten en de redenen daarvan mede.

Artikel 78

De lidstaten dragen er zorg voor dat de procedure voor de behandeling van de aanvraag van de groothandelsvergunning niet meer dan negentig dagen in beslag neemt, te rekenen vanaf de ontvangst van de aanvraag door de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat.

In voorkomend geval kan de bevoegde autoriteit van de aanvrager eisen dat hij alle noodzakelijke informatie verstrekt met betrekking tot de vergunningsvoorwaarden. Wanneer de bevoegde autoriteit gebruik maakt van deze mogelijkheid, wordt de in de eerste alinea gestelde termijn opgeschort totdat de gevraagde aanvullende gegevens zijn verstrekt.

Artikel 79

Om de groothandelsvergunning te verkrijgen moet de aanvrager ten minste aan de volgende eisen voldoen:

▼B

a) beschikken over gepaste en voldoende bedrijfsruimten, installaties en uitrusting, zodat een goede bewaring en een goede distributie van de geneesmiddelen wordt gewaarborgd;

b) beschikken over gekwalificeerd personeel en met name een gekwalificeerde persoon die de verantwoordelijkheid draagt, volgens de voorwaarden die in de wetgeving van de betrokken lidstaat zijn voorgeschreven;

c) zich ertoe verbinden de uit artikel 80 voortvloeiende verplichtingen na te leven.

Artikel 80

De houder van een groothandelsvergunning moet ten minste aan de volgende eisen voldoen:

a) de in artikel 79, onder a), bedoelde bedrijfsruimten, installaties en uitrusting te allen tijde toegankelijk stellen voor de met de inspectie daarvan belaste ambtenaren;

b) zijn geneesmiddelen slechts bij personen betrekken die hetzij zelf de groothandelsvergunning bezitten, hetzij krachtens artikel 77, lid 3, van die vergunning zijn vrijgesteld;

c) geneesmiddelen slechts aan personen leveren die hetzij zelf de groothandelsvergunning bezitten, hetzij in de betrokken lidstaat gemachtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren;

d) over een urgentieplan beschikken waardoor de daadwerkelijke tenuitvoerlegging van elke actie tot het uit de handel nemen 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;

e) een documentatie bewaren, die in gecomputeriseerde vorm dan wel in de vorm van aankoop- en verkoopfacturen of in enige andere vorm mag worden bijgehouden, waarin voor elke tot in- en uitslag van geneesmiddelen leidende transactie ten minste de volgende gegevens zijn opgenomen:

— datum,

▼M4

— naam van het geneesmiddel,

▼B

— ontvangen of geleverde hoeveelheid,

— naam en adres van de leverancier of de ontvanger naar gelang van het geval;

f) de in onder e) bedoelde documentatie gedurende vijf jaar voor inspectie ter beschikking houden van de bevoegde autoriteiten;

g) zich richten naar de beginselen en richtsnoeren inzake goede distributiepraktijken als bedoeld in artikel 84.

▼M4

Artikel 81

Wat betreft de levering van geneesmiddelen aan apothekers en personen die gemachtigd of bevoegd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren, leggen de lidstaten aan houders van een door een andere lidstaat afgegeven leveringsvergunning geen strengere (met name openbaredienst)verplichtingen op dan aan personen die zij zelf gemachtigd hebben tot het uitoefenen van vergelijkbare activiteiten.

Houders van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel en distributeurs van dat geneesmiddel, nadat het eenmaal

▼M4

in een lidstaat in de handel is gebracht, zorgen ervoor, voorzover hun verantwoordelijkheden dat toelaten, dat dat geneesmiddel voor apotheken en personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen te distribueren in voldoende mate continu voorradig is om in de behoeften van de patiënten in die lidstaat te voorzien.

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.

▼B

Artikel 82

Voor elke leverantie van geneesmiddelen aan een persoon die gemachtigd is in de betrokken lidstaat geneesmiddelen aan het publiek af te leveren, moet de in het bezit van een vergunning zijnde groothandelaar alle documenten bijvoegen waaraan de onderstaande gegevens kunnen worden ontleend:

— de datum,

▼M4

— de naam en farmaceutische vorm van het geneesmiddel,

▼B

— de geleverde hoeveelheid,

— de naam en het adres van de leverancier en de ontvanger.

De lidstaten nemen de nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat de personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren, de informatie kunnen verstrekken waarmee de distributieroute van elk geneesmiddel kan worden gereconstrueerd.

Artikel 83

Het bepaalde in deze titel doet geen afbreuk aan de strengere eisen die door de lidstaten worden toegepast op de groothandel in:

— narcotische of psychotrope stoffen op hun grondgebied,

— uit bloed bereide geneesmiddelen,

— immunologische geneesmiddelen,

— radiofarmaceutica.

▼M4

Artikel 84

De Commissie maakt richtsnoeren inzake goede handelspraktijken bekend. Daartoe raadpleegt zij het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik en het bij Besluit 75/320/EEG van de Raad ([1]) ingestelde Geneesmiddelencomité.

Artikel 85

Deze titel is van toepassing op homeopathische geneesmiddelen.

([1]) PB L 147 van 9.6.1975, blz. 23.

▼B

TITEL VIII

RECLAME

Artikel 86

1. Voor de doeleinden van deze titel 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 verbruik van geneesmiddelen. Deze reclame houdt met name in:

— reclame voor geneesmiddelen, die gericht is op het publiek,

— reclame voor geneesmiddelen, die gericht is op degenen die gemachtigd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren,

— bezoeken van artsenbezoekers aan personen die gemachtigd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren,

— verstrekking van monsters,

— 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,

— sponsoring van bijeenkomsten voor verkoopbevordering die worden bijgewoond door personen die gemachtigd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren,

— sponsoring van wetenschappelijke congressen waaraan wordt deelgenomen door personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren, met name de vergoeding van hun reis- en verblijfkosten in dit verband.

2. Niet onder deze titel begrepen zijn:

— de etikettering en de bijsluiter, welke onder titel V vallen,

— brieven, eventueel vergezeld van documentatie waarmee geen reclamedoeleinden worden nagestreefd, ter inwilliging van een specifiek verzoek om informatie over een bepaald geneesmiddel,

— 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, voorzover daarin geen gegevens over het geneesmiddel staan,

▼M4

— informatie betreffende gezondheid of ziekten bij de mens.

▼B

Artikel 87

1. De lidstaten verbieden reclame voor een geneesmiddel waarvoor geen vergunning voor het in de handel brengen volgens de communautaire wetgeving is afgegeven.

2. Alle aspecten van de reclame voor een geneesmiddel moeten in overeenstemming zijn met de gegevens die in de samenvatting van de kenmerken van het product worden verstrekt.

3. Reclame voor een geneesmiddel:

— moet het rationele gebruik van een geneesmiddel bevorderen door het objectief voor te stellen zonder de eigenschappen ervan te overdrijven,

▼B

— mag niet misleidend zijn.

▼M4

Artikel 88

1. De lidstaten verbieden publieksreclame voor geneesmiddelen:

a) die overeenkomstig titel VI uitsluitend op medisch recept mogen worden geleverd,

b) die psychotrope stoffen of verdovende middelen in de zin van de internationale verdragen zoals die van de Verenigde Naties van 1961 en 1971, bevatten.

2. Publieksreclame mag worden gemaakt voor geneesmiddelen die qua samenstelling en doel zijn bedoeld en ontwikkeld om zo nodig met het advies van de apotheker maar zonder diagnose, voorschrift of toezicht van een arts te worden gebruikt.

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 inentingscampagnes die door de bevoegde autoriteiten van de lidstaten zijn goedgekeurd.

5. Het in lid 1 bedoelde verbod geldt onverminderd artikel 14 van Richtlijn 89/552/EEG.

6. De lidstaten verbieden dat geneesmiddelen door het bedrijfsleven rechtstreeks aan het publiek worden verstrekt voor verkoopbevorderende doeleinden.

TITEL VIII bis

VOORLICHTING EN RECLAME

Artikel 88 bis

Binnen drie jaar na de inwerkingtreding van Richtlijn 2004/726/EG legt de Commissie, na raadpleging van de patiënten-, consumenten-, artsen- en apothekersorganisaties, uit de lidstaten en van de andere belanghebbende partijen, aan het Europees Parlement en de Raad een verslag voor over het gevoerde voorlichtingsbeleid — met name via het internet — en over de daaraan voor de patiënt verbonden risico's en voordelen.

Na deze gegevens te hebben geanalyseerd, komt de Commissie eventueel met voorstellen ter uitstippeling van een voorlichtingsstrategie die erop gericht is kwalitatief verantwoorde, objectieve, betrouwbare en niet-publiciteitsgerichte informatie te verstrekken over geneesmiddelen en andere therapieën, en gaat zij na in hoeverre de betrokken informatiebronnen daarvoor aansprakelijk kunnen worden gesteld.

▼B

Artikel 89

1. Onverminderd artikel 88 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:

— de benaming van het geneesmiddel en de algemeen gebruikelijke benaming, indien het geneesmiddel slechts één werkzame stof bevat,

▼B

— de gegevens die voor een goed gebruik van het geneesmiddel onontbeerlijk zijn,

— een uitdrukkelijk en leesbaar verzoek om aandachtig de aanwijzingen op, naar gelang van het geval, de bijsluiter of de buitenverpakking te lezen.

▼M4

2. De lidstaten kunnen bepalen dat publieksreclame voor een geneesmiddel in afwijking van lid 1 slechts de naam en, wanneer deze bestaat, de internationale generieke benaming van het geneesmiddel behoeft te behelzen, indien de reclame uitsluitend ten doel heeft deze naam of het handelsmerk in herinnering te brengen.

▼B

Artikel 90

Publieksreclame voor een geneesmiddel mag geen enkel gegeven 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) dat suggereert dat de werking van het geneesmiddel 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) dat suggereert dat de normale goede gezondheid van een persoon door gebruik van het geneesmiddel kan worden verbeterd;

d) dat suggereert dat de normale goede gezondheid van een persoon kan worden aangetast wanneer het geneesmiddel niet wordt gebruikt; dit verbod geldt niet voor de in artikel 88, lid 4, bedoelde inentingscampagnes;

e) dat uitsluitend of voornamelijk op kinderen is gericht;

f) waarbij wordt verwezen naar een aanbeveling door wetenschappers, beroepsbeoefenaren uit de gezondheidssector of personen die weliswaar geen wetenschappers of beroepsbeoefenaren uit de sector gezondheidszorg zijn, maar toch door hun reputatie het gebruik van geneesmiddelen zouden kunnen stimuleren;

g) dat het geneesmiddel gelijkstelt met een voedingsmiddel, een cosmetisch product of andere consumptiegoederen;

h) dat suggereert dat de veiligheid of de werkzaamheid van het geneesmiddel te danken is aan het feit dat het om een natuurlijke stof gaat;

i) dat door een beschrijving of een gedetailleerde uitbeelding van de anamnese tot een verkeerde autodiagnose kan leiden;

j) waarin ten onrechte op afschrikwekkende of bedrieglijke wijze wordt verwezen naar genezenverklaringen;

k) waarin ten onrechte op afschrikwekkende of bedrieglijke 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.

▼M4

———————

▼B

Artikel 91

1. Reclame voor een geneesmiddel die gericht is op personen die gerechtigd zijn om het voor te schrijven of af te leveren, moet de volgende gegevens inhouden:

▼B

— de essentiële gegevens die verenigbaar zijn met de samenvatting van de kenmerken van het product,

— de indeling van het geneesmiddel met betrekking tot de aflevering.

De lidstaten kunnen tevens eisen dat deze reclame de verkoopprijs of het indicatieve tarief van de verschillende aanbiedingen en de voorwaarden voor terugbetaling door instellingen voor sociale zekerheid inhoudt.

▼M4

2. De lidstaten kunnen bepalen dat reclame voor een geneesmiddel die gericht is op personen die bevoegd zijn om dergelijke producten voor te schrijven 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 behelzen, indien de reclame uitsluitend ten doel heeft deze naam of het handelsmerk in herinnering te brengen.

▼B

Artikel 92

1. In alle documentatie betreffende een geneesmiddel die in het kader van de bevordering van de verkoop van dat geneesmiddel wordt verstrekt aan personen die gerechtigd zijn om het voor te schrijven of af te leveren, moeten ten minste de in artikel 91, lid 1, bedoelde gegevens zijn opgenomen en moet tevens worden vermeld op welke datum de documentatie is opgesteld of voor het laatst werd herzien.

2. Alle gegevens die in de in lid 1 bedoelde documentatie zijn opgenomen, moeten exact, actueel, verifieerbaar en voldoende volledig zijn om de ontvanger in staat te stellen zich een eigen oordeel over de therapeutische waarde van het 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 documentatie worden gebruikt, moeten getrouw worden weergegeven met de juiste bronvermelding.

Artikel 93

1. Artsenbezoekers moeten door de firma 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.

2. Bij elk bezoek dienen artsenbezoekers voor elk geneesmiddel dat zij aanbieden, de samenvatting van de kenmerken van het product, aangevuld, indien dit in de betrokken lidstaat wettelijk is toegestaan, met de in artikel 91, lid 1, bedoelde gegevens over de prijs en de voorwaarden voor terugbetaling, aan de bezochte persoon ter hand te stellen of tot diens beschikking te houden.

3. Artsenbezoekers zijn verplicht aan de in artikel 98, 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 94

1. In het kader van de bevordering van de verkoop van geneesmiddelen aan personen die gerechtigd 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.

▼B

2. De gastvrijheid die in het kader van manifestaties voor verkoopbevordering wordt geboden, moet steeds binnen redelijke perken blijven en ondergeschikt zijn aan het hoofddoel van de bijeenkomst; zij mag zich niet uitstrekken tot anderen dan de beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector.

▼M4

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 anderen dan de beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector.

▼B

4. De leden 1, 2 en 3 doen geen afbreuk aan de bestaande maatregelen of handelspraktijken in de lidstaten inzake prijzen, marges en kortingen.

▼M4

Artikel 95

De bepalingen van artikel 94, 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 dient zich steeds strikt te beperken tot het wetenschappelijke hoofddoel van de bijeenkomst; zij mag zich niet uitstrekken tot anderen dan de beroepsbeoefenaren in de gezondheidssector.

▼B

Artikel 96

1. Gratis monsters mogen aan personen die gerechtigd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven, alleen bij uitzondering en onder de volgende voorwaarden worden verstrekt:

a) het aantal monsters voor elk geneesmiddel per jaar en per persoon die mag voorschrijven dient beperkt te zijn;

b) aan elke levering van monsters moet een schriftelijk, gedateerd en ondertekend verzoek van de persoon die mag voorschrijven, vooraf zijn gegaan;

c) degene die de monsters levert moet hiervoor een passend controlesysteem hebben en is terzake verantwoording schuldig;

▼M4

d) elk monster mag niet groter zijn dan de kleinste verpakking die in de handel is;

▼B

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 kenmerken van het product zijn gevoegd;

g) van geneesmiddelen die psychotrope stoffen of verdovende middelen in de zin van de internationale verdragen, zoals die van de Verenigde Naties van 1961 en 1971 bevatten, mag geen enkel monster worden afgeleverd.

2. De lidstaten kunnen de verspreiding van monsters van bepaalde geneesmiddelen verder beperken.

Artikel 97

1. De lidstaten zorgen voor passende en doeltreffende middelen om toezicht uit te oefenen op reclame voor geneesmiddelen. Deze middelen,

▼B

die gebaseerd kunnen zijn op een stelsel van voorafgaande controle, dienen in elk geval bepalingen te behelzen op grond waarvan personen of organisaties die volgens de nationale wetgeving bij het verbieden van met deze titel strijdige reclame een rechtmatig belang hebben, tegen dergelijke reclame in rechte kunnen optreden of deze reclame kunnen voorleggen aan een administratief orgaan dat bevoegd is zelf uitspraak te doen over een klacht dan wel een passende gerechtelijke procedure in te leiden.

2. In het kader van de in lid 1 bedoelde bepalingen verlenen de lidstaten aan rechterlijke of administratieve instanties bevoegdheden om, ingeval zij deze maatregelen, rekening houdend met alle belangen die op het spel staan en met name het algemeen belang, nodig achten:

— te bevelen dat de misleidende reclame wordt gestaakt dan wel een gerechtelijke procedure in te leiden ter verkrijging van dat bevel, of

— indien de misleidende reclame nog niet onder het publiek is gebracht, doch zulks op het punt staat te gebeuren, de publicatie te verbieden of een gerechtelijke procedure in te leiden ter verkrijging van dat verbod,

ook zonder bewijs van daadwerkelijk geleden verlies of schade dan wel van opzet of onachtzaamheid 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 dient te bepalen welke van de in de eerste alinea genoemde twee mogelijkheden wordt gekozen.

4. De lidstaten kunnen aan rechterlijke of administratieve instanties bevoegdheden verlenen om, ter ondervanging van het voortdurende effect van misleidende reclame, waarvan de staking bij een definitieve beslissing is bevolen:

— de volledige of gedeeltelijke bekendmaking van die beslissing te gelasten in een door hen passend geachte vorm,

— bovendien de publicatie van een rechtzetting te gelasten.

5. De leden 1 tot en met 4 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.

Artikel 98

1. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen richt binnen zijn onderneming een wetenschappelijke dienst op die wordt belast met de voorlichting betreffende de geneesmiddelen die hij in de handel brengt.

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

— houdt een exemplaar van elke reclameboodschap die van de onderneming is uitgegaan met vermelding van de ontvangers, de wijze van verspreiding en de datum van eerste verspreiding, ter beschikking van de autoriteiten of lichamen die met het toezicht op reclame voor geneesmiddelen zijn belast, of zendt hun dit toe,

— vergewist zich ervan dat de reclame die zijn onderneming voor geneesmiddelen maakt, in overeenstemming is met de voorschriften van deze titel,

— controleert of de artsenbezoekers die voor zijn onderneming werken, over een adequate opleiding beschikken en de hun krachtens artikel 93, leden 2 en 3, opgelegde verplichtingen nakomen,

▼B

— verleent de autoriteiten of lichamen die met het toezicht op reclame voor geneesmiddelen zijn belast, de informatie en bijstand die zij nodig hebben om hun bevoegdheden uit te oefenen,

— ziet erop toe dat de besluiten die worden genomen door de autoriteiten of lichamen die met het toezicht op reclame voor geneesmiddelen zijn belast, onmiddellijk en volledig in acht worden genomen.

▼M4

3. De lidstaten stellen geen verbod in op copromotieactiviteiten voor een geneesmiddel door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en een of meer door hem aangewezen ondernemingen.

▼B

Artikel 99

De lidstaten treffen passende maatregelen om de toepassing van de bepalingen van deze titel te waarborgen, en stellen met name de sancties vast die in geval van inbreuk op de ter uitvoering van deze titel aangenomen bepalingen moeten worden toegepast.

▼M4

Artikel 100

Reclame voor de in artikel 14, lid 1, bedoelde homeopathische geneesmiddelen is onderworpen aan de bepalingen van deze titel, met uitzondering van artikel 87, lid 1.

In reclame voor deze geneesmiddelen mogen echter alleen de in artikel 69, lid 1, genoemde gegevens worden gebruikt.

▼B

TITEL IX

GENEESMIDDELENBEWAKING

Artikel 101

De lidstaten nemen alle nodige maatregelen om artsen en andere beroepsbeoefenaren in de sector gezondheidszorg ertoe aan te zetten vermoedelijke bijwerkingen bij de bevoegde autoriteit te melden.

▼M4

De lidstaten kunnen aan artsen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg specifieke eisen stellen ten aanzien van de melding van vermoedelijke ernstige of onverwachte bijwerkingen.

Artikel 102

Teneinde te waarborgen dat inzake geneesmiddelen waarvoor in de Gemeenschap een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, de geëigende geharmoniseerde administratieve besluiten worden genomen, rekening houdend met de verkregen gegevens over bijwerkingen van geneesmiddelen bij normaal gebruik, voeren de lidstaten een systeem voor geneesmiddelenbewaking in. Dit systeem zal worden gebruikt voor de verzameling van voor het toezicht op geneesmiddelen nuttige gegevens, met name over bijwerkingen van geneesmiddelen bij de mens en voor de wetenschappelijke beoordeling van deze gegevens.

De lidstaten zorgen ervoor dat de relevante, met dit systeem verzamelde gegevens aan de overige lidstaten en aan het Bureau worden gezonden. Deze gegevens worden vastgelegd in de in artikel 57, lid 1, tweede alinea, onder b), van Verordening (EG) nr. 726/2004 bedoelde databank

▼M4

en kunnen permanent door alle lidstaten en onverwijld door het publiek worden geraadpleegd.

Dit systeem dient ook rekening te houden met alle beschikbare informatie over verkeerd gebruik en misbruik van geneesmiddelen die gevolgen kan hebben voor de beoordeling van hun voordelen en risico's.

Artikel 102 bis

Om de onafhankelijkheid van de bevoegde autoriteiten te waarborgen moet het beheer van de fondsen bestemd voor de activiteiten die verband houden met geneesmiddelenbewaking, het functioneren van communicatienetwerken en markttoezicht voortdurend onder hun controle staan.

▼B

Artikel 103

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen wordt voortdurend en zonder onderbreking bijgestaan door een terzake gekwalificeerde, voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon.

▼M4

Deze laatste heeft zijn woonplaats in de Gemeenschap en heeft tot taak:

▼B

a) de totstandbrenging en het beheer van een systeem dat waarborgt dat gegevens over alle vermoedelijke bijwerkingen die aan het personeel van de onderneming, waaronder het verkooppersoneel en de artsenbezoekers, worden gemeld, zodanig worden verzameld en geordend dat zij op ten minste één plaats in de Gemeenschap toegankelijk zijn;

b) de voorbereiding van de in artikel 104 genoemde verslagen voor de bevoegde autoriteiten in de vorm die door deze autoriteiten wordt voorgeschreven, overeenkomstig de in artikel 106, lid 1, bedoelde richtsnoeren;

c) de taak ervoor te zorgen dat aan elk verzoek van de bevoegde autoriteiten om verstrekking van voor de beoordeling van de aan een geneesmiddel verbonden voordelen en risico's benodigde aanvullende gegevens, snel en volledig wordt voldaan, met inbegrip van gegevens over het afzetvolume van of het aantal recepten voor het betrokken geneesmiddel;

d) de verstrekking aan de bevoegde instanties van alle andere informatie die relevant is voor de beoordeling van de baten en risico's van een geneesmiddel, met inbegrip van relevante informatie over veiligheidsonderzoek na toelating.

▼M4

Artikel 104

1. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is verplicht alle vermoedelijke bijwerkingen die zich in de Gemeenschap of in een derde land voordoen, uitvoerig te registreren.

Behalve in uitzonderlijke omstandigheden worden deze bijwerkingen elektronisch meegedeeld in de vorm van een verslag overeenkomstig de in artikel 106, lid 1, bedoelde richtsnoeren.

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is verplicht alle vermoedelijke ernstige bijwerkingen waarvan hij door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg in kennis wordt gesteld, te registreren en deze onmiddellijk en uiterlijk binnen vijftien dagen na ontvangst van de informatie te melden aan de bevoegde autoriteit van de lidstaat op het grondgebied waarvan het voorval zich heeft voorgedaan.

▼M4

3. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is verplicht alle andere vermoedelijke ernstige bijwerkingen die overeenkomstig de in artikel 106, lid 1, bedoelde richtsnoeren aan de rapportagecriteria voldoen en waarvan redelijkerwijs kan worden verwacht dat hij daarvan op de hoogte is, te registreren en deze onmiddellijk en uiterlijk binnen vijftien dagen na ontvangst van de informatie te melden aan de bevoegde autoriteit van de lidstaat op het grondgebied waarvan het voorval zich heeft voorgedaan.

4. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen draagt ervoor zorg dat alle vermoedelijke ernstige onverwachte bijwerkingen en elke vermoedelijke overdracht via een geneesmiddel van infecties veroorzakende agentia op het grondgebied van een derde land onmiddellijk en in elk geval binnen vijftien dagen na ontvangst van de informatie, worden gemeld overeenkomstig de richtsnoeren, bedoeld in artikel 106, lid 1, zodat het Bureau en de bevoegde instanties van de lidstaten waarvoor het geneesmiddel een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, over de informatie beschikken.

5. In afwijking van de leden 2, 3 en 4 zorgt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, wanneer het gaat om geneesmiddelen die worden geacht binnen de werkingssfeer van Richtlijn 87/22/EEG te vallen of waarvoor de procedures van de artikelen 28 en 29 van deze richtlijn zijn gevolgd, of om geneesmiddelen waarvoor de procedures van de artikelen 32, 33 en 34 van deze richtlijn zijn gevolgd, er bovendien voor dat elk vermoeden van ernstige bijwerkingen in de Gemeenschap op zodanige wijze worden gemeld dat de informatie toegankelijk is voor de referentielidstaat of een bevoegde autoriteit die als referentielidstaat optreedt. De referentielidstaat is verantwoordelijk voor de analyse van en de controle op dergelijke bijwerkingen.

6. Tenzij als voorwaarde voor de verlening van de vergunning voor het in de handel brengen of nadien in de in artikel 106, lid 1, bedoelde richtsnoeren andere eisen zijn vastgesteld, worden meldingen van alle bijwerkingen in de vorm van een periodiek veiligheidsverslag bij de bevoegde autoriteiten ingediend, hetzij onmiddellijk op verzoek, hetzij op zijn minst elke zes maanden vanaf de toelating totdat het geneesmiddel in de handel wordt gebracht. Daarnaast dienen er ook periodiek geactualiseerde veiligheidsrapporten te worden overgelegd, hetzij onmiddellijk op verzoek, hetzij op zijn minst om de zes maanden tijdens de eerste twee jaar nadat het geneesmiddel voor het eerst in de handel is gebracht en eenmaal per jaar tijdens de daaropvolgende twee jaren. Daarna dienen deze rapporten om de drie jaar dan wel onmiddellijk op verzoek te worden overgelegd.

In het periodieke veiligheidsverslag wordt een wetenschappelijke afweging van voordelen en risico's van het geneesmiddel opgenomen.

▼M7

7. De Commissie kan lid 6 wijzigen in het licht van de ervaringen die zijn opgedaan met de werking ervan. Deze maatregel, die beoogt niet-essentiële onderdelen van deze richtlijn te wijzigen, wordt vastgesteld volgens de in artikel 121, lid 2 bis, bedoelde regelgevingsprocedure met toetsing.

▼M4

8. Na de verlening van een vergunning voor het in de handel brengen kan de houder van de vergunning volgens de procedure van Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Commissie [1] verzoeken de in lid 6 bedoelde perioden te wijzigen.

9. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen mag, met betrekking tot het geneesmiddel waarvoor de vergunning is afgegeven, geen informatie verstrekken aan het publiek over bezorgdheid in verband met de geneesmiddelenbewaking zonder de bevoegde autoriteit daarvan vooraf of gelijktijdig in kennis te stellen.

[1] PB L 159 van 27.6.2003, blz. 1.

▼M4

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zorgt er in ieder geval voor dat de informatie objectief wordt gepresenteerd en niet misleidend is.

De lidstaten nemen de nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat aan een houder van een vergunning voor het in de handel brengen die deze verplichtingen niet nakomt doeltreffende, evenredige en afschrikkende sancties worden opgelegd.

Artikel 105

1. Het Bureau zet in samenwerking met de lidstaten en de Commissie een netwerk voor gegevensverwerking op om de uitwisseling van informatie in verband met geneesmiddelenbewaking ten aanzien van in de Gemeenschap in de handel gebrachte geneesmiddelen te vergemakkelijken, teneinde het mogelijk te maken dat de bevoegde autoriteiten tegelijkertijd over dezelfde informatie beschikken.

2. Via het in lid 1 bedoelde netwerk zorgen de lidstaten ervoor dat meldingen van vermoedelijke ernstige bijwerkingen op hun grondgebied, onmiddellijk en uiterlijk binnen vijftien dagen na de kennisgeving ter beschikking van het Bureau en de andere lidstaten worden gesteld.

3. De lidstaten zorgen ervoor dat meldingen van vermoedelijke ernstige bijwerkingen op hun grondgebied, onmiddellijk en uiterlijk binnen vijftien dagen na de kennisgeving ter beschikking van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen worden gesteld.

Artikel 106

1. Om de uitwisseling van gegevens over geneesmiddelenbewaking in de Gemeenschap te vergemakkelijken stelt de Commissie, in overleg met het Bureau, de lidstaten en de belanghebbenden, richtsnoeren op voor de verzameling, de verifiëring en de presentatie van de verslagen over bijwerkingen en voor technische voorschriften voor de elektronische uitwisseling van informatie over geneesmiddelenbewaking overeenkomstig een internationaal overeengekomen lay-out, en publiceert zij een verwijzing naar internationaal overeengekomen medische terminologie.

De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen gebruiken, overeenkomstig de richtsnoeren, de internationaal overeengekomen medische terminologie voor de verslagen over bijwerkingen.

Deze richtsnoeren worden gepubliceerd in deel 9 van de Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap, en bij de opstelling wordt rekening gehouden met internationale harmonisatiewerkzaamheden op het gebied van de geneesmiddelenbewaking.

2. Voor de interpretatie van de in artikel 1, punten 11) tot en met 16), gegeven definities en de in deze titel neergelegde beginselen, worden de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de bevoegde autoriteiten verwezen naar de in lid 1 bedoelde richtsnoeren.

Artikel 107

1. Indien een lidstaat op grond van de beoordeling van gegevens over geneesmiddelenbewaking van mening is dat een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig de in artikel 106, lid 1, bedoelde richtsnoeren dient te worden geschorst, ingetrokken of gewijzigd, stelt hij het Bureau, de andere lidstaten en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen hiervan onverwijld in kennis.

2. Indien een dringende maatregel noodzakelijk is ter bescherming van de volksgezondheid, kan de betrokken lidstaat de vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel schorsen, mits het

▼M4

Bureau, de Commissie en de andere lidstaten daarvan uiterlijk op de volgende werkdag in kennis worden gesteld.

Indien het Bureau een kennisgeving overeenkomstig lid 1, in samenhang met schorsingen en intrekking, of de eerste alinea van dit lid ontvangt, moet het Comité binnen een termijn die overeenstemt met de urgentie advies uitbrengen. In samenhang met wijzigingen kan de Commissie op verzoek van een lidstaat een advies opstellen.

De Commissie kan op grond van dit advies alle lidstaten waar het product in de handel wordt gebracht verzoeken onmiddellijk voorlopige maatregelen te treffen.

▼M7

Het besluit over de definitieve maatregelen betreffende het product wordt vastgesteld volgens de in artikel 121, lid 3, bedoelde beheersprocedure.

Artikel 108

Alle wijzigingen die ter aanpassing van de bepalingen van de artikelen 101 tot en met 107 aan de wetenschappelijke en technische vooruitgang noodzakelijk kunnen zijn, worden door de Commissie vastgesteld. Deze maatregelen, die beogen niet-essentiële onderdelen van deze richtlijn te wijzigen, worden vastgesteld volgens de in artikel 121, lid 2 bis, bedoelde regelgevingsprocedure met toetsing.

▼B

TITEL X

BIJZONDERE BEPALINGEN BETREFFENDE VAN MENSELIJK BLOED OF VAN MENSELIJK PLASMA BEREIDE GENEESMIDDELEN

▼M1

Artikel 109

Voor het inzamelen en testen van menselijk bloed en menselijk plasma is Richtlijn 2002/98/EG van het Europees Parlement en de Raad van 27 januari 2003 tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het inzamelen, testen, bewerken, opslaan en distribueren van bloed en bloedbestanddelen van menselijke oorsprong en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG van de Raad ([1]) van toepassing.

▼B

Artikel 110

De lidstaten nemen alle dienstige maatregelen om te bevorderen dat de Gemeenschap zelf in haar behoeften aan menselijk bloed en menselijk plasma voorziet. Daartoe stimuleren zij de vrijwillige en gratis afgifte van bloed en plasma en nemen alle nodige maatregelen voor de ontwikkeling van de productie en het gebruik van producten die zijn bereid uit menselijk bloed of menselijk plasma dat van vrijwillige en gratis afgiften afkomstig is. Zij delen de genomen maatregelen aan de Commissie mede.

([1]) PB L 33 van 8.2.2003, blz. 30.

▼B

TITEL XI

TOEZICHT EN SANCTIES

Artikel 111

▼M4

1. De bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat ziet erop toe, door middel van herhaalde en zo nodig onaangekondigde inspecties en eventueel door een officieel voor geneesmiddelencontroles erkend of een ad hoc aangewezen laboratorium voor het uitvoeren van proeven op monsters, dat de wettelijke voorschriften betreffende geneesmiddelen worden nageleefd.

De bevoegde autoriteit kan ook onaangekondigd inspecties verrichten bij de fabrikanten van werkzame stoffen die bij de vervaardiging van de geneesmiddelen als grondstof worden gebruikt of in de gebouwen van de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen, indien zij redenen denkt te hebben om aan te nemen dat de in artikel 47 bedoelde beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij de vervaardiging niet in acht worden genomen. Deze inspecties kunnen ook worden verricht op verzoek van een lidstaat, de Commissie of het Bureau .

Ter controle van de overeenstemming van de gegevens die voor het verkrijgen van een certificaat van overeenstemming met de monografieën van de Europese Farmacopee zijn ingediend, kan de instantie voor de normalisatie van nomenclaturen en kwaliteitsnormen in de zin van het Verdrag inzake de samenstelling van een Europese farmacopee ([1]) (het Europees Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit) de Commissie of het Bureau om een dergelijke inspectie verzoeken indien de desbetreffende grondstof in een monografie van de Europese Farmacopee voorkomt.

De bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat kan ook op uitdrukkelijk verzoek van een fabrikant van grondstoffen een inspectie bij hem uitvoeren.

Deze inspecties worden verricht door personeel van de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat, dat gemachtigd moet zijn om:

a) inspecties te verrichten in inrichtingen voor de vervaardiging van geneesmiddelen of werkzame stoffen die bij de vervaardiging van geneesmiddelen als grondstof worden gebruikt, en in inrichtingen voor de handel alsmede in laboratoria die door de houder van de vergunning voor de vervaardiging met de uitvoering van controles krachtens artikel 20 zijn belast;

b) monsters te nemen mede met het oog op een onafhankelijke analyse door een officieel voor geneesmiddelencontroles erkend of daartoe door een lidstaat aangewezen laboratorium;

c) alle documenten te onderzoeken die betrekking hebben op hetgeen wordt geïnspecteerd, onder voorbehoud van de op 21 mei 1975 in de lidstaten van kracht zijnde bepalingen die deze bevoegdheid met betrekking tot de omschrijving van het vervaardigingsprocédé beperken;

d) inspecties te verrichten in de gebouwen, registers en bescheiden van de houders van vergunningen 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 titel IX, en met name in de artikelen 103 en 104, beschreven activiteiten.

▼B

2. De lidstaten treffen alle dienstige maatregelen opdat de fabricageprocessen die bij de vervaardiging van immunologische geneesmiddelen

([1]) PB L 158 van 25.6.1994, blz. 19.

▼B

worden toegepast, deugdelijk worden gevalideerd en toelaten te waarborgen dat de partijen ononderbroken conform zijn.

▼M4

3. Het personeel van de bevoegde autoriteit brengt na iedere inspectie als bedoeld in lid 1, verslag uit over de naleving door de fabrikant van de beginselen en richtsnoeren inzake goede fabricagepraktijken als bedoeld in artikel 47, of, in voorkomend geval, van de in de artikelen 101 tot en met 108 gestelde eisen. De inhoud van deze verslagen wordt medegedeeld aan de fabrikant of aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen bij wie de inspectie is verricht.

4. Onverminderd eventuele overeenkomsten tussen de Gemeenschap en een derde land kan een lidstaat, de Commissie of het Bureau een in een derde land gevestigde fabrikant verzoeken zich aan een in lid 1 bedoelde inspectie te onderwerpen.

5. Binnen negentig dagen na een in lid 1 bedoelde inspectie ontvangt de fabrikant een certificaat van goede fabricagepraktijk indien de inspectie tot de conclusie leidt dat hij zich aan de beginselen en richtsnoeren inzake goede fabricagepraktijken als bedoeld in de communautaire wetgeving houdt.

Indien de inspectie in het kader van de procedure voor het verkrijgen van een certificaat van overeenstemming met de monografieën van de Europese Farmacopee wordt uitgevoerd, wordt een certificaat opgesteld.

6. De lidstaten laten de door hen afgegeven certificaten van goede fabricagepraktijk opnemen in een communautaire databank die namens de Gemeenschap door het Bureau wordt bijgehouden.

7. Indien een inspectie als bedoeld in lid 1 tot de conclusie leidt dat de fabrikant zich niet aan de beginselen en richtsnoeren inzake goede fabricagepraktijken als bedoeld in de communautaire wetgeving houdt, wordt deze informatie opgenomen in de in lid 6 bedoelde communautaire databank.

▼B

Artikel 112

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 op het geneesmiddel en/of op de bestanddelen en op de tussenproducten tijdens de vervaardiging, zijn verricht volgens de methoden die voor de vergunning voor het in de handel brengen, bedoeld in artikel 8, lid 3, onder h), zijn aanvaard.

Artikel 113

Voor de toepassing van artikel 112 kunnen de lidstaten van de fabrikanten van immunologische geneesmiddelen en uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen eisen dat zij aan de bevoegde autoriteiten afschriften voorleggen van alle door de bevoegde persoon ondertekende controleverslagen, in overeenstemming met artikel 51.

Artikel 114

1. Wanneer hij zulks in het belang van de volksgezondheid nodig oordeelt, kan een lidstaat van een houder van een vergunning voor het in de handel brengen van:

— levende vaccins,

— immunologische geneesmiddelen die bij de eerste vaccinatie van jonge kinderen of van andere risicogroepen worden gebruikt,

▼B

— immunologische geneesmiddelen die bij immuniseringsprogramma's in het kader van de volksgezondheid worden gebruikt, of

— nieuwe immunologische geneesmiddelen of geneesmiddelen die met behulp van nieuwe of gewijzigde technieken worden vervaardigd of die voor een bepaalde fabrikant nieuw zijn, zulks gedurende een in de regel in de vergunning voor het in de handel brengen vastgelegde overgangsperiode,

verlangen dat zij voor controle monsters van elke partij van het product in onverpakte vorm en/of van het geneesmiddel ►M4 aan een officieel laboratorium voor geneesmiddelencontrole of aan een daartoe door een lidstaat aangewezen laboratorium ◄ verschaffen, vóór het in het verkeer brengen ervan, tenzij in geval van een in een andere lidstaat vervaardigde partij de bevoegde autoriteit van die lidstaat de betrokken partij reeds heeft onderzocht en heeft verklaard dat deze in overeenstemming is met de goedgekeurde specificaties. De lidstaten zorgen ervoor dat het desbetreffende onderzoek binnen zestig dagen na de ontvangst van de monsters is voltooid.

2. Indien in het belang van de volksgezondheid de wettelijke bepalingen van een lidstaat hierin voorzien, kunnen de bevoegde autoriteiten van de houder van een vergunning voor het in de handel brengen van uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen eisen dat zij van elke partij van de onverpakte hoeveelheid en/of van het geneesmiddel monsters voorleggen voor onderzoek ►M4 aan een officieel laboratorium voor geneesmiddelencontrole of aan een daartoe door een lidstaat aangewezen laboratorium ◄ alvorens in het verkeer te worden gebracht, tenzij de bevoegde autoriteiten van een andere lidstaat de desbetreffende partij reeds hebben onderzocht en verklaard dat zij in overeenstemming is met de goedgekeurde specificaties. De lidstaten zorgen ervoor dat dit onderzoek binnen zestig dagen na de ontvangst van de monsters is voltooid.

Artikel 115

De lidstaten zorgen ervoor dat de fabricage- en zuiveringsprocessen die worden toegepast bij de vervaardiging van uit menselijk bloed of menselijk plasma 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, voorzover dit op grond van de stand van de techniek mogelijk is. De fabrikant dient daartoe de bevoegde autoriteiten mee te delen welke methode hij hanteert ter beperking of uitschakeling van ziekteverwekkende virussen die door uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen kunnen worden overgebracht. De bevoegde autoriteiten kunnen monsters van de onverpakte hoeveelheid en/of van het geneesmiddel aan een onderzoek onderwerpen door een laboratorium van de Staat of door een daartoe aangewezen laboratorium tijdens het onderzoek van de aanvraag overeenkomstig artikel 19 of nadat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend.

▼M4

Artikel 116

De bevoegde autoriteiten schorsen de vergunning voor het in de handel brengen of trekken deze in of wijzigen deze wanneer wordt geoordeeld dat het geneesmiddel bij normaal gebruik schadelijk is, dat de therapeutische werking ontbreekt of dat de verhouding voordelen/risico's onder de normale gebruiksvoorwaarden niet gunstig is, dan wel dat het geneesmiddel niet de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit die is opgegeven. De therapeutische werking ontbreekt wanneer wordt geoordeeld dat het geneesmiddel geen therapeutische resultaten mogelijk maakt.

▼M4

De vergunning wordt eveneens geschorst, ingetrokken of gewijzigd, wanneer blijkt dat de krachtens de artikelen 8, 10, 10 bis, 10 ter en 11 in het dossier voorkomende gegevens onjuist zijn, of niet zijn gewijzigd in overeenstemming met artikel 23 of wanneer de in artikel 112 bedoelde controles niet hebben plaatsgevonden.

▼B

Artikel 117

▼M4

1. Onverminderd de maatregelen bedoeld in artikel 116, treffen de lidstaten de nodige maatregelen om te bewerkstelligen dat de levering van het geneesmiddel verboden wordt en het geneesmiddel uit de handel wordt genomen wanneer wordt geoordeeld dat:

a) het geneesmiddel bij normaal gebruik schadelijk is, of

b) de therapeutische werking van het geneesmiddel ontbreekt, of

c) de verhouding voordelen/risico's onder de toegelaten gebruiksvoorwaarden niet gunstig is, of

d) het geneesmiddel niet de opgegeven kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit, of

e) de controles op het geneesmiddel en/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.

▼B

2. De bevoegde autoriteiten kan het afleveringsverbod en de verplichting tot het uit de markt nemen beperken tot de charges die betwist worden.

Artikel 118

1. De bevoegde autoriteit schorst de vergunning voor de vervaardiging voor een categorie preparaten of voor alle preparaten of trekt deze in wanneer niet meer wordt voldaan aan één van de in artikel 41 gestelde eisen.

2. Behoudens de in artikel 117 genoemde maatregelen kan de bevoegde autoriteit bij niet-naleving van de artikelen 42, 46, 51 en 112 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.

▼M4

Artikel 119

Deze titel is van toepassing op homeopathische geneesmiddelen.

▼B

TITEL XII

PERMANENT COMITÉ

▼M7

Artikel 120

De ter aanpassing van bijlage I aan de wetenschappelijke en technische vooruitgang noodzakelijke wijzigingen, worden door de Commissie vastgesteld. Deze maatregelen, die beogen niet-essentiële onderdelen

▼M7

van deze richtlijn te wijzigen, worden vastgesteld volgens de in artikel 121, lid 2 bis, bedoelde regelgevingsprocedure met toetsing.

▼M4

Artikel 121

1. De Commissie wordt voor de aanpassing aan de technische vooruitgang van de richtlijnen voor de opheffing van de technische handelsbelemmeringen in de sector geneesmiddelen bijgestaan door het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, hierna het „Permanente Comité" genoemd.

2. Wanneer naar dit lid wordt verwezen, zijn de artikelen 5 en 7 van Besluit 1999/468/EG van toepassing, met inachtneming van artikel 8 van dat besluit.

De in artikel 5, lid 6, van Besluit 1999/468/EG bedoelde termijn wordt vastgesteld op drie maanden.

▼M7

2 bis. Wanneer naar dit lid wordt verwezen, zijn artikel 5 bis, leden 1 tot en met 4, en artikel 7 van Besluit 1999/468/EG van toepassing, met inachtneming van artikel 8 van dat besluit.

▼M4

3. Wanneer naar dit lid wordt verwezen, zijn de artikelen 4 en 7 van Besluit 1999/468/EG van toepassing, met inachtneming van artikel 8 van dat besluit.

De in artikel 4, lid 3, van Besluit 1999/468/EG bedoelde termijn wordt vastgesteld op één maand.

▼M7

4. Het reglement van het permanent comité wordt openbaar gemaakt.

▼B

TITEL XIII

ALGEMENE BEPALINGEN

▼M4

Artikel 122

1. De lidstaten treffen alle dienstige maatregelen om te bewerkstelligen dat de betrokken bevoegde autoriteiten elkaar de nodige inlichtingen verstrekken om te waarborgen dat aan de eisen voor de verlening van de in artikelen 40 en 77 bedoelde vergunningen, de in artikel 111, lid 5, bedoelde certificaten of de vergunning voor het in de handel brengen wordt voldaan.

2. De lidstaten leggen, op een met redenen omkleed verzoek, onmiddellijk de in artikel 111, lid 3, bedoelde verslagen over aan de bevoegde autoriteiten van een andere lidstaat.

3. De conclusies die worden getrokken overeenkomstig artikel 111, lid 1, zijn in de hele Gemeenschap geldig.

Wanneer een lidstaat echter in uitzonderlijke omstandigheden om redenen van volksgezondheid de conclusies van de in artikel 111, lid 1, bedoelde inspectie niet kan aanvaarden, stelt hij de Commissie en het Bureau hiervan onverwijld in kennis. Het bureau stelt de betrokken lidstaten in kennis.

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 een nieuwe inspectie uit te voeren; deze inspecteur kan worden vergezeld door twee inspecteurs van lidstaten die niet bij het meningsverschil zijn betrokken.

▼B

Artikel 123

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, alsmede de redenen voor die besluiten onverwijld ter kennis van het Bureau te brengen.

2. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen is verplicht de betrokken lidstaten onverwijld in kennis te stellen van elke stap die door hem is ondernomen om het in de handel brengen van een geneesmiddel op te schorten of een product uit te handel te nemen onder opgave van de redenen van deze stap indien deze betrekking heeft op de werkzaamheid van het geneesmiddel of op de bescherming van de volksgezondheid. De lidstaten zien erop toe dat deze informatie ter kennis van het Bureau wordt gebracht.

3. De lidstaten vergewissen zich ervan dat de passende informatie over de stappen die worden ondernomen overeenkomstig de leden 1 en 2 en die een weerslag kunnen hebben op de bescherming van de volksgezondheid in derde landen, onverwijld ter kennis wordt gebracht van de Wereldgezondheidsorganisatie, met een aan het Bureau gerichte kopie.

4. De Commissie publiceert elk jaar een lijst van de in de Gemeenschap verboden geneesmiddelen.

Artikel 124

Teneinde de kwaliteit en onschadelijkheid van in de Gemeenschap vervaardigde en in de handel gebrachte homeopathische geneesmiddelen te waarborgen, verstrekken de lidstaten elkaar de nodige inlichtingen, in het bijzonder die bedoeld in de artikelen 122 en 123.

Artikel 125

Elk in deze richtlijn bedoeld besluit van de bevoegde autoriteiten van de lidstaten moet nauwgezet met redenen worden omkleed.

Van het besluit wordt de betrokkene kennis gegeven met opgave van de volgens de geldende wetgeving openstaande middelen van beroep en van de termijn waarbinnen beroep kan worden aangetekend.

▼M4

Besluiten om een vergunning voor het in de handel brengen te verlenen of in te trekken worden toegankelijk gemaakt voor het publiek.

▼B

Artikel 126

De vergunning voor het in de handel brengen kan alleen worden geweigerd, geschorst of ingetrokken om de in deze richtlijn vermelde redenen.

Beslissingen 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 de artikelen 117 en 118 genoemde gronden.

▼M4

Artikel 126 bis

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 deze richtlijn een vergunning is verleend, kan een lidstaat om gegronde redenen in verband met de volksgezondheid een vergunning voor het in de handel brengen van het betrokken geneesmiddel verlenen.

2. Wanneer een lidstaat van deze mogelijkheid gebruik maakt, neemt hij de nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat de voorschriften van deze richtlijn worden nageleefd, meer bepaald die van de titels V, VI, VIII, IX en XI.

3. Alvorens een dergelijke vergunning te verlenen neemt de lidstaat de volgende maatregelen:

a) hij brengt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaat waar het geneesmiddel is toegestaan op de hoogte van het voorstel om een vergunning uit hoofde van dit artikel te verlenen voor het betrokken product; en

b) hij verzoekt de bevoegde autoriteit in die lidstaat om een kopie van het beoordelingsrapport als bedoeld in artikel 21, lid 4, en van de geldende vergunning voor het in de handel brengen van bovengenoemd geneesmiddel.

4. De Commissie legt een voor het publiek toegankelijk register aan van de overeenkomstig lid 1 vergunde geneesmiddelen. De lidstaten stellen de Commissie ervan in kennis of voor een geneesmiddel op grond van lid 1 een vergunning is verleend dan wel of die vergunning is ingetrokken, met opgave van de naam of de firmanaam en het permanente adres van de houder van de vergunningen. De Commissie wijzigt het register van de geneesmiddelen dienovereenkomstig en maakt dit register op haar website beschikbaar.

5. Uiterlijk op 30 april 2008 brengt de Commissie bij het Europees Parlement en de Raad verslag uit over de toepassing van deze bepaling met het oog op het voorstellen van eventuele wijzigingen.

Artikel 126 ter

Teneinde onafhankelijkheid en transparantie te waarborgen zorgen de lidstaten ervoor dat de werknemers van de bevoegde vergunningverstrekkende instantie, rapporteurs en deskundigen die het verstrekken van vergunningen voor geneesmiddelen en het toezicht daarop tot taak hebben geen financiële of andere belangen in de farmaceutische industrie hebben waardoor hun onpartijdigheid in het gedrang kan komen. Deze personen verstrekken jaarlijks een verklaring omtrent hun financiële belangen.

Bovendien zien de lidstaten erop toe dat de bevoegde instantie haar interne reglement en dat van haar comités voor het publiek toegankelijk maakt alsook de agenda's en notulen van haar vergaderingen, samen met genomen besluiten, bijzonderheden over de stemmingen en motiveringen, inclusief minderheidsstandpunten.

▼B

Artikel 127

1. Op verzoek van de fabrikant, van de exporteur, of van de autoriteiten van een derde land van invoer, certificeren de lidstaten dat een fabrikant van geneesmiddelen in het bezit is van de vergunning voor de vervaardiging. Voor het afgeven van dergelijke certificaten is vereist dat de lidstaten:

a) rekening houden met de geldende administratieve voorschriften van de Wereldgezondheidsorganisatie;

▼B

b) wat de voor uitvoer bestemde en op hun grondgebied reeds toegestane geneesmiddelen betreft, een overeenkomstig artikel 21 goedgekeurde samenvatting van de kenmerken van het product verstrekken.

2. Indien de fabrikant niet in het bezit is van een vergunning voor het in de handel brengen, legt hij voor het opstellen van het in lid 1 bedoelde certificaat aan de bevoegde autoriteiten een verklaring voor, waarin wordt uiteengezet waarom een dergelijke vergunning niet beschikbaar is.

▼M4

Artikel 127 bis

Indien voor een geneesmiddel een vergunning wordt verleend overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004, en het wetenschappelijk comité in zijn advies verwijst naar aanbevolen voorwaarden of beperkingen met betrekking tot het veilig en werkzaam gebruik van het geneesmiddel overeenkomstig artikel 9, lid 4, onder c), van die verordening, wordt volgens de procedure van de artikelen 33 en 34 van deze richtlijn een tot de lidstaten gericht besluit over de uitvoering van die voorwaarden en beperkingen vastgesteld.

Artikel 127 ter

De lidstaten zien erop toe dat er adequate inzamelingssystemen voorhanden zijn voor geneesmiddelen die niet zijn gebruikt of waarvan de houdbaarheidsdatum is verstreken.

▼B

TITEL XIV

SLOTBEPALINGEN

Artikel 128

De Richtlijnen 65/65/EEG, 75/318/EEG, 75/319/EEG, 89/342/EEG, 89/343/EEG, 89/381/EEG, 92/25/EEG, 92/26/EEG, 92/27/EEG, 92/28/EEG en 92/73/EEG, zoals gewijzigd bij de in bijlage II, deel A, vermelde richtlijnen, worden ingetrokken, onverminderd de verplichtingen van de lidstaten wat de in bijlage II, deel B, opgenomen termijn voor de omzetting van de richtlijnen in nationaal recht betreft.

Verwijzingen naar de ingetrokken richtlijnen gelden als verwijzingen naar de onderhavige richtlijn en worden gelezen volgens de in bijlage III opgenomen concordantietabel.

Artikel 129

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

Artikel 130

Deze richtlijn is gericht tot de lidstaten.

▼M2

BIJLAGE I

ANALYTISCHE, FARMACOLOGISCH-TOXICOLOGISCHE EN KLINISCHE NORMEN EN PROTOCOLLEN VOOR DE CONTROLE VAN GENEESMIDDELEN

INHOUDSOPGAVE

Inleiding en algemene beginselen . . . .

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 stoffen . . . .
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.	Farmaceutische ontwikkeling . . . .
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 . . . .

▼M2

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. Geneesmiddelen voor gentherapie (met menselijke en xenogene cellen) . . . .

1.1. Diversiteit van geneesmiddelen voor gentherapie . . . .

1.2. Specifieke eisen ten aanzien van module 3 . . . .

2. Geneesmiddelen voor somatische celtherapie (met menselijke en xenogene cellen) . . . .

▼M2

3.	Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor gentherapie en somatische celtherapie (met menselijke en xenogene cellen) ten aanzien van de modules 4 en 5	
3.1.	Module 4	
3.2.	Module 5	
3.2.1.	Humane farmacologische onderzoeken en onderzoeken naar werkzaamheid	
3.2.2.	Veiligheid	
4.	Specifieke verklaring over geneesmiddelen voor xenotransplantatie	

▼M2

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 bescheiden 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. Ook is de indeling 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 farmacologisch-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]). Bui-

([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.

▼M2

ten 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 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 ([1]) en in Richtlijn 88/320/EEG van de Raad inzake de inspectie en de verificatie van de goede laboratoriumpraktijken (GLP) ([2]).

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 de verordeningen (EG) nr. 1084/2003 ([3]) en (EG) nr. 1085/2003 ([4]) 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 modules 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.

([1]) PB L 15 van 17.1.1987, blz. 29.
([2]) PB L 145 van 11.6.1988, blz. 35.
([3]) Zie bladzijde 1 van dit Publicatieblad.
([4]) Zie bladzijde 24 van dit Publicatieblad.

▼M2

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 van 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.

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 beschei-

▼M2

den 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 [1].

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 tenuitvoerlegging 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, voorzover 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

[1] PB L 106 van 17.4.2001, blz. 1.

▼M2

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.

Cruciale punten worden 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 is opgenomen.

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.

▼M2

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. Een synopsis van de afzonderlijke onderzoeken is 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);

▼M2

— beschrijving van het fabricageprocédé 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;

— gegevens over de houdbaarheid;

— *eindproduct:*

beschrijving en samenstelling van het geneesmiddel;

farmaceutische ontwikkeling:

— 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 fabricagepartij;

— beschrijving van het fabricageprocédé en van de procesbewaking;

— controle van cruciale stappen en tussenproducten;

— procesvalidatie en/of -evaluatie;

controle van de hulpstoffen:

— specificaties;

▼M2

— 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 conclusie over de houdbaarheid;

— houdbaarheidsprotocol na goedkeuring en houdbaarheidsverbintenis;

— gegevens over de houdbaarheid;

— *aanhangsels:*

— faciliteiten en uitrusting (uitsluitend voor biologische geneesmiddelen);

— veiligheidsbeoordeling voor vreemd materiaal;

— hulpstoffen;

— *aanvullende informatie Europese Gemeenschap:*

— procesvalidatieschema voor het geneesmiddel;

— medische instrumenten;

— geschiktheidscertificaat of -certificaten;

— geneesmiddelen die materialen van dierlijke en/of menselijke oorsprong bevatten of in het fabricageprocédé 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 her-

▼M2

haald. 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. Deze 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 fabricageprocédé 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 fabricageprocédé,

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

▼M2

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 van toepassing en indien noodzakelijk, wordt een CE-markering verstrekt die uit hoofde van communautaire wetgeving inzake medische hulpmiddelen vereist is.

Aan de volgende elementen wordt bijzondere aandacht besteed:

3.2.1. *Werkzame stoffen*

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 microorganismen, 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 geproduceerd wordt door of geëxtraheerd wordt uit een biologische bron en waarvan de typering en de bepaling van de kwaliteit alleen kan plaatsvinden aan de hand van

▼M2

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 substanties 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 fabricageprocédé 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 loonfabrikanten, worden de naam, het adres en de verantwoordelijkheid vermeld, en tevens worden alle bij de fabricage en de controles betrokken voorgestelde productielocaties en faciliteiten vermeld.

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.

▼M2

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. Verpakking en sluitsysteem van de werkzame stof

De verpakking en het sluitsysteem of de sluitsystemen worden beschreven, waarbij hun specificaties worden vermeld.

3.2.1.7. Houdbaarheid van de werkzame stoffen

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. Beschrijving en samenstelling van het eindproduct

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.,

▼M2

— 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, onder 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; substanties zonder algemene internationale benaming en zonder exacte wetenschappelijke benaming worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van verkrijging, 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 ([1]) 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 ([2]).

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.

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 molecule. 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. Farmaceutische ontwikkeling

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.

([1]) PB L 11 van 14.1.1978, blz. 18.
([2]) PB L 237 van 10.9.1994, blz. 13.

▼M2

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, onder 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,

▼M2

— 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 de 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) Specifieke aandacht wordt 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.

▼M2

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 onderzoeken 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 ONDERZOEKEN

4.1. **Vorm en indeling**

De algemene structuur van module 4 is als volgt:

— inhoudsopgave;

— verslagen van onderzoeken:

— *farmacologie:*

— primaire farmacodynamiek;

— secundaire farmacodynamiek;

— veiligheidsfarmacologie;

▼M2

— farmacodynamische interacties;

— *farmacokinetiek:*

— analysemethoden en validatieverslagen;

— absorptie;

— distributie;

— metabolisme;

— excretie;

— farmacokinetische interacties (niet-klinisch);

— andere farmacokinetische onderzoeken;

— *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;

— overige onderzoeken;

— voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit:

— vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling;

— embryonale en foetale ontwikkeling;

— prenatale en postnatale ontwikkeling;

— onderzoeken waarbij de nakomelingen (jonge dieren) geneesmiddelen toegediend krijgen en/of nader worden beoordeeld;

— lokale tolerantie;

— *overige toxicologische onderzoeken:*

— 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

▼M2

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

▼M2

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 substanties kunnen een gezondheidsrisico inhouden omdat blootstelling aan een mutagen een mutatie van de genetische identiteit tot gevolg kan hebben, met de mogelijkheid van geërfde aandoeningen en het risico van somatische mutaties, inclusief die welke 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

▼M2

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 toedieningsvoorwaarden 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 beoor-

▼M2

deeld 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, onder 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

▼M2

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 het 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 auditcertificaat of de auditcertificaten. 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.

▼M2

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 het onderzoek en de variabiliteit hiertoe nopen.

g) Bovendien vermeldt de onderzoeker steeds de gedane waarnemingen ten aanzien van:

▼M2

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, onder 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),

— verdeling,

— metabolisme,

— uitscheiding.

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 extrin-

▼M2

sieke 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 in de aanvraag 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

▼M2

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 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, onder a), punt 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 wetenschappe-

▼M2

lijke 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, onder a), punt 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, onder a), punt 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

▼M2

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, onder a), punt 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, onder 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.

▼M2

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/risico-profiel 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 men-

▼M2

selijk bloed of menselijk plasma bevatten, van Richtlijn 93/42/EEG van de Raad [1];

— 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) I n h o u d

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;

2) de kwaliteit en de veiligheid van het plasma:

   i) de naleving van de monografieën van de Europese Farmacopee;

   ii) de controle van donaties en pools van bloed en plasma op infectieus materiaal, alsook 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 frac-

[1] PB L 313 van 13.12.2000, blz. 22.

▼M2

tioneert 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. Het 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 ([1]) van de Commissie 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 (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 ([2]) 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.

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:

([1]) PB L 55 van 13.3.1995, blz. 15.
([2]) PB L 214 van 24.8.1993, blz. 1.

▼M2

— 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.

▼M2

— 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 gecon-

▼M2

troleerd. 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 onder 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.

▼M2

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.

▼M2

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 toeleveranciers, 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

▼M2

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, onder a), punt 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.

▼M2

DEEL IV

GENEESMIDDELEN VOOR GEAVANCEERDE THERAPIE

Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie zijn gebaseerd op fabricageprocédés die gericht zijn op diverse door middel van genoverdracht geproduceerde biomoleculen en/of biologisch geavanceerde therapeutische gemodificeerde cellen als werkzame stoffen of delen van werkzame stoffen.

Aanvraagdossiers voor een vergunning voor het in de handel brengen van deze geneesmiddelen moeten voldoen aan de eisen van Deel I van deze bijlage ten aanzien van de vorm.

De modules 1 tot en met 5 zijn van toepassing. In verband met de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu wordt aandacht besteed aan de persistentie van de genetisch gemodificeerde organismen in de ontvanger en aan de mogelijke replicatie en/of modificatie van de genetisch gemodificeerde organismen wanneer deze in het milieu worden geïntroduceerd. De informatie over het milieurisico moet in de bijlage bij module 1 worden opgenomen.

1. GENEESMIDDELEN VOOR GENTHERAPIE (MET MENSELIJKE EN XENOGENE CELLEN)

In deze bijlage wordt onder „geneesmiddel voor gentherapie" verstaan een geneesmiddel dat is verkregen door een reeks fabricageprocédés die gericht is op de in vivo of ex vivo overdracht van een profylactisch, diagnostisch of therapeutisch gen (een stukje nucleïnezuur) naar menselijke of dierlijke cellen en de erop volgende expressie in vivo. Bij de genoverdracht vindt de expressie plaats met behulp van een toedieningssysteem, een zogeheten „vector", dat een virale of niet-virale oorsprong kan hebben. De vector kan ook in een menselijke of dierlijke cel worden opgenomen.

1.1. **Diversiteit van geneesmiddelen voor gentherapie**

a) Geneesmiddelen voor gentherapie die op allogene of xenogene cellen zijn gebaseerd

De vector is tevoren bereid en wordt bewaard totdat deze in de gastcellen wordt opgenomen.

De cellen zijn eerder verkregen en kunnen als een celbank (bankverzameling of bank ontstaan door verwerving van primaire cellen) met een beperkte levensvatbaarheid worden verwerkt.

De door de vector genetisch gemodificeerde cellen vormen een werkzame stof.

Aanvullende stappen kunnen worden uitgevoerd om het eindproduct te verkrijgen. Een dergelijk geneesmiddel is per definitie bestemd om aan een bepaald aantal patiënten te worden toegediend.

b) Geneesmiddelen voor gentherapie die autologe menselijke cellen gebruiken

De werkzame stof is een partij tevoren bereide vectoren die wordt bewaard totdat deze wordt overgedragen naar de autologe cellen.

Aanvullende stappen kunnen worden uitgevoerd om het eindproduct te verkrijgen.

Deze producten worden bereid uit cellen die afkomstig zijn van een individuele patiënt. De cellen worden dan genetisch gemodificeerd met gebruikmaking van een tevoren bereide vector die het juiste gen bevat en die de werkzame stof vormt. Het preparaat wordt opnieuw bij de patiënt ingebracht en is per definitie voor één patiënt bestemd. Het gehele fabricageprocédé, van het verzamelen van de cellen bij de patiënt tot het opnieuw inbrengen bij de patiënt, moet als één ingreep worden beschouwd.

c) Toediening van tevoren bereide vectoren waarin (profylactisch, diagnostisch of therapeutisch) genetisch materiaal is ingebracht

De werkzame stof is een partij tevoren bereide vectoren.

Aanvullende stappen kunnen worden uitgevoerd om het eindproduct te verkrijgen. Dit type geneesmiddel is bestemd om aan diverse patiënten te worden toegediend.

▼M2

De overdracht van genetisch materiaal kan plaatsvinden door rechtstreekse inbrenging van de tevoren bereide vector bij de ontvangers.

1.2. **Specifieke eisen ten aanzien van module 3**

Geneesmiddelen voor gentherapie omvatten:

— naakt nucleïnezuur;

— gecomplexeerd nucleïnezuur of niet-virale vectoren;

— virale vectoren;

— genetisch gemodificeerde cellen.

Evenals bij andere geneesmiddelen kunnen drie hoofdelementen van het fabricageprocédé worden onderscheiden:

— grondstoffen: materialen waarvan de werkzame stof wordt vervaardigd, zoals het betrokken gen, plasmiden die voor de expressie worden gebruikt, celbanken en virusvoorraden of niet-virale vector;

— werkzame stof: recombinante vector, virus, naakte of complexe plasmiden, virusproducerende cellen, in vitro genetisch gemodificeerde cellen;

— eindproduct: de werkzame stof geformuleerd in haar definitieve primaire verpakking voor het beoogde medische gebruik. Afhankelijk van het soort geneesmiddel voor gentherapie, kan door de wijze van toediening en de gebruiksvoorwaarden een ex vivo behandeling van de cellen van de patiënt noodzakelijk zijn (zie punt 1.1, onder b)).

Aan de volgende elementen wordt bijzondere aandacht besteed:

a) Er wordt informatie gegeven over de relevante kenmerken van het geneesmiddel voor gentherapie, inclusief de expressie ervan in de beoogde celpopulatie. Er wordt informatie gegeven over de bron, de bouw, de typering en de verificatie van de coderende gensequentie, inclusief de integriteit en de stabiliteit ervan. Behalve het therapeutische gen, wordt de volledige sequentie van andere genen, regulerende elementen en de vectorbackbone gegeven.

b) Er wordt informatie gegeven over de typering van de vector die voor de overdracht en expressie van het gen wordt gebruikt. Deze informatie omvat de fysisch-chemische typering en/of de biologisch/immunologische typering.

Voor geneesmiddelen die micro-organismen, zoals bacteriën of virussen, gebruiken om genoverdracht te bevorderen (biologische genoverdracht), worden gegevens verstrekt over de pathogenese van de ouderstam en over het tropisme ervan voor specifieke weefsels en soorten cellen alsook over de celcyclusafhankelijkheid van de interactie.

Voor geneesmiddelen die niet-biologische middelen gebruiken om genoverdracht te bevorderen, worden de fysisch-chemische eigenschappen vermeld van de bestanddelen afzonderlijk en in combinatie.

c) De beginselen voor celbanken of voor de vorming en typering van zaailoten zijn in voorkomend geval van toepassing op geneesmiddelen voor genoverdracht.

d) Van de cellen die als gastheer van de recombinante vector optreden, wordt de herkomst vermeld.

Van de menselijke bronnen worden eigenschappen zoals leeftijd, geslacht, resultaten van microbiologische en virale proeven, uitsluitingscriteria en land van oorsprong gedocumenteerd.

Voor cellen van dierlijke oorsprong wordt uitvoerige informatie gegeven over de volgende elementen:

— herkomst van de dieren;

— veehouderij en verzorging van de dieren;

— transgene dieren (ontwikkelingsmethoden, typering van de transgene cellen, aard van het ingebrachte gen);

▼M2

— maatregelen om infecties bij de bron- of donordieren te voorkomen en deze dieren daarop te controleren;

— controle op infectieus materiaal;

— faciliteiten;

— controle van de grondstoffen en van de basismaterialen.

De methode voor het verzamelen van cellen wordt beschreven, inclusief locatie, soort weefsel, werkwijze, vervoer, opslag en traceerbaarheid, evenals de bij het verzamelproces uitgevoerde controles.

e) De beoordeling van de virale veiligheid en de traceerbaarheid van de producten van de donor tot het eindproduct vormen een essentieel onderdeel van de te verstrekken documentatie. Zo moet worden uitgesloten dat replicatiecompetente virussen aanwezig zijn in voorraden van niet-replicatiecompetente virale vectoren.

2. GENEESMIDDELEN VOOR SOMATISCHE CELTHERAPIE (MET MENSELIJKE EN XENOGENE CELLEN)

In deze bijlage wordt onder „geneesmiddelen voor somatische celtherapie" verstaan het gebruik bij mensen van autologe (van de patiënt zelf afkomstige), allogene (van een andere mens afkomstige) of xenogene (van dieren afkomstige) somatische levende cellen, waarvan de biologische eigenschappen door de manipulatie ervan zijn gewijzigd om een therapeutische, diagnostische of preventieve werking te bereiken met metabolische, farmacologische en immunologische middelen. Onder deze manipulatie vallen de expansie of activering van autologe celpopulaties ex vivo (bv. adoptieve immuuntherapie) en het gebruik van allogene en xenogene cellen gekoppeld aan medische hulpmiddelen die ex vivo of in vivo worden gebruikt (bv. microcapsules, intrinsieke matrixdragers (*scaffolds*), al dan niet biologisch afbreekbaar).

Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor celtherapie ten aanzien van module 3

Geneesmiddelen voor somatische celtherapie omvatten:

— cellen die worden gemanipuleerd om hun immunologische, metabolische of andere functionele eigenschappen in kwalitatief of kwantitatief opzicht te modificeren;

— cellen die worden geordend, geselecteerd en gemanipuleerd en vervolgens een fabricageprocédé ondergaan om het eindproduct te verkrijgen;

— cellen die worden gemanipuleerd en met niet-cellulaire bestanddelen (bv. biologische of inerte matrices of medische hulpmiddelen) worden samengevoegd en de voornaamste beoogde werking in het eindproduct bewerkstelligen;

— derivaten van autologe cellen die onder specifieke kweekomstandigheden in vitro tot expressie worden gebracht;

— cellen die genetisch worden gemodificeerd of anderszins worden gemanipuleerd om homologe of niet-homologe functionele eigenschappen tot expressie te brengen die daarvoor niet tot expressie kwamen.

Het gehele fabricageprocédé, van het verzamelen van de cellen bij de patiënt (autologe situatie) tot het opnieuw inbrengen bij de patiënt, moet als één ingreep worden beschouwd.

Evenals bij andere geneesmiddelen worden drie elementen van het fabricageprocédé onderscheiden:

— grondstoffen: materialen waarvan de werkzame stof wordt vervaardigd, dat wil zeggen organen, weefsels, lichaamsvloeistoffen of cellen;

— werkzame stof: gemanipuleerde cellen, cellulaire lysaten, proliferende cellen en cellen die in combinatie met inerte matrices en medische hulpmiddelen worden gebruikt;

— eindproduct: de werkzame stof geformuleerd in haar definitieve primaire verpakking voor het beoogde medische gebruik.

a) Algemene informatie over de werkzame stoffen

▼M2

De werkzame stoffen van geneesmiddelen voor celtherapie bestaan uit cellen die als gevolg van een in vitro behandeling profylactische, diagnostische of therapeutische eigenschappen hebben die afwijken van de oorspronkelijke fysiologische en biologische eigenschappen.

In deze rubriek wordt de aard van de cellen en de kweek beschreven. De weefsels, organen of biologische vloeistoffen waaruit de cellen zijn afgeleid en de autologe, allogene of xenogene aard van de donatie en de geografische oorsprong ervan worden gedocumenteerd. De verzameling van de cellen, de monsterneming en de opslag voorafgaand aan de verdere verwerking worden uitvoerig beschreven. Bij allogene cellen wordt bijzondere aandacht besteed aan de eerste fase van het proces, die de selectie van de donors omvat. De aard van de uitgevoerde manipulatie en de fysiologische functie van de cellen die als werkzame stof worden gebruikt, worden vermeld.

b) Informatie over de grondstoffen van de werkzame stoffen

1. Menselijke somatische cellen

Geneesmiddelen voor celtherapie met menselijke somatische cellen bestaan uit een gedefinieerd aantal levensvatbare cellen (pool), die zijn afgeleid van een fabricageprocédé dat hetzij begint op het niveau van organen of weefsels die van een mens afkomstig zijn, hetzij begint op het niveau van een duidelijk gedefinieerd celbanksysteem waarbij de celpool op continue cellijnen is gebaseerd. In dit hoofdstuk wordt onder „werkzame stof" verstaan de kweekpool van menselijke cellen en wordt onder „eindproduct" verstaan de kweekpool van menselijke cellen zoals geformuleerd voor het beoogde medische gebruik.

De grondstoffen en elke stap van het fabricageprocédé worden uitvoerig gedocumenteerd, met inbegrip van de aspecten van de virale veiligheid.

1) Organen, weefsels, lichaamsvloeistoffen en cellen van menselijke oorsprong

Van de menselijke bronnen worden eigenschappen zoals leeftijd, geslacht, microbiologische status, uitsluitingscriteria en land van oorsprong gedocumenteerd.

De monsterneming wordt beschreven, inclusief locatie, soort monsterneming, werkwijze, pooling, vervoer en traceerbaarheid, evenals de bij de monsterneming uitgevoerde controles.

2) Celbanksystemen

De in deel I beschreven relevante eisen zijn van toepassing op de voorbereiding en de kwaliteitscontrole van celbanksystemen. Dit kan voornamelijk gelden voor allogene of xenogene cellen.

3) Hulpmaterialen of medische hulpmiddelen

Er wordt informatie verstrekt over het eventuele gebruik van basismaterialen (bv. cytokinen, groeifactoren, kweekmedia) of van mogelijke hulpproducten en medische hulpmiddelen, bijvoorbeeld hulpmiddelen voor het ordenen van cellen, biocompatibele polymeren, matrix, vezels, *beads* betreffende de biocompatibiliteit, de functionaliteit en het risico op infectieus materiaal.

2. Dierlijke (xenogene) somatische cellen

Over de volgende elementen wordt uitvoerige informatie gegeven:

— herkomst van de dieren;

— veehouderij en verzorging van de dieren;

— genetisch gemodificeerde dieren (ontwikkelingsmethoden, typering van de transgene cellen, aard van het ingebrachte of uitgeschakelde (*knock-out*) gen);

— maatregelen om infecties bij de bron- of donordieren te voorkomen en deze dieren daarop te controleren;

▼M2

— controle op infectieus materiaal, met inbegrip van verticaal overgedragen micro-organismen (tevens endogene retrovirussen);

— faciliteiten;

— celbanksystemen;

— controle van de grondstoffen en van de basismaterialen.

a) Informatie over het fabricageprocédé van de werkzame stoffen en van het eindproduct

De verschillende stappen van het fabricageprocédé, zoals de dissociatie van het orgaan of het weefsel, de selectie van de betrokken celpopulatie, in vitro celkweek en celtransformatie door middel van fysisch-chemische middelen of door middel van genoverdracht, worden gedocumenteerd.

b) Typering van de werkzame stoffen

Alle informatie die relevant is voor de typering van de betrokken celpopulatie wordt verstrekt, namelijk de identiteit (diersoort van oorsprong, cytogenetische bandering, morfologische analyse), de zuiverheid (vreemd microbieel materiaal en cellulaire contaminanten), de werkzaamheid (gedefinieerde biologische activiteit), en de geschiktheid (karyologische en tumorigeniciteitscontroles) voor het beoogde gebruik in de medische praktijk.

c) Farmaceutische ontwikkeling van het eindproduct

Behalve over de specifieke toedieningsmethode (intraveneus infuus, lokale injectie, transplantatiechirurgie), wordt ook informatie gegeven over de biocompatibiliteit en de duurzaamheid van mogelijk gebruikte medische hulpmiddelen (biocompatibele polymeren matrix, vezels, *beads*).

d) Traceerbaarheid

Er wordt een uitvoerig stroomschema verstrekt dat de traceerbaarheid van de producten waarborgt van de donor tot het eindproduct.

3. SPECIFIEKE EISEN VOOR GENEESMIDDELEN VOOR GENTHERAPIE EN SOMATISCHE CELTHERAPIE (MET MENSELIJKE EN XENOGENE CELLEN) TEN AANZIEN VAN MODULES 4 EN 5

3.1. **Module 4**

Erkend wordt dat de gewone eisen van module 4 voor niet-klinisch onderzoek van geneesmiddelen niet altijd geschikt zijn voor geneesmiddelen voor gentherapie en somatische celtherapie, doordat deze geneesmiddelen unieke en uiteenlopende structurele en biologische eigenschappen hebben, zoals een hoge mate van soortspecificiteit, persoonspecificiteit, immunologische belemmeringen en verschillen in pleiotrope effecten.

De beweegredenen voor de niet-klinische ontwikkeling en de criteria die zijn toegepast om relevante soorten en modellen te kiezen worden afdoende behandeld in module 2.

Het kan nodig zijn nieuwe diermodellen te identificeren of te ontwikkelen om bij te dragen aan de extrapolatie van specifieke bevindingen over functionele eindpunten en toxiciteit naar de in vivo activiteit van de producten bij de mens. Er wordt een wetenschappelijke rechtvaardiging gegeven voor het gebruik van deze diermodellen voor ziekten ter bevestiging van de veiligheid en van het bewijs van het concept van de werkzaamheid.

3.2. **Module 5**

De werkzaamheid van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie wordt aangetoond overeenkomstig de beschrijving van module 5. Voor sommige producten en voor sommige therapeutische indicaties kan het echter niet mogelijk zijn conventioneel klinisch onderzoek uit te voeren. Elke afwijking van de bestaande richtsnoeren wordt in module 2 gemotiveerd.

De klinische ontwikkeling van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie heeft door de complexe en labiele aard van de werkzame stoffen

▼M2

enkele bijzondere kenmerken. Aanvullende overwegingen zijn nodig vanwege aspecten die verband houden met de levensvatbaarheid, de proliferatie, de migratie en de differentiatie van de cellen (somatische celtherapie), vanwege de bijzondere klinische omstandigheden waarin de producten worden gebruikt of vanwege de bijzondere werkingswijze door genexpressie (somatische gentherapie).

De bijzondere risico's van dergelijke producten als gevolg van de potentiële besmetting met infectieus materiaal worden in de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie behandeld. Bijzondere nadruk wordt gelegd op de beginfasen van de ontwikkeling, inclusief de keuze van de donoren in het geval van geneesmiddelen voor celtherapie, enerzijds, en op de therapeutische ingreep als geheel, inclusief de juiste behandeling en toediening van het product, anderzijds.

Module 5 van de aanvraag bevat bovendien in voorkomend geval gegevens over de maatregelen voor toezicht op en controle van de functies en de ontwikkeling van levende cellen in de ontvanger, om de overdracht van infectieus materiaal aan de ontvanger te voorkomen en om elk potentieel risico voor de volksgezondheid te minimaliseren.

3.2.1. *Humane farmacologische onderzoeken en onderzoeken naar werkzaamheid*

Humane farmacologische onderzoeken geven informatie over de verwachte werkingswijze, de op grond van gerechtvaardigde eindpunten verwachte werkzaamheid, de biologische distributie, de adequate dosis, het tijdschema en de wijze van toediening of gebruikswijze die wenselijk is voor onderzoeken naar werkzaamheid.

Conventioneel farmacokinetisch onderzoek kan voor sommige geneesmiddelen voor geavanceerde therapie niet relevant zijn. Soms kan geen onderzoek bij gezonde vrijwilligers worden uitgevoerd en zijn de dosis en de kinetiek in de klinische onderzoeken moeilijk vast te stellen. Het is echter noodzakelijk de distributie en het in vivo gedrag van het product te bestuderen, inclusief de celproliferatie en de langetermijnfunctie, alsook de mate, de distributie van het genproduct en de duur van de gewenste genexpressie. Er worden passende controles uitgevoerd, en zo nodig ontwikkeld, om de celproducten of cellen te traceren die het gewenste gen in het menselijk lichaam tot expressie brengen en om toezicht te houden op de functie van de cellen die zijn toegediend of getransfecteerd.

De beoordeling van de werkzaamheid en van de veiligheid van een geneesmiddel voor geavanceerde therapie bevat een nauwkeurige beschrijving en een evaluatie van de therapeutische procedure als geheel, inclusief bijzondere wijzen van toediening (zoals de transfectie van cellen ex vivo, in vitro manipulatie of het gebruik van interventietechnieken), en een onderzoek van de mogelijke combinatietherapieën (inclusief immunosuppressieve, antivirale en cytotoxische behandeling).

De hele procedure wordt gecontroleerd in klinische onderzoeken en in de productinformatie beschreven.

3.2.2. *Veiligheid*

Er wordt aandacht besteed aan veiligheidsvraagstukken als gevolg van een immuunrespons tegen de geneesmiddelen of tegen de eiwitten die tot expressie komen, afstoting, immunosuppressie en een defect van de immuno-isolatiesystemen.

Bepaalde geavanceerde geneesmiddelen voor gentherapie en somatische celtherapie (bv. geneesmiddelen voor xenogene celtherapie en bepaalde geneesmiddelen voor genoverdracht) kunnen replicatiecompetente deeltjes en/of infectieus materiaal bevatten. De patiënt kan onder toezicht moeten staan in verband met de ontwikkeling van mogelijke infecties en/of de pathologische complicaties ervan in de fases voor en/of na de goedkeuring; het kan noodzakelijk zijn dit toezicht uit te breiden tot de personen die met de patiënt in aanraking komen, inclusief beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Bij het gebruik van bepaalde geneesmiddelen voor somatische celtherapie en van bepaalde geneesmiddelen voor genoverdracht kan het risico van besmetting met potentieel overdraagbaar materiaal niet volledig worden uitgesloten. Dit risico kan echter wel worden geminimaliseerd door passende maatregelen te treffen, als beschreven in module 3.

▼M2

De in het productieprocédé opgenomen maatregelen worden aangevuld met begeleide controlemethoden, kwaliteitscontroleprocédés en passende toezichtmethoden, die in module 5 worden beschreven.

Het kan noodzakelijk zijn het gebruik van bepaalde geavanceerde geneesmiddelen voor somatische celtherapie tijdelijk of permanent te beperken tot instellingen die over aantoonbare deskundigheid en faciliteiten beschikken om een specifieke follow-up van de veiligheid van de patiënten te waarborgen. Een soortgelijke aanpak kan relevant zijn voor bepaalde geneesmiddelen voor gentherapie waaraan een potentieel risico van replicatiecompetent infectieus materiaal verbonden is.

Ook wordt in de aanvraag in voorkomend geval aandacht besteed aan aspecten van toezicht op lange termijn in verband met de ontwikkeling van late complicaties.

In voorkomend geval dient de aanvrager een gedetailleerd risicobeheersingsplan in betreffende de klinische gegevens en de laboratoriumgegevens van de patiënt, de naar voren komende epidemiologische gegevens en, in voorkomend geval, de gegevens van archieven van weefselmonsters van de donor en van de ontvanger. Een dergelijk systeem is nodig om de traceerbaarheid van het geneesmiddel en een snelle reactie op verdachte patronen van ongewenste voorvallen te waarborgen.

4. SPECIFIEKE VERKLARING OVER GENEESMIDDELEN VOOR XENOTRANSPLANTATIE

In deze bijlage wordt onder „xenotransplantatie” verstaan elke procedure die de transplantatie, implantatie of infusie in een menselijke ontvanger omvat van hetzij levende weefsels of organen die van dieren afkomstig zijn, hetzij menselijke lichaamsvloeistoffen, cellen, weefsels of organen die ex vivo in aanraking zijn gekomen met levende dierlijke cellen, weefsels of organen.

Aan de grondstoffen wordt specifieke aandacht besteed.

Hierbij wordt over de volgende elementen uitvoerige informatie gegeven volgens specifieke richtsnoeren:

— herkomst van de dieren;

— veehouderij en verzorging van de dieren;

— genetisch gemodificeerde dieren (ontwikkelingsmethoden, typering van de transgene cellen, aard van het ingebrachte of uitgeschakelde (*knock-out*) gen);

— maatregelen om infecties bij de bron- of donordieren te voorkomen en deze dieren daarop te controleren;

— controle op infectieus materiaal;

— faciliteiten;

— controle van de grondstoffen en van de basismaterialen;

— traceerbaarheid.

▼B

BIJLAGE II

DEEL A

Ingetrokken richtlijnen en de opeenvolgende wijzigingen ervan (bedoeld in artikel 128)

Richtlijn 65/65/EEG van de Raad (PB 22 van 9. 2. 1965, S. 369/65)

Richtlijn 66/454/EEG van de Raad (PB 144 van 5. 8. 1966, S. 2658/66)

Richtlijn 75/319/EEG van de Raad (PB L 147 van 9. 6. 1975, S. 13)

Richtlijn 83/570/EEG van de Raad (PB L 332 van 28. 11. 1983, S. 1)

Richtlijn 87/21/EEG van de Raad (PB L 15 van 17. 1. 1987, S. 36)

Richtlijn 89/341/EEG van de Raad (PB L 142 van 25. 5. 1989, S. 11)

Richtlijn 92/27/EEG van de Raad (PB L 113 van 30. 4. 1992, S. 8)

Richtlijn 93/39/EEG van de Raad (PB L 214 van 24. 8. 1993, S. 22)

Richtlijn 75/318/EEG van de Raad (PB L 147 van 9. 6. 1975, S. 1)

Richtlijn 83/570/EEG van de Raad

Richtlijn 87/19/EEG van de Raad (PB L 15 van 17. 1. 1987, S. 31)

Richtlijn 89/341/EEG van de Raad

Richtlijn 91/507/EEG van de Commissie (PB L 270 van 26. 9. 1991, S. 32)

Richtlijn 93/39/EEG van de Raad

Richtlijn 1999/82/EG van de Commissie (PB L 243 van 15. 9. 1999, S. 7)

Richtlijn 1999/83/EG van de Commissie (PB L 243 van 15. 9. 1999, S. 9)

Richtlijn 75/319/EEG van de Raad

Richtlijn 78/420/EEG van de Raad (PB L 123 van 11. 5. 1978, S. 26)

Richtlijn 83/570/EEG van de Raad

Richtlijn 89/341/EEG van de Raad

Richtlijn 92/27/EEG van de Raad

Richtlijn 93/39/EEG van de Raad

Richtlijn 2000/38/EG van de Commissie (PB L 139 van 10. 6. 2000, S. 28)

Richtlijn 89/342/EEG van de Raad (PB L 142 van 25. 5. 1989, S. 14)

Richtlijn 89/343/EEG van de Raad (PB L 142 van 25. 5. 1989, S. 16)

Richtlijn 89/381/EEG van de Raad (PB L 181 van 28. 6. 1989, S. 44)

Richtlijn 92/25/EEG van de Raad (PB L 113 van 30. 4. 1992, S. 1)

Richtlijn 92/26/EEG van de Raad (PB L 113 van 30. 4. 1992, S. 5)

Richtlijn 92/27/EEG van de Raad

Richtlijn 92/28/EEG van de Raad (PB L 113 van 30. 4. 1992, S. 13)

Richtlijn 92/73/EEG van de Raad (PB L 297 van 13. 10. 1992, S. 8)

▼B

DEEL B

Lijst van de voor omzetting in nationaal recht vastgestelde termijnen (bedoeld in artikel 128)

Richtlijn	Uiterste datum voor omzetting
Richtlijn 65/65/EEG	31 december 1966
Richtlijn 66/454/EEG	—
Richtlijn 75/318/EEG	21 november 1976
Richtlijn 75/319/EEG	21 november 1976
Richtlijn 78/420/EEG	—
Richtlijn 83/570/EEG	31 oktober 1985
Richtlijn 87/19/EEG	1 juli 1987
Richtlijn 87/21/EEG	1 juli 1987 1 januari 1992 (1)
Richtlijn 89/341/EEG	1 januari 1992
Richtlijn 89/342/EEG	1 januari 1992
Richtlijn 89/343/EEG	1 januari 1992
Richtlijn 89/381/EEG	1 januari 1992
Richtlijn 91/507/EEG	1 januari 1992 (2) 1 januari 1995 (3)
Richtlijn 92/25/EEG	1 januari 1993
Richtlijn 92/26/EEG	1 januari 1993
Richtlijn 92/27/EEG	1 januari 1993
Richtlijn 92/28/EEG	1 januari 1993
Richtlijn 92/73/EEG	31 december 1993
Richtlijn 93/39/EEG	1 januari 1994 (4) 1 januari 1998 (5)
Richtlijn 1999/82/EG	1 januari 2000
Richtlijn 1999/83/EG	1 maart 2000
Richtlijn 2000/38/EG	5 december 2001

(1) Uiterste datum voor omzetting voor wat betreft Griekenland, Spanje en Portugal.
(2) Uitgezonderd rubriek A, punt 3.3, van deel 2 van de bijlage.
(3) Uiterste datum voor omzetting voor wat betreft rubriek A, punt 3.3, van deel 2 van de bijlage.
(4) Uitgezonderd artikel 1, punt 6.
(5) Uiterste datum voor omzetting voor wat betreft artikel 1, punt 7.

▼B

BIJLAGE III

CONCORDANTIETABEL

Onderhavige richtlijn	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
Art. 1, punten 1, 2 en 3	art. 1, punten 1, 2 en 3										
Art. 1, punt 4			bijlage	art. 1, leden 1 en 2							
Art. 1, punt 5											art. 1
Art. 1, punt 6 t/m 9					art. 1, lid 2						
Art. 1, punt 10						art. 1, lid 1					
Art. 1, punten 11 t/m 16			art. 29 *ter*, 1ste alinea								
Art. 1, punten 17 en 18							art. 1, lid 2				
Art. 1, punt 19								art. 1, lid 2, tweede zin			
Art. 1, punten 20 t/m 26									art. 1, lid 2		
Art. 1, punt 27			art. 8, 1ste alinea								
Art. 1, punt 28			art. 10, lid 1								
Art. 2	art. 2, lid 1										
Art. 3, punten 1 en 2	art. 1, punten 4 en 5 art. 2, lid 3, 1ste streepje										
Art. 3, punten 3 en 4	art. 2, lid 3, 2de en 3de streepje										

▼B

Onderhavige richtlijn	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
Art. 3, punt 5					art. 1, lid 1						
Art. 3, punt 6						art. 1, lid 2					
Art. 4, lid 1					art. 1, lid 3						
Art. 4, lid 2						art. 1, lid 3					
Art. 4, lid 3	art. 3, 2de alinea										
Art. 4, lid 4	art. 6										
Art. 5	art. 2, lid 4										
Art. 6, lid 1	art. 3, 1ste alinea										
Art. 6, lid 2					art. 2, 1ste zin						
Art. 7					art. 2, 2de zin						
Art. 8, leden 1 en 2	art. 4, 1ste en 2de alinea										
Art. 8, lid 3 punten a) t/m e)	art. 4, 3de alinea, punten 1 t/m 5	art. 1, 1ste alinea									
Art. 8, lid 3, punten f) t/m i)	art. 4, 3de alinea, punten 6 t/m 8.1										
Art. 8, lid 3, punten j), k) en l)	art. 4, 3de alinea, punten 9, 10 en 11										
Art. 9					art. 3						
Art. 10, lid 1	art. 4, 3de alinea, punt 8, 2de alinea										
Art. 10, lid 2		art. 1, 2de alinea									

▼B

Onderhavige richtlijn	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
Art. 11, punten 1 t/m 5.3	art. 4 *bis*, punten 1 t/m 5.3										
Art. 11, punt 5.4	art. 4 *bis*, punt 5.4.			art. 3							
Art. 11, punten 5.5. t/m 6.4.	art. 4 *bis*, punten 5.5. t/m 6.4.										
Art. 11, punt 6.5	art. 4 *bis*, punt 6.6										
Art. 11, punt 7	art. 4 *bis*, punt 6.5										
Art. 11, punten 8 en 9					art. 4						
Art. 12, lid 1			art. 1								
Art. 12, leden 2 en 3			art. 2								
Art. 13											art. 6, leden 1 en 2
Art. 14, leden 1 en 2											art. 7, leden 1 en 4
Art. 14, lid 3											art. 4, 2de alinea
Art. 15											art. 8
Art. 16											art. 9
Art. 17	art. 7										
Art. 18	art. 7 *bis*										
Art. 19			art. 4								
Art. 20			art. 5								

▼B

Onderhavige richtlijn	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
Art. 21	art. 4 *ter*										
Art. 22	art. 10, lid 2										
Art. 23	art. 9 *bis*										
Art. 24	art. 10, lid 1										
Art. 25	art. 9										
Art. 26	art. 5										
Art. 27			art. 8								
Art. 28, lid 1			art. 9, lid 3								
Art. 28, lid 2			art. 9, lid 1								
Art. 28, lid 3			art. 9, lid 2								
Art. 28, lid 4			art. 9, lid 4								
Art. 29			art. 10								
Art. 30			art. 11								
Art. 31			art. 12								
Art. 32			art. 13								
Art. 33			art. 14, lid 1								
Art. 34			art. 14, lid 2 t/m 4								
Art. 35			art. 15								
Art. 36			art. 15 *bis*								
Art. 37			art. 15 *ter*								
Art. 38			art. 15 *quater*								
Art. 39			art. 14, lid 5								
Art. 40			art. 16								

▼B

Onderhavige richtlijn	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
Art. 41			art. 17								
Art. 42			art. 18								
Art. 43			art. 20, lid 1								
Art. 44			art. 20, lid 2								
Art. 45			art. 20, lid 3								
Art. 46			art. 19								
Art. 47			art. 19 *bis*								
Art. 48			art. 21								
Art. 49			art. 23								
Art. 50			art. 24								
Art. 51, leden 1 en 2			art. 22, lid 1								
Art. 51, lid 3			art. 22, lid 2								
Art. 52			art. 25								
Art. 53											art. 3
Art. 54									art. 2, lid 1		
Art. 55									art. 3		
Art. 56									art. 4, lid 1		
Art. 57									art. 5, lid 2		
Art. 58									art. 6		
Art. 59									art. 7, leden 1 en 2		
Art. 60									art. 5, lid 1 en art. 9		
Art. 61									art. 10, leden 1 t/m 4		

▼B

Onderhavige richtlijn	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
Art. 62									art. 2, lid 2 en art. 7, lid 3		
Art. 63, lid 1									art. 4, lid 2		
Art. 63, lid 2									art. 8		
Art. 63, lid 3									art. 10, lid 5		
Art. 64									art. 11, lid 1		
Art. 65									art. 12		
Art. 66					art. 5						
Art. 67					art. 6, lid 1						
Art. 68											art. 2, lid 2
Art. 69											art. 7, leden 2 en 3
Art. 70								art. 2			
Art. 71								art. 3			
Art. 72								art. 4			
Art. 73								art. 5, lid 1			
Art. 74								art. 5, lid 2			
Art. 75								art. 6, lid 2			
Art. 76							art. 2				
Art. 77							art. 3				
Art. 78							art. 4, lid 1				
Art. 79							art. 5				
Art. 80							art. 6				
Art. 81							art. 7				

▼B

Onderhavige richtlijn	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
Art. 82							art. 8				
Art. 83							art. 9				
Art. 84							art. 10				
Art. 85											art. 9
Art. 86										art. 1, leden 3 en 4	
Art. 87										art. 2	
Art. 88										art. 3, leden 1 t/m 6	
Art. 89										art. 4	
Art. 90										art. 5	
Art. 91										art. 6	
Art. 92										art. 7	
Art. 93										art. 8	
Art. 94										art. 9	
Art. 95										art. 10	
Art. 96										art. 11	
Art. 97, leden 1 t/m 4										art. 12, leden 1 en 2	
Art. 97, lid 5										art. 12, lid 4	
Art. 98										art. 13	
Art. 99										art. 14	
Art. 100											art. 6, lid 3
Art. 101			art. 29 *sexies*								
Art. 102			art. 29 *bis*								

▼B

Onderhavige richtlijn	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
Art. 103			art. 29 *quater*								
Art. 104			art. 29 *quinquies*								
Art. 105			art. 29 *septies*								
Art. 106, lid 1			art. 29 *octies*								
Art. 106, lid 2			art. 29 *ter*, 2de alinea								
Art. 107			art. 29 *nonies*								
Art. 108			art. 29 *decies*								
Art. 109						art. 3, punten 1, 2 en 3					
Art. 110						art. 3, punt 4					
Art. 111, lid 1			art. 26, 1ste en 2de alinea								
Art. 111, lid 2				art. 4, lid 1							
Art. 111, lid 3			art. 26, 3de alinea								
Art. 112	art. 8		art. 27								
Art. 113				art. 4, lid 2		art. 4, lid 2					
Art. 114, lid 1				art. 4, lid 3							
Art. 114, lid 2						art. 4, lid 3					
Art. 115						art. 4, lid 1					
Art. 116	art. 11										
Art. 117			art. 28								

▼B

Onderhavige richtlijn	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
Art. 118			art. 29								
Art. 119											art. 4, 1ste alinea
Art. 120		art. 2 *bis*, 1ste alinea									
Art. 121		art. 2 *ter*	art. 37 *bis*								
Art. 122			art. 30								
Art. 123			art. 33								
Art. 124											art. 5
Art. 125	art. 12		art. 31				art. 4, lid 2		art. 11, lid 2	art. 12, lid 3	
Art. 126, 1ste alinea	art. 21										
Art. 126, 2de alinea			art. 32								
Art. 127			art. 28 *bis*								
Art. 128	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Art. 129	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Art. 130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bijlage I		Bijlage									
Bijlage II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bijlage III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—