VERORDENING (EG) Nr. 541/95 VAN DE COMMISSIE

van 10 maart 1995

betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van een vergunning om een geneesmiddel in de handel te brengen, die door een bevoegde instantie van een Lid-Staat is afgegeven

DE COMMISSIE VAN DE EUROPESE GEMEENSCHAPPEN,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap,

Gelet op Richtlijn 75/319/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de aanpassing van de wetterlijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten (1), laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 93/39/EEG (2), inzonderheid op artikel 15,

Gelet op Richtlijn 81/851/EEG van de Raad van 28 september 1981 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der Lid-Staten inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (3), laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 93/40/EEG (4), inzonderheid op artikel 23,

Overwegende dat adequate bepalingen dienen te worden vastgesteld voor het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van een vergunning om een geneesmiddel in de handel te brengen, waarvoor de procedures met wederzijdse erkenning zijn gevolgd die zijn vastgelegd in de artikelen 7 en 7 bis van Richtlijn 65/65/EEG van de Raad van 26 januari 1965 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake geneesmiddelen (5), laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 93/39/EEG, in artikel 9, lid 4 van Richtlijn 75/319/EEG en in de artikelen 8 en 8 bis en artikel 17, lid 4, van Richtlijn 81/851/EEG, of waarvoor de procedures van de artikelen 13 en 14 van Richtlijn 75/319/EEG of de artikelen 21 en 22 van Richtlijn 81/851/EEG zijn gevolgd;

Overwegende dat deze bepalingen tevens dienen te gelden voor het onderzoek van aanvragen voor wijzigingen in de voorwaarden van een vergunning om een geneesmiddel in de handel te brengen, die is behandeld als vallende binnen het toepassingsgebied van Richtlijn 87/22/EEG van de Raad van 22 december 1986 tot onderlinge aanpassing van de nationale maatregelen inzake het in de handel brengen van met behulp van hoogwaardige technieken, met name biotechnieken, vervaardigde geneesmiddelen (6);

Overwegende dat moet worden voorzien in een kennisgevingsregeling of in administratieve procedures voor kleine wijzigingen en dat derhalve exact dient te worden gespecificeerd welke wijzigingen daaronder vallen;

Overwegende dat daarnaast voor de wijzigingen dien niet als kleine wijzigingen worden beschouwd, dient te worden vastgesteld in welke gevallen de vergunning om het geneesmiddel in de handel te brengen hierdoor zo ingrijpend wordt gewijzigd, vooral waar het gaat om de kwaliteit, de veiligheid of de werkzaamheid van een geneesmiddel, dat een nieuwe aanvraag om het geneesmiddel in de handel te brengen dient te worden ingediend;

Overwegende dat de in deze verordening vervatte maatregelen in overeenstemming zijn met het advies van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik en van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik,

HEEFT DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

Werkingssfeer en definities

Artikel 1

1. In deze verordening wordt de procedure vastgesteld voor het onderzoek van aanvragen voor wijzigingen in de voorwaarden van een vergunning om een geneesmiddel in de handel te brengen, die is behandeld als vallende binnen het toepassingsgebied van Richtlijn 87/22/EEG, waarvoor de procedures met wederzijdse erkenning zijn gevolgd die zijn vastgelegd in de artikelen 7 en 7 bis van Richtlijn 65/65/EEG, in artikel 9, lid 4, van Richtlijn 75/319/EEG en de artikelen 8 en 8 bis en artikel 17, lid 4, van Richtlijn 81/851/EEG of waarvoor de procedures zijn gevolgd die zijn vastgelegd in de artikelen 13 en 14 van Richtlijn 75/319/EEG en in de artikelen 21 en 22 van Richtlijn 81/851/EEG.

2. Deze verordening vormt geen belemmering voor urgente beperkende veiligheidsmaatregelen die de houder van een vergunning om een geneesmiddel in de handel te brengen, voorlopig kan nemen wanneer er sprake is van risico's voor de volksgezondheid of de gezondheid van dieren. Indien de bevoegde instanties niet onmiddellijk bezwaar aantekenen, moeten deze maatregelen binnen 24 uur nadat ze zijn ingevoerd, worden meegedeeld aan de bevoegde instanties van de Lid-Staat of Lid-Staten waar het geneesmiddel is toegelaten, zodat de bepalingen van deze verordening kunnen worden toegepast.

Artikel 2

Voor deze verordening gelden de volgende definities:

1. Wijziging van de voorwaarden van een vergunning om een geneesmiddel in de handel te brengen:

   — *voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik:* een wijziging in de inhoud van de documenten die worden genoemd in de artikelen 4 en 4 bis van

(1) PB nr. L 147 van 9. 6. 1975, blz. 13.
(2) PB nr. L 214 van 24. 8. 1993, blz. 22.
(3) PB nr. L 317 van 6. 11. 1981, blz. 1.
(4) PB nr. L 214 van 24. 8. 1993, blz. 31.
(5) PB nr. 22 van 9. 2. 1965, blz. 369/65.
(6) PB nr. L 15 van 17. 1. 1987, blz. 38.

Richtlijn 65/65/EEG, in de bijlage van Richtlijn 75/318/EEG en in artikel 2 van Richtlijn 75/319/EEG, zoals deze bestonden op het moment dat de vergunning is verleend of na goedkeuring van eventuele eerdere wijzigingen;

— *voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik:* een wijziging in de inhoud van de documenten die worden genoemd in de artikelen 5, 5 bis en 7 van Richtlijn 81/851/EEG, zoals deze bestonden op het moment waarop de vergunning is verleend of na goedkeuring van eventuele eerdere wijzigingen,

met uitzondering van de gevallen waarin krachtens bijlage II een nieuwe aanvraag voor een vergunning moet worden ingediend.

2. Rapporterende Lid-Staat: de Lid-Staat die voor een bepaald geneesmiddel het beoordelingsrapport heeft samengesteld dat als uitgangspunt is gebruikt voor de in artikel 1 bedoelde communautaire procedures, of de Lid-Staat die door de houder van de vergunning met het oog op de uitvoering van deze verordening als zodanig is gekozen.

3. Urgente beperkende veiligheidsmaatregel: elke tussentijdse wijziging in de produktinformatie die de houder van een vergunning om een geneesmiddel in de handel te brengen, aanbrengt naar aanleiding van nieuwe, voor een veilig gebruik van het produkt relevante informatie en die een beperking inhoudt van de indicatie(s), en/of de dosering en/of de soorten waarvoor het geneesmiddel bestemd is, dan wel een contra-indicatie, en/of een waarschuwing behelst.

Artikel 3

1. a) Een kleine wijziging (wijziging van type I) is een wijziging zoals gedefinieerd in artikel 2, die in bijlage I is opgenomen, mits aan de in de bijlage gestelde voorwaarden voor een dergelijke wijziging is voldaan.

b) Een „ingrijpende wijziging" (wijziging van type II) is een wijziging zoals gedefineerd in artikel 2, die in de zin van letter a) niet als een wijziging van type I kan worden beschouwd.

2. In deze verordening worden de overdracht van een vergunning om een geneesmiddel in de handel te brengen aan een nieuwe houder, behoudens de in bijlage I, punt 3, bedoelde gevallen, alsmede wijzigingen van de maximumwaarde voor residuen (MRL), niet beschouwd als wijzigingen in de zin van artikel 2, punt 1.

Kennisgevingsprocedure voor kleine wijzigingen

Artikel 4

1. a) Om een wijziging van type I te verkrijgen dienen tegelijkertijd identieke aanvragen te worden ingediend bij de nationale bevoegde instanties van de verschillende Lid-Staten waar het geneesmiddel is toegelaten; deze aanvragen moeten vergezeld gaan van documenten waarmee wordt aangetoond dat aan de in bijlage I aan de gewenste wijziging gestelde voorwaarden is voldaan, en van alle documenten die als gevolg van de aanvraag zijn gewijzigd.

b) In de bovengenoemde documenten is een lijst opgenomen van de Lid-Staten die bij de aanvraag voor de wijziging betrokken zijn, en wordt de rapporterende Lid-Staat voor het desbetreffende geneesmiddel vermeld.

2. De betrokken Lid-Staten stellen de rapporterende Lid-Staat onverwijld in kennis van de ontvangst van de aanvraag. De rapporterende Lid-Staat deelt de betrokken Lid-Staten en de houder van de vergunning om het geneesmiddel in de handel te brengen, de aanvangsdatum van de procedure mede.

3. Een aanvraag in de zin van lid 1 mag niet betrekking hebben op meer dan een wijziging in de vergunning. Wanneer in een vergunning meerdere wijzigingen moeten worden aangebracht, dient voor iedere gewenste wijziging een aanvraag als bedoeld in lid 1 te worden ingediend; elk van deze aanvragen moet een verwijzing naar de andere aanvraag/aanvragen bevatten.

4. Wanneer een wijziging in de vergunning echter een of meer andere wijzigingen met zich brengt, kunnen al deze bij elkaar behorende wijzigingen, in afwijking van lid 3, in één aanvraag worden opgenomen. In een dergelijke aanvraag moet het verband worden aangegeven tussen de hoofdwijziging en de wijzigingen die daaruit voortvloeien.

5. Een aanvraag in de zin van lid 1 is alleen geldig wanneer deze in overeenstemming is met de bepalingen van dit artikel, en vergezeld gaat van de daarvoor in de desbetreffende nationale voorschriften vastgestelde vergoeding.

Artikel 5

1. Indien de nationale bevoegde instantie van de rapporterende Lid-Staat niet binnen 30 dagen na de aanvangsdatum van de procedure de in lid 2 bedoelde kennisgeving heeft toegezonden aan de houder van de vergunning die de aanvraag heeft ingediend, worden alle Lid-Staten die de aanvraag hebben ontvangen, geacht de gewenste wijziging te hebben aanvaard.

2. Wanneer een van de betrokken nationale bevoegde instanties niet akkoord kan gaan met de gewenste wijziging, deelt deze instantie dit binnen een periode van 20 dagen na de aanvangsdatum van de procedure met vermelding van objectieve redenen hiervoor mee aan de rapporterende Lid-Staat. De rapporterende Lid-Staat zendt de houder van de vergunning die de aanvraag heeft ingediend, vóór het eind van de in lid 1 bedoelde periode een kennisgeving met een motivering:

a) binnen 30 dagen na ontvangst van genoemde kennisgeving mag de houder van de vergunning een eenmalige wijziging in de aanvraag aanbrengen teneinde

afdoende rekening te houden met de in de kennisgeving vermelde motivering. In dat geval gelden de bepalingen van dit artikel voor de gewijzigde aanvraag en worden alle in artikel 4 bedoelde aanvragen geacht analoog hieraan te zijn gewijzigd;

b) indien de houder van de vergunning de aanvraag niet als bedoeld onder a) wijzigt of kan wijzigen, worden alle aanvragen geacht te zijn afgewezen. De nationale bevoegde instantie van de rapporterende Lid-Staat stelt de vergunninghouder en de andere betrokken bevoegde nationale instanties onverwijld van deze afwijzing in kennis.

3. Wanneer uiteenlopende standpunten van de nationale bevoegde instanties van de betrokken Lid-Staten tot een afwijzing leiden, kan de vergunninghouder binnen tien dagen na het eind van de in lid 2 van dit artikel genoemde procedure de zaak voorleggen aan het Bureau, voor de toepassing van artikel 15, laatste alinea, van Richtlijn 75/319/EEG dan wel artikel 23, laatste alinea, van Richtlijn 81/851/EEG.

Goedkeuringsprocedure voor ingrijpende wijzigingen

Artikel 6

1. a) Om een wijziging van type II te verkrijgen, dienen tegelijkertijd identieke aanvragen te worden ingediend bij de nationale bevoegde instanties van de verschillende Lid-Staten waar het geneesmiddel is toegelaten, vergezeld van de in artikel 2, punt 1, genoemde relevante gegevens en bescheiden.

Bij de aanvraag moeten tevens worden ingediend:

— de gegevens ter ondersteuning van de aangevraagde wijziging;

— de gewijzigde tekst van alle documenten die ten gevolge van de aanvraag worden gewijzigd;

— een toevoeging aan of bewerking van bestaande rapporten van deskundigen, waarin de aangevraagde wijziging is verwerkt.

b) In de bovengenoemde documenten is een lijst opgenomen van de Lid-Staten die bij de aanvraag voor de wijziging betrokken zijn, en wordt de rapporterende Lid-Staat voor het desbetreffende geneesmiddel vermeld.

2. De betrokken Lid-Staten stellen de rapporterende Lid-Staat onverwijld in kennis van de ontvangst van de aanvraag. De rapporterende Lid-Staat deelt de betrokken Lid-Staten en de houder van de vergunning om het geneesmiddel in de handel te brengen, de aanvangsdatum van de procedure mede.

3. Een aanvraag in de zin van lid 1 mag niet betrekking hebben op meer dan een wijziging in de vergunning. Wanneer in een vergunning meerdere wijzigingen moeten worden aangebracht, dient voor iedere genoemde wijziging een aanvraag als bedoeld in lid 1 te worden ingediend; elk van deze aanvragen moet een verwijzing naar de andere aanvraag/aanvragen bevatten.

4. Wanneer een wijziging in de vergunning echter een of meer andere wijzigingen met zich brengt, kunnen al deze bij elkaar behorende wijzigingen, in afwijking van lid 3, in één aanvraag worden opgenomen. In een dergelijke aanvraag moet het verband worden aangegeven tussen de hoofdwijziging en de wijzigingen die daaruit voortvloeien.

5. Een aanvraag in de zin van lid 1 is alleen geldig wanneer deze in overeenstemming is met de bepalingen van dit artikel en vergezeld gaat van de daarvoor in de desbetreffende nationale voorschriften vastgestelde vergoeding.

Artikel 7

1. Binnen 60 dagen na de aanvangsdatum van de procedure stelt de nationale bevoegde instantie van de rapporterende Lid-Staat een beoordelingsrapport en een ontwerp-besluit op dat aan de andere betrokken nationale bevoegde instanties wordt toegezonden.

2. Binnen deze periode kan de bevoegde instantie van de rapporterende Lid-Staat de houder van de vergunning eenmaal verzoeken om aanvullende informatie naast de reeds krachtens artikel 6 verstrekte informatie. In dit geval kan deze peziode door de rapporterende Lid-Staat op eigen initiatief of op verzoek van de houder van de vergunning met maximaal 60 dagen worden verlengd.

3. Binnen 30 dagen na ontvangst van het ontwerp-besluit en het beoordelingsrapport gaan de andere betrokken nationale bevoegde instanties akkoord met dit ontwerp-besluit en delen zij dit mee aan de nationale bevoegde instantie van de rapporterende Lid-Staat.

4. Iedere nationale bevoegde instantie die betrokken is bij de wijzigingsaanvraag stelt een besluit vast dat in overeenstemming is met het in het vorige lid bedoelde ontwerp-besluit. Deze nationale besluiten treden in werking op de dag die in overleg tussen de nationale bevoegde instanties van de rapporterende Lid-Staten en de houder van de vergunning om het geneesmiddel in de handel te brengen, is overeengekomen.

5. Indien binnen de in lid 3 bedoelde periode wederzijdse erkenning van het ontwerp-besluit van de nationale bevoegde instantie van de rapporterende Lid-Staat voor een of meer nationale bevoegde instanties niet mogelijk is, worden,. de bepalingen van artikel 15, laatste alinea, van Richtlijn 75/319/EEG of artikel 23, laatste alinea, van Richtlijn 81/851/EEG gevolgd.

Artikel 8

Deze verordening treedt in werking op de derde dag volgende op die van haar bekendmaking in het *Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen.*

Deze verordening is verbindend in al haar onderdelen en is rechtstreeks toepasselijk in elke Lid-Staat.

Gedaan te Brussel, 10 maart 1995.

Voor de Commissie
Martin BANGEMANN
Lid van de Commissie

BIJLAGE I

KLEINE WIJZIGINGEN (TYPE I) IN EEN VERGUNNING OM EEN GENEESMIDDEL IN DE HANDEL TE BRENGEN, ZOALS BEDOELD IN ARTIKEL 3, LID 1

Inleiding

A. In afwijking van de bepalingen van deze verordening wordt voor geneesmiddelen die binnen het toepassingsgebied van Richtlijn 89/342/EEG (1), Richtlijn 89/381/EEG (2) of Richtlijn 90/677/EEG (3) van de Raad vallen of die zijn beschouwd als behorende tot lijst A van Richtlijn 87/22/EEG, bij de hier vermelde kleine veranderingen nrs. 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 24, 25 en 30 de in de artikelen 6 en 7 beschreven procedure gevolgd.

B. Wanneer een wijziging tot gevolg heeft dat ook de produktinformatie (samenvatting van de kenmerken van het produkt, etikettering, bijsluiter) moet worden aangepast, wordt dit als een onderdeel van de wijziging beschouwd ; bij de goedkeuring van de wijziging moet met de bevoegde instantie een termijn voor de invoering van deze aanpassing worden afgesproken.

1. *Verandering in de inhoud van de fabricagevergunning*

   Voorwaarde waaraan moet worden voldaan : de nieuwe fabricagevergunning, goedgekeurd door de controlerende bevoegde instantie, moet bij de bevoegde instantie worden ingediend.

2. *Verandering in de naam van het geneesmiddel (fantasienaam of gangbare naam)*

   Voorwaarde waaraan moet worden voldaan : verwarring met namen van andere bestaande geneesmiddelen of met de INN-benaming (International Non-proprietary Name) moet worden voorkomen ; wanneer het gaat om een gangbare naam, moet deze worden veranderd in de naam volgens de farmacopee of de INN-benaming.

3. *Verandering in de naam en/of het adres van de houder van de vergunning*

   (Zie artikel 4bis van Richtlijn 65/65/EEG of artikel 5 bis van Richtlijn 81/851/EEG)

   Voorwaarde waaraan moet worden voldaan : de vergunning mag niet in andere handen overgaan.

4. *Vervanging van een hulpstof door een vergelijkbare hulpstof (met uitzondering van hulpstoffen voor vaccins)*

   Voorwaarde waaraan moet worden voldaan : de functionele kenmerken en het oplosbaarheidsprofiel voor toediening als vaste stof mogen niet veranderen.

5. *Schrapping van een kleurstof of vervanging van een kleurstof door een andere kleurstof*

6. *Toevoeging, schrapping of vervanging van een aroma*

   Voorwaarde waaraan moet worden voldaan : het nieuwe aroma moet voldoen aan de eisen van Richtlijn 88/388/EEG van de Raad (4).

7. *Verandering in het gewicht van de omhulling van tabletten of capsules*

   Voorwaarde waaraan met worden voldaan : het oplosbaarheidsprofiel mag niet veranderen.

8. *Verandering in de kwalitatieve samenstelling van het primaire verpakkingsmateriaal*

   Voorwaarden waaraan moet worden voldaan : het nieuwe verpakkingsmateriaal moet ten aanzien van de relevante eigenschappen minimaal gelijkwaardig zijn aan het goedgekeurde materiaal en het mag niet gaan om steriele produkten.

9. *Schrapping van een indicatie*

   Voorwaarden waaraan moet worden voldaan : de geneesmiddelenbewaking en het preklinisch veiligheids- of kwaliteitsonderzoek mogen geen gegevens hebben opgeleverd op grond waarvan er twijfel is gerezen omtrent de vraag of het geneesmiddel nog veilig kan worden gebruikt. Er moet een motivering worden gegeven.

10. *Schrapping van een toedieningsweg*

    Voorwaarden waaraan moet worden voldaan : de geneesmiddelenbewaking en het preklinisch veiligheids- of kwaliteitsonderzoek mogen geen gegevens hebben opgeleverd op grond waarvan er twijfel is gerezen omtrent de vraag of het geneesmiddel nog veilig kan worden gebruikt. Er moet een motivering worden gegeven.

(1) PB nr. L 142 van 25. 5. 1989, blz. 14.
(2) PB nr. L 181 van 28. 6. 1989, blz. 44.
(3) PB nr. L 373 van 31. 12. 1990, blz. 26.
(4) PB nr. L 184 van 15. 7. 1988, blz. 61.

11. *Verandering in de fabrikant(en) van de werkzame stof*

Voorwaarde waaraan moet worden voldaan : de specificaties, de syntheseweg en de procedures voor kwaliteitsbewaking dienen gelijk te zijn aan die welke vermeld zijn in de reeds afgegeven vergunning of er moet een goedkeuringscertificaat van de Europese farmacopee voor de werkzame stof worden ingediend.

12. *Kleine verandering in het fabricageprocédé voor de werkzame stof*

Voorwaarden waaraan moet worden voldaan : geen negatieve gevolgen voor de specificaties ; geen veranderingen in de fysische eigenschappen en geen nieuwe verontreinigingen of veranderingen in de concentraties van verontreinigingen waarvoor nader veiligheidsonderzoek nodig is.

13. *Verandering in de omvang van de charge van de werkzame stof*

Voorwaarde waaraan moet worden voldaan : uit de chargegegevens moet blijken dat de verandering geen gevolgen heeft voor de consistentie van de produktie of de fysische eigenschappen.

14. *Verandering in de specificaties van de werkzame stof*

Voorwaarde waaraan moet worden voldaan : de verandering moet inhouden dat de specificaties strenger worden of dat er nieuwe controles en grenswaarden worden toegevoegd.

15. *Kleine verandering in het fabricageprocédé voor het geneesmiddel*

Voorwaarden waaraan moet worden voldaan : geen negatieve gevolgen voor de specificaties van het geneesmiddel ; het nieuwe procédé moet, wat alle aspecten van de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid betreft, een identiek produkt opleveren.

16. *Verandering in de omvang van de charge van het eindprodukt*

Voorwaarde waaraan moet worden voldaan : de consistentie van de produktie mag niet nadelig worden beïnvloed.

17. *Verandering in de specificaties van het geneesmiddel*

Voorwaarde waaraan moet worden voldaan : de verandering moet inhouden dat de specificaties strenger worden of dat er nieuwe controles en grenswaarden worden toegevoegd.

18. *Synthese of isolatie van niet in een farmacopee opgenomen hulpstoffen die in het oorspronkelijke dossier zijn beschreven*

Voorwaarden waaraan moet worden voldaan : geen negatieve gevolgen voor de specificaties ; geen nieuwe verontreinigingen of veranderingen in de concentraties van verontreinigingen waarvoor nader veiligheidsonderzoek nodig is ; geen veranderingen in de fysisch-chemische eigenschappen.

19. *Verandering in de specificaties van een hulpstof in het geneesmiddel (met uitzondering van hulpstoffen voor vaccins)*

Voorwaarde waaraan moet worden voldaan : de verandering moet inhouden dat de specificaties strenger worden of dat er nieuwe controles en grenswaarden worden toegevoegd.

20. *Verlenging van de houdbaarheidstermijn zoals deze bij het afgeven van de vergunning is bepaald*

Voorwaarden waaraan moet worden voldaan : er moet stabiliteitsonderzoek zijn gedaan volgens het protocol dat bij het afgeven van de vergunning is goedgekeurd ; uit het onderzoek moet blijken dat aan het eind van de nieuwe houdbaarheidstermijn nog steeds aan de goedgekeurde specificaties wordt voldaan ; de houdbaarheidstermijn mag maximaal vijf jaar bedragen.

21. *Verandering in de houdbaarheidstermijn na eerste opening*

Voorwaarde waaraan moet worden voldaan : uit onderzoek moet blijken dat aan het eind van de nieuwe houdbaarheidstermijn nog steeds aan de goedgekeurde specificaties wordt voldaan.

22. *Verandering in de houdbaarheidstermijn na reconstitutie*

Voorwaarde waaraan moet worden voldaan : uit onderzoek moet blijken dat aan het eind van de nieuwe houdbaarheidstermijn nog steeds aan de goedgekeurde specificaties voor het gereconstitueerde produkt wordt voldaan.

23. *Verandering in de opslagomstandigheden*

Voorwaarde waaraan moet worden voldaan : er moet stabiliteitsonderzoek zijn gedaan volgens het protocol dat bij het afgeven van de vergunning is goedgekeurd ; uit het onderzoek moet blijken dat aan het eind van de houdbaarheidstermijn nog steeds aan de goedgekeurde specificaties wordt voldaan.

24. *Verandering in de controleprocedure voor de werkzame stof*

Voorwaarde waaraan moet worden voldaan : de methode moet worden gevalideerd om aan te tonen dat de nieuwe controleprocedure minimaal gelijkwaardig is aan de oude procedure.

25. *Verandering in de controleprocedure voor het geneesmiddel*

Voorwaarden waaraan moet worden voldaan : geen negatieve gevolgen voor de specificaties van het geneesmiddel ; de methode moet worden gevalideerd om aan te tonen dat de nieuwe controleprocedure minimaal gelijkwaardig is aan de oude procedure.

26. *Verandering om te voldoen aan de bepalingen in een aanvulling op een farmacopee (1)*

Voorwaarden waaraan moet worden voldaan : de verandering mag uitsluitend inhouden dat de nieuwe bepalingen in de aanvulling worden gevolgd.

27. *Verandering in de controleprocedure voor een niet in een farmacopee opgenomen hulpstof*

Voorwaarde waaraan moet worden voldaan : de methode moet worden gevalideerd om aan te tonen dat de nieuwe controleprocedure minimaal gelijkwaardig is aan de oude procedure.

28. *Verandering in de controleprocedure voor de primaire verpakking*

Voorwaarde waaraan moet worden voldaan : de methode moet worden gevalideerd om aan te tonen dat de nieuwe controleprocedure minimaal gelijkwaardig is aan de oude procedure.

29. *Verandering in de controleprocedure voor een toedieningshulpmiddel*

Voorwaarde waaraan moet worden voldaan : de methode moet worden gevalideerd om aan te tonen dat de nieuwe controleprocedure minimaal gelijkwaardig is aan de oude procedure.

30. *Verandering in de inhoud van de verpakking voor een diergeneesmiddel*

Voorwaarden waaraan moet worden voldaan : geen negatieve gevolgen voor de specificaties van het geneesmiddel ; de nieuwe inhoud is verenigbaar met het doseringsschema en de gebruiksduur zoals deze in de samenvatting van de kenmerken van het produkt zijn goedgekeurd ; het gaat niet om een preparaat dat parenteraal wordt toegediend.

31. *Verandering in de vorm van de primaire verpakking*

Voorwaarden waaraan moet worden voldaan : geen verandering in de kwaliteit en de stabiliteit van het produkt in de primaire verpakking ; geen verandering in de interacties tussen primaire verpakking en produkt.

32. *Verandering in de inscriptie, de opdruk of andere merktekens (met uitzondering van de breukstrepen) op tabletten of de opdruk op capsules*

Voorwaarde waaraan moet worden voldaan : de nieuwe merktekens mogen geen verwarring met andere tabletten of capsules veroorzaken.

33. Verandering in de afmetingen van een tablet, een capsule, een zetpil of een ovule zonder verandering in de kwantitatieve samenstelling en de gemiddelde massa

Voorwaarde waaraan moet worden voldaan : het oplosbaarheidsprofiel mag niet veranderen.

---

(1) Wanneer in de documentatie wordt verwezen naar de laatste editie van de farmacopee, behoeft geen kennisgeving te worden verricht indien de verandering wordt aangebracht binnen zes maanden na goedkeuring van de monografie.

BIJLAGE II

Wijzigingen in een vergunning om een geneesmiddel in de handel te brengen waarvoor een nieuwe aanvraag nodig is, zoals bedoeld in artikel 2

Bepaalde wijzigingen in een vergunning om een geneesmiddel in de handel te brengen, moeten worden beschouwd als een fundamentele wijziging in de voorwaarden van deze vergunning en kunnen derhalve niet worden beschouwd als een wijziging in de zin van artikel 15 van Richtlijn 75/319/EEG of in de zin van artikel 23 van Richtlijn 81/851/EEG. Voor deze wijzigingen, die hieronder worden vermeld, moet een aanvraag voor een nieuwe vergunning worden ingediend. Deze bijlage laat de bepalingen van artikel 4 van Richtlijn 65/65/EEG en artikel 5 van Richtlijn 81/851/EEG onverlet. Bij het onderzoek van de aanvraag voor een nieuwe vergunning zal het Bureau tevens onderzoeken of het eerdere geneesmiddel op grond van de communautaire wetgeving uit de handel moet worden genomen.

Wijzigingen waarvoor een nieuwe aanvraag nodig is

1. Veranderingen in de werkzame stof(fen)

   i) toevoeging van een of meer werkzame stoffen, inclusief antigeencomponenten voor vaccins;

   ii) schrapping van een of meer werkzame stoffen, inclusief antigeencomponenten voor vaccins;

   iii) kwantitatieve wijzigingen in de werkzame stoffen;

   iv) vervanging van een werkzame stof door een ander zout/ester/complex/derivaat (met dezelfde therapeutische groep);

   v) vervanging van een werkzame stof door een ander isomeer of een ander isomeermengsel of vervanging van een mengsel door één isomeer (b.v. vervanging van het racemaat door één enantiomeer);

   vi) vervanging van een stof van een biologische oorsprong of een via biotechnologische procédés geproduceerde stof door een stof met een andere molekuulstructuur; wijziging van de vector die voor de produktie van het antigeen of de grondstof wordt gebruikt, inclusief een moedercelbank met een andere herkomst;

   vii) gebruik van een nieuwe ligand of een nieuw koppelingsmechanisme voor een radiofarmaceuticum.

2. *Veranderingen in de therapeutische indicaties* [1]*:*

   i) toevoeging van een indicatie in een andere therapeutische groep voor behandeling, diagnose of profylaxe;

   ii) verandering van een indicatie in een indicatie uit een andere therapeutische groep voor behandeling, diagnose of profylaxe.

3. *Veranderingen in de sterkte, de farmaceutische vorm* [2] *en de toedieningsweg:*

   i) verandering in de biologische beschikbaarheid;

   ii) verandering in de farmacokinetiek, bij voorbeeld in de afgiftesnelheid;

   iii) toevoeging van een nieuwe sterkte;

   iv) verandering van de farmaceutische vorm of toevoeging van een nieuwe farmaceutische vorm;

   v) toevoeging van een nieuwe toedieningsweg.

4. *Veranderingen in geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik:*

   i) uitbreiding of verandering van de groep van soorten waarvoor het geneesmiddel bestemd is;

   ii) bekorting van de wachtijd na toediening van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik aan dieren die voor de produktie van levensmiddelen worden gebruikt.

---

(1) Therapeutische groep wordt gedefinieerd als het derde niveau van de ATC-indeling (Anatomical Therapeutic Chemical).
(2) Bij parenterale toediening moet onderscheid worden gemaakt tussen intra-arteriële, intraveneuze, intramusculaire, subcutane en andere toedieningswegen. Bij de toediening aan gevogelte worden inhalatie, orale toediening en oculaire toediening (verneveling) voor vaccinatie als gelijkwaardige toedieningswegen beschouwd.