

## II

*(Mededelingen)*MEDEDELINGEN VAN DE INSTELLINGEN, ORGANEN EN  
INSTANTIES VAN DE EUROPESE UNIE

## EUROPESE COMMISSIE

**Mededeling van de Commissie — Richtsnoeren over de bijzonderheden van de verschillende categorieën wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik**

(2010/C 17/01)

## 1. INLEIDING

Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie van 24 november 2008 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik <sup>(1)</sup>, hierna de „verordening inzake wijzigingen” genoemd, werd op 12 december 2008 in het Publicatieblad gepubliceerd. De verordening inzake wijzigingen heeft tot doel een eenvoudig, duidelijker en flexibeler wettelijk kader vast te stellen voor de behandeling van wijzigingen in vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen, terwijl een hoog beschermingsniveau voor de volksgezondheid en de diergezondheid wordt gehandhaafd.

De artikelen 2 en 3 en bijlage II van de verordening inzake wijzigingen bevatten algemene regels betreffende de typen wijzigingen en de indeling van wijzigingen. Daarnaast wordt de Commissie in artikel 4, lid 1, onder a), belast met het opstellen van richtsnoeren over de bijzonderheden van de verschillende categorieën wijzigingen.

In deze richtsnoeren worden dan ook bijzonderheden gegeven over de indeling van wijzigingen in de volgende categorieën, zoals gedefinieerd in artikel 2 van de verordening inzake wijzigingen: kleine wijzigingen van type IA, kleine wijzigingen van type IB en ingrijpende wijzigingen van type II, en worden waar nodig nadere bijzonderheden gegeven over de wetenschappelijke gegevens die voor specifieke wijzigingen moeten worden ingediend, en de manier waarop deze gegevens moeten worden gedocumenteerd. Er moet worden aangetekend dat de algemene documentatie die bij elke aanvraag voor wijzigingen in de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen moet worden gevoegd, is vastgesteld in bijlage IV bij de verordening inzake wijzigingen en in de richtsnoeren van de Commissie over de toepassing van de procedures die zijn vastgesteld in de hoofdstukken II, III en IV van

Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie van 24 november 2008 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

De definities die voor deze richtsnoeren van belang zijn, worden gegeven in Richtlijn 2001/82/EG, Richtlijn 2001/83/EG, Verordening (EG) nr. 726/2004 en in de verordening inzake wijzigingen. Bovendien heeft „testprocedure” in deze richtsnoeren dezelfde betekenis als „analytische procedure” en heeft „grenswaarden” dezelfde betekenis als „acceptatiecriteria”. „Specificatieparameter” is het kwaliteitskenmerk waarvoor een testprocedure en grenswaarden worden vastgesteld, bijvoorbeeld analyse, identiteit en watergehalte. Het toevoegen of verwijderen van een specificatieparameter behelst derhalve eveneens de bijbehorende testmethode en grenswaarden.

Wanneer moet worden verwezen naar specifieke wijzigingen in deze richtsnoeren, moet de wijziging in kwestie als volgt worden aangeduid: X.N.x.n

- X staat voor de hoofdletter van het hoofdstuk in de bijlage bij deze richtsnoeren waarin de wijziging is opgenomen (bijvoorbeeld A, B, C of D)
- N staat voor het Romeinse cijfer van het gedeelte van een hoofdstuk waarin de wijziging is opgenomen (bijvoorbeeld I, II, III ...)
- x staat voor de letter van de paragraaf in een hoofdstuk waarin de wijziging is opgenomen (bijvoorbeeld a, b, c ...)
- n staat voor het getal dat een specifieke wijziging in de bijlage bij deze richtsnoeren heeft (bijvoorbeeld 1, 2, 3 ...).

Deze richtsnoeren worden regelmatig bijgewerkt, waarbij rekening wordt gehouden met de aanbevelingen die overeenkomstig artikel 5 van de verordening zijn gedaan, evenals met de vooruitgang van de wetenschap en de techniek.

(<sup>1</sup>) PB L 334 van 12.12.2008, blz. 7.

## 2. RICHTSNOEREN VOOR DE INDELING VAN KLEINE WIJZIGINGEN VAN TYPE IA, KLEINE WIJZIGINGEN VAN TYPE IB EN INGRIPPENDE WIJZIGINGEN VAN TYPE II

De bijlage bij deze richtsnoeren bestaat uit vier hoofdstukken waarin wijzigingen worden ingedeeld die betrekking hebben op: A) administratieve veranderingen; B) kwaliteitsveranderingen; C) veranderingen op het gebied van veiligheid, werkzaamheid en geneesmiddelenbewaking en D) specifieke veranderingen van plasmabasisdossiers en vaccinantiegenbasisdossiers.

Voor elk hoofdstuk bevat de bijlage:

- een lijst van wijzigingen die moeten worden ingedeeld als kleine wijzigingen van type IA of ingrijpende wijzigingen van type II overeenkomstig de definities van artikel 2 van de verordening inzake wijzigingen en de indelingen in bijlage II bij de verordening inzake wijzigingen. Er wordt ook aangegeven bij welke kleine wijziging van type IA onmiddellijke kennisgeving is vereist, zoals vastgesteld in artikel 8, lid 1, van de verordening inzake wijzigingen;
- een lijst van voorbeelden van wijzigingen die als kleine wijzigingen van type IB moeten worden beschouwd, in de wetenschap dat deze categorie krachtens artikel 3 van de verordening inzake wijzigingen automatisch van toepassing is en dat de bijlage bij deze richtsnoeren derhalve geen uitputtende lijst voor deze categorie wijzigingen omvat.

De bijlage heeft geen betrekking op uitbreidingen omdat deze uitputtend worden vermeld in bijlage I bij de verordening inzake wijzigingen. Alle wijzigingen die zijn gespecificeerd in bijlage I bij de verordening inzake wijzigingen moeten worden beschouwd als uitbreidingen van de vergunningen voor het in de handel brengen; elke andere wijziging kan niet als zodanig worden ingedeeld.

Wanneer niet wordt voldaan aan een of meer voorwaarden die zijn vastgesteld in de bijlage van deze richtsnoeren voor een kleine wijziging van type IA, mag de betreffende wijziging worden ingediend als een wijziging van type IB tenzij de wijziging specifiek is ingedeeld als een ingrijpende wijziging van type II.

De specifieke ondersteunende gegevens voor wijzigingen van type IB en type II zijn afhankelijk van de precieze aard van de wijziging. In sommige gevallen wordt verwezen naar specifieke wetenschappelijke richtsnoeren.

Verder wordt, indien een wijziging leidt tot een herziening van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering of de bijsluiter (in deze richtsnoeren gezamenlijk „productinformatie” genoemd), deze verandering als onderdeel van de wijziging beschouwd. In dergelijke gevallen moet de geactualiseerde

productinformatie worden ingediend als onderdeel van de aanvraag. Proefmodellen of monsters moeten worden ingediend overeenkomstig „The rules governing medicinal products in the European Community”, deel 2A, Procedures for marketing authorisations; hoofdstuk 7, General information of the Notice to applicants (hierna „hoofdstuk 7 van de Notice to applicants” genoemd), of zoals van geval tot geval met de referentielidstaat of het Bureau wordt afgesproken.

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

Elke verandering in de inhoud van het dossier ter ondersteuning van een goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee moet worden ingediend bij het European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Indien het certificaat na beoordeling van deze verandering door het EDQM wordt herzien, moeten de desbetreffende vergunningen voor het in de handel brengen echter worden geactualiseerd.

In verband met deel III, punt 1, van bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG moeten voor veranderingen in plasmabasisdossiers (hierna PBD's) en vaccinantiegenbasisdossiers (VABD's) de beoordelingsprocedures voor wijzigingen in de verordening inzake wijzigingen worden gevolgd. Daarom bevat hoofdstuk D van deze richtsnoeren een lijst van wijzigingen die specifiek zijn voor dergelijke PBD's of VABD's. Na de beoordeling van deze wijzigingen moeten alle betreffende vergunningen voor het in de handel brengen worden geactualiseerd overeenkomstig hoofdstuk B.V van deze richtsnoeren. Indien de documentatie van het menselijk plasma dat als uitgangsstof is gebruikt voor een uit plasma bereid geneesmiddel niet als een PBD wordt ingediend, moeten wijzigingen aan deze uitgangsstof, zoals beschreven in het dossier van de vergunning voor het in de handel brengen, eveneens overeenkomstig deze bijlage worden verwerkt.

Wanneer in deze richtsnoeren sprake is van veranderingen in het dossier van de vergunning voor het in de handel brengen, worden toevoegingen, vervangingen of schrappingen bedoeld, tenzij een specifieke verandering is aangegeven. Indien er slechts tekstuele aanpassingen worden aangebracht in het dossier, hoeven deze aanpassingen doorgaans niet te worden ingediend als een afzonderlijke wijziging, maar kunnen ze worden opgenomen in een wijziging die betrekking heeft op dat gedeelte van het dossier. In dergelijke gevallen moet een verklaring worden ingediend dat de ingediende wijziging louter een tekstuele wijziging is die geen verdere gevolgen heeft voor de inhoud van het betreffende deel van het dossier.

## BIJLAGE

<i>Onderwerp/werkingsfeer van wijzigingen</i>	<i>Wijziging</i>	<i>Blz.</i>
A. <b>ADMINISTRATIEVE VERANDERINGEN</b> .....	1-7	4
B. <b>KWALITEITSVERANDERINGEN</b> .....		5
I. <b>Werkzame stof</b> .....		5
a) Vervaardiging .....	1-5	5
b) Controle van de werkzame stoffen .....	1-2	9
c) Sluitsysteem van de recipiënt .....	1-3	11
d) Stabiliteit .....	1	13
e) Ontwerpruimte .....	1-3	13
II. <b>Eindproduct</b> .....		14
a) Beschrijving en samenstelling .....	1-6	14
b) Vervaardiging .....	1-5	18
c) Controle van de excipientia .....	1-4	23
d) Controle van eindproduct .....	1-3	25
e) Sluitsysteem van de recipiënt .....	1-7	26
f) Stabiliteit .....	1	30
g) Ontwerpruimte .....	1-3	31
III. <b>CEP/TSE/monografieën</b> .....	1-2	32
IV. <b>Medische hulpmiddelen</b> .....	1-3	34
V. <b>Veranderingen in een vergunning voor het in de handel brengen als gevolg van andere regelgevingsprocedures</b> .....		35
a) PBD/VABD .....	1-2	35
b) Doorverwijzing .....	1	36
c) Wijzigingsbeheerprotocol .....	1	37
C. <b>VERANDERINGEN OP HET GEBIED VAN VEILIGHEID, WERKZAAMHEID EN GENEESMIDDELENBEWAKING</b> .....		37
I. <b>Geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik</b> .....	1-9	37
II. <b>Geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik — specifieke veranderingen</b> .....	1-6	40
D. <b>PBD/VABD</b> .....	1-23	41

## A. ADMINISTRATIEVE VERANDERINGEN

A.1. Verandering in de naam en/of het adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
<b>Voorwaarden</b>			
1. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet dezelfde rechtspersoon blijven.			
<b>Documentatie</b>			
1. Een officieel document van een relevante officiële instantie (bijvoorbeeld Kamer van Koophandel) waarin de nieuwe naam of het nieuwe adres wordt genoemd.			
2. Herziene productinformatie.			
A.2. Verandering in de (fantasie)naam van het geneesmiddel	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) voor centraal toegelaten producten	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) voor nationaal toegelaten producten		2	IB
<b>Voorwaarden</b>			
1. De controle door het EMEA van de aanvaardbaarheid van de nieuwe naam is afgerond en positief bevonden.			
<b>Documentatie</b>			
1. Kopie van het acceptatiebrief van het EMEA voor de nieuwe (fantasie)naam.			
2. Herziene productinformatie.			
A.3. Verandering in de naam van de werkzame stof	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
	1, 2	1, 2	IA <sub>IN</sub>
<b>Voorwaarden</b>			
1. De werkzame stof moet dezelfde blijven.			
2. Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik voor voedselproducerende diersoorten is de nieuwe naam vóór de toepassing van deze verandering gepubliceerd in Verordening (EG) nr. 470/2009.			
<b>Documentatie</b>			
1. Bewijs van aanvaarding door de WHO of een kopie van de INN-lijst. Voor kruidengeneesmiddelen, een verklaring dat de naam overeenkomt met de Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products en met de richtsnoeren over het vermelden van kruidenstoffen en kruidenpreparaten in (traditionele) kruidengeneesmiddelen.			
2. Herziene productinformatie.			
A.4. Verandering in de naam en/of het adres van een fabrikant (in voorkomend geval met inbegrip van locaties van kwaliteitsbewaking) of leverancier van de werkzame stof, uitgangsstof, reagens of het tussenproduct die/dat wordt gebruikt bij het vervaardigen van de werkzame stof (waar opgegeven in het productdossier) wanneer een goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee geen deel uitmaakt van het goedgekeurde dossier	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
	1	1, 2, 3	IA
<b>Voorwaarden</b>			
1. De fabricagelocatie en alle fabricagehandelingen blijven gelijk.			
<b>Documentatie</b>			
1. Een officieel document van een relevante officiële instantie (bijvoorbeeld Kamer van Koophandel) waarin de nieuwe naam en/of het nieuwe adres wordt genoemd.			
2. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik).			
3. Bij een verandering in de naam van de houder van het basisdossier werkzame stof, een bijgewerkt „toegangsbewijs”.			
A.5. Verandering in de naam en/of het adres van een fabrikant van het eindproduct, inclusief locaties van kwaliteitsbewaking	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Verantwoordelijke fabrikant voor de vrijgave van charges	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>

<b>b) Alle andere</b>	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>Voorwaarden</b>			
1. De fabricagelocatie en alle fabricagehandelingen blijven gelijk.			
<b>Documentatie</b>			
1. Kopie van de gewijzigde vergunning voor vervaardiging, indien beschikbaar, of een officieel document van een relevante officiële instantie (bijvoorbeeld Kamer van Koophandel, of indien niet beschikbaar, een regelgevend agentschap) waarin de nieuwe naam en/of het nieuwe adres wordt genoemd.			
2. Indien van toepassing, de wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik), inclusief herziene productinformatie voor zover van toepassing.			
<b>A.6. Verandering in ATC-code/ATC Vet-code</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>Voorwaarden</b>			
1. Verandering na toekenning van of wijziging in de ATC-code door de WHO/ATC Vet-code.			
<b>Documentatie</b>			
1. Bewijs van aanvaarding (door de WHO) of een kopie van de ATC-/ATC Vet-codelijst.			
2. Herziene productinformatie.			
<b>A.7. Schraping van fabricagelocaties (inclusief voor een werkzame stof, tussenproduct of eindproduct, verpakkingslocatie, voor de vrijgave van charges verantwoordelijke fabrikant, locatie waar chargebeproeving plaatsvindt, of leverancier van de uitgangsstof, reagens of het excipients (wanneer genoemd in het dossier))</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
	<b>1, 2</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>Voorwaarden</b>			
1. Er moet ten minste één locatie/fabrikant overblijven, zoals eerder is toegelaten, die dezelfde functie uitvoert als dege- ne(n) die bij de schrapping is of zijn betrokken.			
2. De schrapping mag niet het gevolg zijn van belangrijke tekortkomingen betreffende de fabricage.			
<b>Documentatie</b>			
1. In het aanvraagformulier voor de wijziging moeten de „huidige” en „voorgestelde” fabrikanten duidelijk worden aan- gegeven, zoals genoemd in punt 2.5 van het aanvraagformulier (deel IA).			
2. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de inde- ling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik), inclusief herziene product- informatie voor zover van toepassing.			

## B. KWALITEITSVERANDERINGEN

### B.I. WERKZAME STOF

#### B.I.a) Vervaardiging

<b>B.I.a.1. Verandering in de fabrikant van een uitgangsstof/reagens/tussenproduct die/dat in het fabricage-procedé van de werkzame stof wordt gebruikt of verandering in de fabrikant (in voorkomend geval met inbegrip van locaties van kwaliteitscontrole) van de werkzame stof, wanneer een goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopée geen deel uitmaakt van het goedgekeurde dossier</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
a) De voorgestelde fabrikant maakt deel uit van dezelfde farmaceutische groep als de huidige goedgekeurde fabrikant	<b>1, 2, 3</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
b) Opname van een nieuwe fabrikant van de werkzame stof die wordt ondersteund door een basisdossier werkzame stof (BDWS)			<b>II</b>

c) De voorgestelde fabrikant gebruikt een wezenlijk andere syntheseweg of fabricageomstandigheden, waardoor belangrijke kwaliteitskenmerken van de werkzame stof kunnen veranderen, zoals het kwalitatieve en/of kwantitatieve verontreinigingsprofiel waarvoor kwalificatie nodig is, of fysisch-chemische eigenschappen die van invloed zijn op de biobeschikbaarheid			II
d) Nieuwe fabrikant van materiaal waarvoor een beoordeling van de virale veiligheid en/of het TSE-risico nodig is			II
e) De verandering heeft betrekking op een biologische werkzame stof of op een uitgangsstof/reagens/tussenproduct die/dat bij de fabricage van een biologisch/immunologisch geneesmiddel wordt gebruikt			II
f) Verandering in de testregeling voor de kwaliteitsbewaking van de werkzame stof – vervanging of toevoeging van een locatie waar chargecontrole/-beproeving plaatsvindt	2, 4	1, 5	IA

#### Voorwaarden

1. Voor uitgangsstoffen en reagentia zijn de specificaties (inclusief procesinterne controles, analysemethoden voor alle materialen) identiek aan die welke reeds zijn goedgekeurd. Voor tussenproducten en werkzame stoffen zijn de specificaties (inclusief procesinterne controles, analysemethoden voor alle materialen), de bereidingsmethode (inclusief chargegrootte) en de gedetailleerde syntheseweg identiek aan die welke reeds zijn goedgekeurd.
2. De werkzame stof is geen biologische/immunologische stof of steriel.
3. Wanneer in het proces materialen van menselijke of dierlijke herkomst worden gebruikt, doet de fabrikant geen beroep op nieuwe leveranciers voor wie een beoordeling vereist is inzake virale veiligheid of naleving van de huidige *Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products*.
4. De methodeoverdracht van de oude naar de nieuwe locatie is met succes volbracht.

#### Documentatie

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik), indien van toepassing.
2. In voorkomend geval, een verklaring van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of de BDWS-houder dat de syntheseweg (of bij kruidengeneesmiddelen, indien van toepassing, de bereidingsmethode, geografische herkomst, de productie van het kruidengeneesmiddel en de productieroute), de procedures voor kwaliteitscontrole en specificaties van de werkzame stof en uitgangsstof/reagens/tussenproduct in het fabricageproces van de werkzame stof (indien van toepassing) hetzelfde zijn als die welke reeds zijn goedgekeurd.
3. Ofwel een TSE-goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee voor elke nieuwe materiaalbron of, indien van toepassing, gedocumenteerd bewijs dat de specifieke bron van het TSE-risicomateriaal eerder is beoordeeld door de bevoegde instantie en aantoonbaar voldoet aan de huidige *Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products*. De informatie moet de volgende gegevens bevatten: naam van de fabrikant, soort en weefsel waarvan het materiaal een derivaat is, land van herkomst van de brondieren, het gebruik en eerdere acceptatie. Voor de gecentraliseerde procedure moeten deze gegevens zijn opgenomen in een bijgewerkte TSE-tabel A (en B indien relevant).
4. Analysegegevens van de charge (in een vergelijkende tabel) voor ten minste twee charges (ten minste op proefschaal) van de werkzame stof van de huidige en voorgestelde fabrikanten/locaties.
5. In het aanvraagformulier voor de wijziging moeten de „huidige” en „voorgestelde” fabrikanten duidelijk worden aangegeven, zoals genoemd in punt 2.5 van het aanvraagformulier (deel IA).
6. Een verklaring door de bevoegde persoon van elke houder van de vergunning voor de vervaardiging die wordt genoemd in de aanvraag, wanneer de werkzame stof wordt gebruikt als uitgangsstof, en een verklaring door de bevoegde persoon van elke houder van de vergunning voor de vervaardiging die in de aanvraag wordt genoemd als verantwoordelijke voor de vrijgave van charges. In deze verklaringen moet worden vermeld dat de fabrikant(en) van de werkzame stof die in de aanvraag wordt/worden genoemd, handelt/handelen in overeenstemming met de gedetailleerde richtsnoeren voor goede fabricagepraktijken voor uitgangsstoffen. In bepaalde gevallen kan één enkele verklaring worden aanvaard (zie de opmerking bij wijziging nummer B.II.b.1).
7. In voorkomend geval, een toezegging van de fabrikant van de werkzame stof om de houder van de vergunning voor het in de handel brengen te informeren over elke verandering in het fabricageproces, de specificaties en testprocedures van de werkzame stof.



B.I.a.2. Veranderingen in het fabricageprocedé voor de werkzame stof	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Kleine verandering in het fabricageprocedé voor de werkzame stof	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Ingrijpende verandering in het fabricageprocedé voor de werkzame stof die een significante invloed kan hebben op de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van het geneesmiddel			II
c) De verandering heeft betrekking op een biologische/immunologische stof of het gebruik van een andere chemisch afgeleide stof bij de vervaardiging van een biologisch/immunologisch geneesmiddel en is niet gerelateerd aan een protocol			II
d) De verandering heeft betrekking op een kruiden-geneesmiddel en er is sprake van een verandering van: geografische herkomst, productieroute of productie			II
e) Kleine verandering in het vertrouwelijke gedeelte van een basisdossier werkzame stof		1, 2, 3, 4	IB

#### Voorwaarden

1. Geen nadelige verandering in het kwalitatieve en kwantitatieve verontreinigingsprofiel of in de fysisch-chemische eigenschappen.
2. De syntheseseweg blijft dezelfde, d.w.z. de tussenproducten blijven dezelfde en er worden geen nieuwe reagentia, katalysatoren of oplosmiddelen gebruikt in het proces. Voor kruidengeneesmiddelen blijven de geografische herkomst, de productie van de kruidensubstantie en de productieroute dezelfde.
3. De specificaties van de werkzame stof of de tussenproducten blijven ongewijzigd.
4. De verandering wordt volledig beschreven in het open („aanvragers”) gedeelte van een basisdossier werkzame stof, indien van toepassing.
5. De werkzame stof is geen biologische/immunologische stof.
6. De verandering heeft geen betrekking op de geografische herkomst, productieroute of productie van een kruiden-geneesmiddel.
7. De verandering heeft geen betrekking op het vertrouwelijke gedeelte van een basisdossier werkzame stof.

#### Documentatie

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in de EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik) en van het goedgekeurde basisdossier werkzame stof (indien van toepassing), met inbegrip van een directe vergelijking van het huidige en nieuwe proces.
2. Analysegegevens van de charge (in een vergelijkende tabel) voor ten minste twee charges (ten minste op proefschaal) die zijn geproduceerd volgens het huidige toegelaten en voorgestelde proces.
3. Kopie van de goedgekeurde specificaties van de werkzame stof.
4. In voorkomend geval een verklaring van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of de BDWS-houder dat er geen verandering is in het kwalitatieve en kwantitatieve verontreinigingsprofiel of in de fysisch-chemische eigenschappen, dat de syntheseseweg gelijk blijft en dat de specificaties van de werkzame stof of de tussenproducten hetzelfde blijven.

*Opmerking bij B.I.a.2.b):* Voor chemische werkzame stoffen heeft dit betrekking op ingrijpende veranderingen in de syntheseseweg of fabricageomstandigheden, waardoor belangrijke kwaliteitskenmerken van de werkzame stof kunnen veranderen, zoals het kwalitatieve en/of kwantitatieve verontreinigingsprofiel waarvoor kwalificatie nodig is, of fysisch-chemische eigenschappen die van invloed zijn op de biobeschikbaarheid.

B.I.a.3. Verandering in chargegrootte (inclusief het bereik van de chargegrootte) van de werkzame stof of het tussenproduct	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Maximaal het tienvoudige in vergelijking met de huidige goedgekeurde chargegrootte	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Schaalverkleining	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) De verandering vereist een beoordeling van de vergelijkbaarheid van een biologische/immunologische werkzame stof			II
d) Meer dan het tienvoudige in vergelijking met de huidige goedgekeurde chargegrootte		1, 2, 3, 4	IB

e) De schaal voor een biologische/immunologische werkzame stof is vergroot of verkleind zonder procesverandering (bijvoorbeeld dubbele lijn)	1, 2, 3, 4	IB
--	------------	----

**Voorwaarden**

- Veranderingen in de productiemethoden zijn alleen die welke noodzakelijk zijn voor de schaalvergroting of schaalverkleining, bv. gebruik van apparatuur van een andere omvang.
- De testresultaten van ten minste twee charges volgens de specificaties moeten beschikbaar zijn voor de voorgestelde chargegrootte.
- Het product in kwestie is geen biologisch/immunologisch geneesmiddel.
- De verandering heeft geen nadelige invloed op de reproduceerbaarheid van het proces.
- De verandering mag niet het gevolg zijn van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage of stabiliteitsproblemen.
- De specificaties van de werkzame stof of de tussenproducten blijven hetzelfde.
- De werkzame stof is niet steriel.
- De huidige goedgekeurde chargegrootte was niet goedgekeurd via een wijziging van type IA.

**Documentatie**

- De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik).
- De chargenummers van de beproefde charges met de voorgestelde chargegrootte.
- Analysegegevens van de charge (in een vergelijkende tabel) voor minimaal één productiecharge van de werkzame stof of het tussenproduct, vervaardigd volgens zowel de huidige goedgekeurde als de voorgestelde grootte. Chargegegevens voor de volgende twee volledige productiecharges moeten door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen op verzoek beschikbaar worden gesteld en moeten worden gemeld indien zij buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen).
- Kopie van de goedgekeurde specificaties van de werkzame stof (en van het tussenproduct, indien van toepassing).
- In voorkomend geval, een verklaring van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of de BDWS-houder dat de veranderingen in de productiemethoden alleen die zijn welke noodzakelijk zijn voor de schaalvergroting of schaalverkleining, bv. gebruik van apparatuur van een andere omvang, dat zij geen nadelige invloed op de reproduceerbaarheid van het proces hebben, dat zij niet het gevolg zijn van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage of van stabiliteitsproblemen en dat de specificaties van de werkzame stof of het tussenproduct gelijk blijven.

B.I.a.4. Verandering in de procesinterne tests of grenswaarden die tijdens de fabricage van de werkzame stof worden toegepast	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Aanscherping van procesinterne grenswaarden	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Toevoeging van een nieuwe procesinterne test en grenswaarden	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Schraping van een niet-significante procesinterne test	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Uitbreiding van de goedgekeurde grenswaarden voor een procesinterne test die een significante invloed kan hebben op de algemene kwaliteit van de werkzame stof			II
e) Schraping van een procesinterne test die een significante invloed kan hebben op de algemene kwaliteit van de werkzame stof			II
f) Toevoeging of vervanging van een procesinterne test als gevolg van een veiligheids- of kwaliteitskwestie		1, 2, 3, 4, 6	IB

**Voorwaarden**

- De verandering is niet het gevolg van een bij vroegere beoordelingen gedane toezegging om de gespecificeerde grenswaarden te herzien (bv. gedaan tijdens de procedure voor de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen of een procedure voor een wijziging van type II).
- De verandering is niet het gevolg van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage, bijvoorbeeld nieuwe ongekwalificeerde verontreiniging, verandering in totale verontreinigingsgrenswaarden.
- De veranderingen moeten binnen het bereik van de momenteel goedgekeurde grenswaarden liggen.
- De testprocedure blijft dezelfde, of er zijn slechts kleine veranderingen in de testprocedure.



5. Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-gestandaardiseerde techniek of een gestandaardiseerde techniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt.
6. De nieuwe testmethode is geen biologische/immunologische/immunochemische methode of een methode waarbij gebruik wordt gemaakt van een biologische reagens voor een biologische werkzame stof (bevat geen in een farmacopee opgenomen microbiologische standaardmethoden).

**Documentatie**

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik).
2. Vergelijkende tabel van huidige en voorgestelde procesinterne tests.
3. Details van nieuwe, niet in een farmacopee opgenomen analysemethoden en valideringsgegevens, in voorkomend geval.
4. Analysegegevens van de charge voor twee productiecharges (drie productiecharges voor biologische stoffen, tenzij gemotiveerd wordt waarom dit niet nodig is) van de werkzame stof voor alle specificatieparameters.
5. Rechtvaardiging/risicobeoordeling van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, respectievelijk de BDWS-houder, waarin wordt aangetoond dat de parameter niet significant is.
6. Rechtvaardiging van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, respectievelijk de BDWS-houder, voor de nieuwe procesinterne test en grenswaarden.

B.I.a.5. Veranderingen in de werkzame stof van een seizoensgebonden, prepandemisch of pandemisch vaccin tegen griep bij de mens	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Vervanging van de stam(men) van een seizoensgebonden, prepandemisch of pandemisch vaccin tegen griep bij de mens			II

B.I.b) *Controle van de werkzame stof*

B.I.b.1. Verandering in de specificatieparameters en/of grenswaarden van een werkzame stof of een uitgangsstof/tussenproduct/reagens die/dat in het fabricageprocedé van de werkzame stof wordt gebruikt	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Aanscherping van de gespecificeerde grenswaarden voor geneesmiddelen waarvoor officiële vrijgave van de charges vereist is	1, 2, 3, 4	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) Aanscherping van de gespecificeerde grenswaarden	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Toevoeging van een nieuwe specificatieparameter aan de specificatie met bijbehorende testmethode	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	IA
d) Schraping van een niet-significante specificatieparameter (bijvoorbeeld schraping van een verouderde parameter)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Schraping van een specificatieparameter die een significant effect kan hebben op de totale kwaliteit van de werkzame stof en/of het eindproduct			II
f) Verandering die buiten de goedgekeurde gespecificeerde grenswaarden voor de werkzame stof valt			II
g) Uitbreiding van de goedgekeurde gespecificeerde grenswaarden voor uitgangsstoffen/tussenproducten die een significant effect kan hebben op de totale kwaliteit van de werkzame stof en/of het eindproduct			II
h) Toevoeging of vervanging (exclusief biologische of immunologische stof) van een specificatieparameter als gevolg van een veiligheids- of kwaliteitskwestie		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

**Voorwaarden**

1. De verandering is niet het gevolg van een bij vroegere beoordelingen gedane toezegging om de gespecificeerde grenswaarden te herzien (bv. gedaan tijdens de procedure voor de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen of een procedure voor een wijziging van type II).
2. De verandering is niet het gevolg van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage, bijvoorbeeld nieuwe ongekwalificeerde verontreiniging, verandering in totale verontreinigingsgrenswaarden.

3. De veranderingen moeten binnen het bereik van de momenteel goedgekeurde grenswaarden liggen.
4. De testprocedure blijft dezelfde, of er zijn slechts kleine veranderingen in de testprocedure.
5. Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-gestandaardiseerde techniek of een gestandaardiseerde techniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt.
6. De nieuwe testmethode is geen biologische/immunologische/immunochemische methode of een methode waarbij gebruik wordt gemaakt van een biologische reagens voor een biologische werkzame stof (bevat geen in een farmacopee opgenomen microbiologische standaardmethoden).
7. De verandering betreft geen genotoxische verontreiniging.

#### Documentatie

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik).
2. Vergelijkende tabel van huidige en voorgestelde specificaties.
3. Details van nieuwe analysemethoden en valideringsgegevens, in voorkomend geval.
4. Analysegegevens van de charge voor twee productiecharges (drie productiecharges voor biologische stoffen, tenzij gemotiveerd wordt waarom dit niet nodig is) van de relevante stof voor alle specificatieparameters.
5. In voorkomend geval, vergelijkende gegevens over het oplosbaarheidsprofiel voor het eindproduct van ten minste één proefcharge die de werkzame stof bevat en die voldoet aan de huidige en voorgestelde specificatie. Voor kruiden-geneesmiddelen kunnen vergelijkende uiteenvalgegevens aanvaardbaar zijn.
6. Rechtvaardiging/risicobeoordeling van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, respectievelijk de BDWS-houder, waarin wordt aangetoond dat de parameter niet significant is.
7. Rechtvaardiging van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, respectievelijk de BDWS-houder, voor de nieuwe specificatieparameter en grenswaarden.

B.I.b.2. Verandering in de testprocedure voor een werkzame stof of een uitgangsstof/reagens/tussenproduct die/dat in het fabricageproces van de werkzame stof wordt gebruikt	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Kleine veranderingen in een goedgekeurde testprocedure	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Schraping van een testprocedure voor de werkzame stof of een uitgangsstof/reagens/tussenproduct, als er al een alternatieve testprocedure is goedgekeurd	7	1	IA
c) Andere veranderingen in een testprocedure (inclusief vervanging of toevoeging) voor een reagens, die geen significante gevolgen voor de totale kwaliteit van de werkzame stof heeft	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Verandering (vervanging) aan een biologische/immunologische/immunochemische testmethode of een methode waarbij een biologische reagens wordt gebruikt voor biologische werkzame stof, bijvoorbeeld peptidekaart, glycoformprofiel enz.			II
e) Andere veranderingen in een testprocedure (inclusief vervanging of toevoeging) voor de werkzame stof of een uitgangsstof/tussenproduct		1, 2	IB

#### Voorwaarden

1. Er is adequaat valideringsonderzoek uitgevoerd overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren waarin is aangetoond dat de aangepaste testprocedure minimaal gelijkwaardig is aan de oude.
2. Er zijn geen veranderingen in de totale verontreinigingsgrenswaarden en er zijn geen nieuwe ongekwalificeerde verontreinigingen aangetroffen.
3. De analysemethode moet dezelfde blijven (bv. een verandering in de kolomlengte of de temperatuur, maar niet een ander type kolom of methode).
4. De nieuwe testmethode is geen biologische/immunologische/immunochemische methode of een methode waarbij gebruik wordt gemaakt van een biologische reagens voor een biologische werkzame stof. (bevat geen in een farmacopee opgenomen microbiologische standaardmethoden).
5. Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-gestandaardiseerde techniek of een gestandaardiseerde techniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt.
6. De werkzame stof is geen biologische/immunologische stof.
7. Er is al een alternatieve testprocedure goedgekeurd voor de specificatieparameter en deze procedure is niet toegevoegd via een kennisgeving voor type IA/IA(IN).

**Documentatie**

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in de EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik), inclusief een beschrijving van de analysemethoden, een samenvatting van de valideringsgegevens en herziene specificaties voor verontreinigingen (indien van toepassing).
2. Vergelijkende valideringsresultaten of, indien gerechtvaardigd, vergelijkende analyseresultaten waaruit blijkt dat de huidige test en de voorgestelde test gelijkwaardig zijn. Deze eis geldt niet bij de toevoeging van een nieuwe test-procedure.

B.I.c) *Sluitsysteem van de recipiënt*

B.I.c.1. Verandering in de primaire verpakking van de werkzame stof	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Kwalitatieve en/of kwantitatieve samenstelling	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
b) Kwalitatieve en/of kwantitatieve samenstelling voor steriele en niet-bevroren biologische/immunologische werkzame stoffen			II
c) Vloeibare werkzame stoffen (niet steriel)		1, 2, 3, 5, 6	IB

**Voorwaarden**

1. Het voorgestelde verpakkingsmateriaal moet ten minste gelijkwaardig zijn aan het goedgekeurde materiaal wat de relevante eigenschappen ervan betreft.
2. Er is relevant stabiliteitsonderzoek gestart onder ICH-omstandigheden en er zijn relevante stabiliteitsparameters beoordeeld tijdens ten minste twee charges op proefschaal of op industriële schaal, en de aanvrager beschikt op het moment van toepassing over bevredigende stabiliteitsgegevens over een periode van ten minste drie maanden. Echter, als de voorgestelde verpakking resistenter is dan de bestaande verpakking, hoeven de stabiliteitsgegevens voor de periode van drie maanden nog niet beschikbaar te zijn. Dit onderzoek moet zijn afgerond en de gegevens moeten onmiddellijk aan de bevoegde instanties worden verstrekt indien zij buiten de specificaties vallen of aan het eind van de houdbaarheidstermijn/herbeproevingstermijn mogelijk buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen).
3. Steriele, vloeibare en biologische/immunologische werkzame stoffen zijn hiervan uitgesloten.

**Documentatie**

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik).
2. Passende gegevens over de nieuwe verpakking (bijvoorbeeld vergelijkende gegevens over doorlaatbaarheid voor bijvoorbeeld O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> en vocht), inclusief een bevestiging dat het materiaal voldoet aan de desbetreffende eisen uit de farmacopee of de EU-wetgeving inzake kunststof materialen en objecten die in contact komen met voedingsmiddelen.
3. Waar nodig moet worden aangetoond dat er geen interactie is tussen de inhoud en het verpakkingsmateriaal (bijvoorbeeld geen migratie van bestanddelen van het voorgestelde materiaal in de inhoud en geen verlies van bestanddelen van het product in de verpakking), inclusief bevestiging dat het materiaal voldoet aan de desbetreffende eisen uit de farmacopee of de EU-wetgeving inzake kunststof materialen en objecten die in contact komen met voedingsmiddelen.
4. Een verklaring van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, respectievelijk de BDWS-houder, dat het vereiste stabiliteitsonderzoek is gestart onder ICH-omstandigheden (waarbij de betreffende chargenummers zijn aangegeven) en dat, indien relevant, de aanvrager op het moment van toepassing beschikt over de vereiste minimale bevredigende stabiliteitsgegevens en dat de beschikbare gegevens geen problemen laten zien. Er moet eveneens worden verzekerd dat dit onderzoek zal worden voltooid en dat de gegevens onmiddellijk aan de bevoegde instanties zullen worden verstrekt indien zij buiten de specificaties vallen of aan het eind van de goedgekeurde houdbaarheidstermijn mogelijk buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen).
5. De resultaten van het onder ICH-omstandigheden uitgevoerde stabiliteitsonderzoek naar de relevante stabiliteitsparameters bij ten minste twee charges op proefschaal of industriële schaal voor een periode van ten minste drie maanden, en een verzekering dat dit onderzoek zal worden voltooid en dat de gegevens onmiddellijk aan de bevoegde instanties zullen worden verstrekt indien zij buiten de specificaties vallen of aan het eind van de goedgekeurde herbeproevingstermijn mogelijk buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen).
6. Vergelijking van de huidige en voorgestelde specificaties van de primaire verpakking, indien van toepassing.

B.I.c.2. Verandering in de specificatieparameters en/of grenswaarden van de primaire verpakking van de werkzame stof	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Aanscherping van de gespecificeerde grenswaarden	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Toevoeging van een nieuwe specificatieparameter aan de specificatie met bijbehorende testmethode	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA

c) <b>Schrapping van een niet-significante specificatieparameter (bijvoorbeeld schrapping van een verouderde parameter)</b>	1, 2	1, 2, 5	IA
d) <b>Toevoeging of vervanging van een specificatieparameter als gevolg van een veiligheids- of kwaliteitskwestie</b>		1, 2, 3, 4, 6	IB

**Voorwaarden**

1. De verandering is niet het gevolg van een bij vroegere beoordelingen gedane toezegging om de gespecificeerde grenswaarden te herzien (bv. gedaan tijdens de procedure voor de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen of een procedure voor een wijziging van type II) tenzij deze eerder is beoordeeld en is overeengekomen als onderdeel van een controlemaatregel.
2. De verandering is niet het gevolg van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage van het verpakkingsmateriaal of tijdens de opslag van de werkzame stof.
3. De veranderingen moeten binnen het bereik van de momenteel goedgekeurde grenswaarden liggen.
4. De testprocedure blijft dezelfde, of er zijn slechts kleine veranderingen in de testprocedure.
5. Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-gestandaardiseerde techniek of een gestandaardiseerde techniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt.

**Documentatie**

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik).
2. Vergelijkende tabel van huidige en voorgestelde specificaties.
3. Details van nieuwe analysemethoden en valideringsgegevens, in voorkomend geval.
4. Analysegegevens van de charge voor twee charges van de primaire verpakking voor alle specificatieparameters.
5. Rechtvaardiging/risicobeoordeling van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, respectievelijk de BDWS-houder, waarin wordt aangetoond dat de parameter niet significant is.
6. Rechtvaardiging van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, respectievelijk de BDWS-houder, voor de nieuwe specificatieparameter en grenswaarden.

<b>B.I.c.3. Verandering in testprocedure voor de primaire verpakking van de werkzame stof</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
a) <b>Kleine veranderingen in een goedgekeurde testprocedure</b>	1, 2, 3	1, 2	IA
b) <b>Andere veranderingen in een testprocedure (inclusief vervanging of toevoeging)</b>	1, 3, 4	1, 2	IA
c) <b>Schrapping van een testprocedure als er al een alternatieve testprocedure is goedgekeurd</b>	5	1	IA

**Voorwaarden**

1. Er is adequaat valideringsonderzoek uitgevoerd overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren waarin is aangetoond dat de aangepaste testprocedure minimaal gelijkwaardig is aan de oude.
2. De analysemethode moet dezelfde blijven (bv. een verandering in de kolomlengte of de temperatuur, maar niet een ander type kolom of methode).
3. Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-gestandaardiseerde techniek of een gestandaardiseerde techniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt.
4. De werkzame stof of het eindproduct is geen biologische/immunologische stof.
5. Er is nog steeds een testprocedure geregistreerd voor de specificatieparameter en deze procedure is niet toegevoegd via een kennisgeving voor type IA/IA(IN).

**Documentatie**

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in de EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik), inclusief een beschrijving van de analysemethoden en een samenvatting van de valideringsgegevens.
2. Vergelijkende valideringsresultaten of, indien gerechtvaardigd, vergelijkende analyseresultaten waaruit blijkt dat de huidige test en de voorgestelde test gelijkwaardig zijn. Deze eis geldt niet bij de toevoeging van een nieuwe testprocedure.

## B.I.d) Stabiliteit

B.I.d.1. Verandering in de herbeproevingstermijn/opslagperiode of opslagvoorwaarden voor de werkzame stof wanneer een goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee voor de herbeproevingstermijn geen deel uitmaakt van het goedgekeurde dossier	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
<b>a) Herbeproevingstermijn/opslagperiode</b>			
1. Inkorting	1	1, 2, 3	IA
2. Verlenging van de herbeproevingstermijn op basis van het feit dat de extrapolatie van de stabiliteitsgegevens niet overeenkomt met de ICH-richtsnoeren (*)			II
3. Verlenging van de opslagperiode van een biologische/immunologische werkzame stof die niet overeenkomt met een goedgekeurd stabiliteitsprotocol			II
4. Verlenging of invoering van een herbeproevingstermijn/opslagperiode die wordt ondersteund door realtimegegevens		1, 2, 3	IB
<b>b) Opslagvoorwaarden</b>			
1. Aanscherping van de opslagvoorwaarden van de werkzame stof	1	1, 2, 3	IA
2. Verandering in opslagvoorwaarden van biologische/immunologische werkzame stoffen wanneer het stabiliteitsonderzoek niet is uitgevoerd overeenkomstig een momenteel goedgekeurd stabiliteitsprotocol			II
3. Verandering in opslagvoorwaarden van de werkzame stof		1, 2, 3	IB

**Voorwaarden**

1. De verandering mag niet het gevolg zijn van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage of stabiliteitsproblemen.

**Documentatie**

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik). Deze moet de resultaten bevatten van geschikt reallimestabiliteitsonderzoek, uitgevoerd overeenkomstig de desbetreffende stabiliteitsrichtsnoeren voor ten minste twee (drie voor biologische geneesmiddelen) charges op proefschaal of industriële schaal van de werkzame stof in het goedgekeurde verpakkingsmateriaal voor de duur van de gevraagde herbeproevingstermijn of gevraagde opslagvoorwaarden.
2. Bevestiging dat er stabiliteitsonderzoek is uitgevoerd overeenkomstig het momenteel goedgekeurde protocol. Uit het onderzoek moet blijken dat nog steeds aan de overeengekomen relevante specificaties wordt voldaan.
3. Kopie van de goedgekeurde specificaties van de werkzame stof.

(\*) *Opmerking:* De herbeproevingstermijn geldt niet voor een biologische/immunologische werkzame stof.

## B.I.e) Ontwerpruimte

B.I.e.1. Opname van een nieuwe ontwerpruimte of uitbreiding van een goedgekeurde ontwerpruimte voor de werkzame stof die het volgende betreft	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Eén eenheidshandeling in het fabricageprocedé van de werkzame stof inclusief procesinterne controles en/of testprocedures		1, 2, 3	II
b) Testprocedures voor uitgangsstoffen/reagentia/tussenproducten en/of de werkzame stof		1, 2, 3	II

**Documentatie**

1. De ontwerpruimte is ontwikkeld overeenkomstig de relevante Europese en internationale wetenschappelijke richtsnoeren. Resultaten van product-, proces- en analyseontwikkelingsonderzoeken (bijvoorbeeld de interactie van de verschillende parameters die de ontwerpruimte vormen, moet worden onderzocht, inclusief risicobeoordeling en multivariate onderzoeken, indien van toepassing) die in voorkomend geval aantonen dat een systematisch en mechanistisch inzicht in de materiaalkenmerken en procesparameters voor de belangrijke kwaliteitskenmerken van de werkzame stof is verkregen.
2. Beschrijving van de ontwerpruimte in tabelvorm, met inbegrip van de variabelen (materiaalkenmerken en procesparameters, in voorkomend geval) en hun voorgestelde bereiken.
3. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik).

<b>B.I.e.2. Opname na goedkeuring van een wijzigingsbeheerprotocol voor de werkzame stof</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
		1, 2	II

**Documentatie**

1. Gedetailleerde beschrijving van de voorgestelde verandering.
2. Wijzigingsbeheerprotocol voor de werkzame stof.

<b>B.I.e.3. Schrapping van een goedgekeurd wijzigingsbeheerprotocol voor de werkzame stof</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
	1	1	IA <sub>IN</sub>

**Voorwaarden**

1. De schrapping van een goedgekeurd wijzigingsbeheerprotocol voor de werkzame stof is niet het resultaat van onverwachte gebeurtenissen of van buiten de specificaties vallende resultaten tijdens de uitvoering van de verandering(en) die in het protocol wordt of worden beschreven.

**Documentatie**

1. Een rechtvaardiging voor de voorgestelde schrapping.

**B.II. EINDPRODUCT****B.II.a) Beschrijving en samenstelling**

<b>B.II.a.1. Verandering of toevoeging in de opdruk, het ingeperste schrift of andere merktekens inclusief vervanging of toevoeging van voor het merken van het product gebruikte inkt</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
<b>a) Veranderingen in de opdruk, het ingeperste schrift of andere merktekens</b>	1, 2, 3	1, 2	IA <sub>IN</sub>
<b>b) Veranderingen in breuklijnen, bedoeld om tabletten in gelijke doses te verdelen</b>		1, 2, 3	IB

**Voorwaarden**

1. De specificaties betreffende de vrijgave en het einde van de houdbaarheidsstermijn van het eindproduct zijn niet gewijzigd (behalve wat het uiterlijk betreft).
2. Inkten moeten voldoen aan de toepasselijke wetgeving op farmaceutisch gebied.
3. De breuklijnen zijn niet bedoeld om de tabletten in gelijke doses te verdelen.

**Documentatie**

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik), inclusief een gedetailleerde tekening of beschrijving in woorden van het huidige en nieuwe uiterlijk, en inclusief herziene productinformatie voor zover van toepassing.
2. In voorkomend geval, monsters van het eindproduct (zie NTA, Vereisten voor monsters in de lidstaten).
3. Resultaten van de toepasselijke proeven van de Europese Farmacopee die de gelijkwaardigheid van de kenmerken/juiste dosering aantonen.



B.II.a.2. Verandering in de uiterlijke vorm of de afmetingen van de farmaceutische vorm	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Tabletten, capsules, zepillen en ovules met onmiddellijke afgifte	1, 2, 3, 4	1, 4	IA <sub>IN</sub>
b) Farmaceutische vormen met gastroresistente, gewijzigde of vertraagde afgifte en tabletten met breuklijnen bedoeld om de tabletten in gelijke doses te verdelen		1, 2, 3, 4, 5	IB

**Voorwaarden**

- Indien van toepassing is het oplosbaarheidsprofiel van het geherformuleerde product vergelijkbaar met het oude profiel. Voor kruidengeneesmiddelen is, wanneer geen oplosbaarheidstest mogelijk is, de uiteenvaltijd van het nieuwe product vergelijkbaar met die van het oude product.
- De specificaties betreffende de vrijgave en het einde van de houdbaarheidstermijn van het product zijn niet gewijzigd (behalve wat de afmetingen betreft).
- De kwalitatieve of kwantitatieve samenstelling en gemiddelde massa blijven ongewijzigd.
- De verandering heeft geen betrekking op een tablet met breuklijn bedoeld om het tablet in gelijke doses te verdelen.

**Documentatie**

- De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik), inclusief een gedetailleerde tekening van de huidige en nieuwe situatie, en inclusief herziene productinformatie voor zover van toepassing.
- Vergelijkende oplosbaarheidsgegevens voor ten minste één proefcharge voor de huidige en voorgestelde afmetingen (geen significante verschillen met betrekking tot de vergelijkbaarheid, zie de desbetreffende richtsnoeren over biobeschikbaarheid (voor geneesmiddelen voor menselijk of diergeneeskundig gebruik)). Voor kruidengeneesmiddelen kunnen vergelijkende uiteenvalgegevens aanvaardbaar zijn.
- Een rechtvaardiging voor het niet-indienen van een nieuw bio-equivalentieonderzoek overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren over biobeschikbaarheid (voor geneesmiddelen voor menselijk of diergeneeskundig gebruik).
- In voorkomend geval, monsters van het eindproduct (zie NTA, Vereisten voor monsters in de lidstaten).
- Resultaten van de toepasselijke proeven van de Europese Farmacopee die de gelijkwaardigheid van de kenmerken/juiste dosering aantonen.

B.II.a.3. Veranderingen in de samenstelling (excipientia) van het eindproduct	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Veranderingen in de bestanddelen van het kleurstoffensysteem of het smaakstoffensysteem			
1. Toevoeging, schrapping of vervanging	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IA <sub>IN</sub>
2. Toename of afname	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
3. Biologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en orale toediening waarvoor de kleur- of smaakstof belangrijk is voor de inname door de diersoort waarvoor het geneesmiddel bestemd is			II
b) Andere excipientia			
1. Kleine veranderingen in de kwantitatieve samenstelling van het eindproduct met betrekking tot excipientia	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Kwalitatieve of kwantitatieve veranderingen in een of meer excipientia die een significante invloed kunnen hebben op de veiligheid, kwaliteit of werkzaamheid van het geneesmiddel			II
3. Verandering die betrekking heeft op een biologisch/immunologisch product			II
4. Nieuwe excipientia die het gebruik van materialen van menselijke of dierlijke herkomst omvatten waarvoor een beoordeling van gegevens inzake virale veiligheid of TSE-risico nodig is			II

<b>5. Verandering die wordt ondersteund door een bio-equivalentieonderzoek</b>			<b>II</b>
<b>6. Vervanging van een enkel excipiens door een vergelijkbaar excipiens met dezelfde functionele eigenschappen en een vergelijkbaar niveau</b>		<b>1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10</b>	<b>IB</b>

#### Voorwaarden

1. Geen verandering in de functionele kenmerken van de farmaceutische vorm, bv. uiteenvaltijd, oplosbaarheidsprofiel.
2. Kleine wijzigingen in de formulering om het totale gewicht te behouden, moeten worden aangebracht met een excipiens dat reeds in belangrijke mate deel uitmaakt van de formulering van het eindproduct.
3. De specificatie van het eindproduct is alleen aangepast ten aanzien van uiterlijk/reuk/smaak en, indien relevant, weglating van een identificatietest.
4. Er is stabiliteitsonderzoek gestart onder ICH-omstandigheden (waarbij de chargenummers zijn aangegeven) en de desbetreffende stabiliteitsparameters zijn beoordeeld bij ten minste twee charges op proefschaal of industriële schaal, de aanvrager beschikt over bevredigende stabiliteitsgegevens over een periode van ten minste drie maanden (op het moment van toepassing voor wijzigingen van type IA en op het moment van de kennisgeving voor wijzigingen van type IB) en het stabiliteitsprofiel is vergelijkbaar met dat voor de huidige geregistreerde situatie. Er wordt verzekerd dat dit onderzoek zal worden voltooid en dat de gegevens onmiddellijk aan de bevoegde instanties zullen worden verstrekt indien zij buiten de specificaties vallen of aan het eind van de goedgekeurde houdbaarheidstermijn mogelijk buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen). Bovendien moet, indien relevant, een beproeving van de fotostabiliteit plaatsvinden.
5. Nieuw voorgestelde bestanddelen moeten voldoen aan de toepasselijke richtlijnen (bv. de Richtlijnen 94/36/EG en 2008/128/EG voor kleurstoffen die in levensmiddelen mogen worden gebruikt en Richtlijn 88/388/EEG voor smaakstoffen).
6. Voor nieuwe bestanddelen worden geen materialen van menselijke of dierlijke oorsprong gebruikt waarvoor een beoordeling vereist is van gegevens inzake virale veiligheid of de naleving van de huidige *Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products*.
7. In voorkomend geval heeft de verandering geen invloed op de differentiatie tussen sterktes en heeft deze geen negatieve gevolgen voor de aanvaardbaarheid van de smaak, voor pediatrische formuleringen.
8. Het oplosbaarheidsprofiel van het nieuwe product dat wordt vastgesteld aan de hand van minimaal twee charges op proefschaal, is vergelijkbaar met het oude (geen significante verschillen inzake vergelijkbaarheid, zie desbetreffende richtsnoeren over biobeschikbaarheid (voor geneesmiddelen voor menselijk of diergeneeskundig gebruik)). Voor kruidengeneesmiddelen is, wanneer geen oplosbaarheidstest mogelijk is, de uiteenvaltijd van het nieuwe product vergelijkbaar met die van het oude product.
9. De verandering is niet het gevolg van stabiliteitskwesaties en/of mag niet leiden tot potentiële veiligheidsproblemen, d.w.z. differentiatie tussen sterktes.
10. Het product in kwestie is geen biologisch/immunologisch geneesmiddel.

#### Documentatie

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik), inclusief identificatiemethoden voor elke nieuwe kleurstof, indien relevant, en inclusief herziene productinformatie voor zover van toepassing.
2. Een verklaring dat het vereiste stabiliteitsonderzoek is gestart onder ICH-omstandigheden (waarbij de betreffende chargenummers zijn aangegeven) en dat, indien relevant, de aanvrager op het moment van toepassing beschikt over de vereiste minimale bevredigende stabiliteitsgegevens en dat de beschikbare gegevens geen problemen laten zien. Er moet eveneens worden verzekerd dat dit onderzoek zal worden voltooid en dat de gegevens onmiddellijk aan de bevoegde autoriteiten zullen worden verstrekt indien zij buiten de specificaties vallen of aan het eind van de goedgekeurde houdbaarheidstermijn mogelijk buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen).
3. De resultaten van het onder ICH-omstandigheden uitgevoerde stabiliteitsonderzoek naar de desbetreffende stabiliteitsparameters bij ten minste twee charges op proefschaal of industriële schaal voor een periode van ten minste drie maanden, en een verzekering dat dit onderzoek zal worden voltooid en dat de gegevens onmiddellijk aan de bevoegde instanties zullen worden verstrekt indien zij buiten de specificaties vallen of aan het eind van de goedgekeurde houdbaarheidstermijn mogelijk buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen).
4. In voorkomend geval, monsters van het nieuwe product (zie Notice to Applicants, Vereisten voor monsters in de lidstaten).
5. Ofwel een goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee voor elk nieuw bestandsdeel afkomstig van voor TSE vatbare dieren ofwel, indien van toepassing, gedocumenteerd bewijs dat de specifieke bron van het TSE-risicomateriaal eerder is beoordeeld door de bevoegde instantie en aantoonbaar voldoet aan de werkingssfeer van de huidige *Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products*. Voor dergelijk materiaal moet de volgende informatie worden opgenomen: naam van de fabrikant, soort en weefsel waarvan het materiaal een derivaat is, land van herkomst van de brondieren en het gebruik ervan.

Voor de gecentraliseerde procedure moeten deze gegevens zijn opgenomen in een geactualiseerde TSE-tabel A (en B indien relevant).

6. Gegevens die aantonen dat het nieuwe excipiëns niet interfereert met de specificatietestmethoden voor het eindproduct, indien van toepassing.
7. Een rechtvaardiging voor de verandering/keuze van excipientia enz. op basis van geschikt farmaceutisch onderzoek (in voorkomende geval inclusief de stabiliteitsaspecten en antimicrobiële bewaring).
8. Voor doseringen in vaste vorm, vergelijkende gegevens voor het oplosbaarheidsprofiel van ten minste twee charges op proefschaal van het eindproduct in de nieuwe en oude samenstelling. Voor kruidengeneesmiddelen kunnen vergelijkende uiteenvalgegevens aanvaardbaar zijn.
9. Een rechtvaardiging voor het niet-indienen van een nieuw bio-equivalentieonderzoek overeenkomstig de huidige *Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*.
10. Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik voor voedselproducerende diersoorten, bewijs dat het excipiëns is ingedeeld overeenkomstig artikel 14, lid 2, onder c), van Verordening (EG) nr. 470/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 6 mei 2009 tot vaststelling van communautaire procedures voor het vaststellen van grenswaarden voor residuen van farmacologisch werkzame stoffen in levensmiddelen van dierlijke oorsprong, tot intrekking van Verordening (EEG) nr. 2377/90 van de Raad en tot wijziging van Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad en van Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad of, indien dit niet het geval is, een rechtvaardiging dat het excipiëns geen farmacologische activiteit heeft bij de dosis waarin het wordt toegediend aan het dier.

<b>B.II.a.4. Verandering in het gewicht van de omhulling van orale toedieningsvormen of verandering in het gewicht van de omhulling van capsules</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
a) Vaste farmaceutische vormen voor orale toediening	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Farmaceutische vormen met gastroresistente, gewijzigde of vertraagde afgifte waarbij de omhulling een belangrijke factor is voor het vrijgiftemechanisme			II

#### Voorwaarden

1. Het oplosbaarheidsprofiel van het nieuwe product, dat aan de hand van ten minste twee charges op proefschaal wordt bepaald, is vergelijkbaar met het oude profiel. Voor kruidengeneesmiddelen is, wanneer geen oplosbaarheidstest mogelijk is, de uiteenvaltijd van het nieuwe product vergelijkbaar met die van het oude product.
2. De omhulling is geen kritieke factor voor het afgiftemechanisme.
3. De specificatie van het eindproduct is alleen aangepast ten aanzien van het gewicht en de afmetingen, indien van toepassing.
4. Stabiliteitsonderzoek overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren is gestart met ten minste twee charges op proefschaal of industriële schaal, en de aanvrager beschikt op het moment van toepassing over bevredigende stabiliteitsgegevens over een periode van ten minste drie maanden en verzekert dat dit onderzoek zal worden voltooid. De gegevens zullen onmiddellijk aan de bevoegde instanties worden verstrekt indien zij buiten de specificaties vallen of aan het eind van de goedgekeurde houdbaarheidstermijn mogelijk buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen).

#### Documentatie

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik).
2. Een verklaring dat het vereiste stabiliteitsonderzoek is gestart onder ICH-omstandigheden (waarbij de betreffende chargenummers zijn aangegeven) en dat, indien relevant, de aanvrager op het moment van toepassing beschikt over de vereiste minimale bevredigende stabiliteitsgegevens en dat de beschikbare gegevens geen problemen laten zien. Er moet eveneens worden verzekerd dat dit onderzoek zal worden voltooid en dat de gegevens onmiddellijk aan de bevoegde instanties zullen worden verstrekt indien zij buiten de specificaties vallen of aan het eind van de goedgekeurde houdbaarheidstermijn mogelijk buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen). Bovendien moet, indien relevant, een beproeving van de fotostabiliteit plaatsvinden.

<b>B.II.a.5. Verandering in de concentratie van een totaal gebruik van parenterale producten met één enkele dosis, waarbij de hoeveelheid werkzame stof per eenheidsdosis (d.w.z. de sterkte) gelijk blijft</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
			II
<b>B.II.a.6. Schraping van de recipiënt voor het oplos- of verdunningsmiddel uit de verpakking</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
		1, 2	IB

#### Documentatie

1. Een rechtvaardiging voor de schraping, inclusief een verklaring met betrekking tot alternatieve middelen om het oplos- of verdunningsmiddel te verkrijgen zoals nodig is voor het veilig en werkzaam gebruik van het geneesmiddel.
2. Herziene productinformatie.

B.II.b) *Vervaardiging*

B.II.b.1. Vervanging of toevoeging van een fabricagelocatie voor een gedeelte van of het gehele fabricageproces van het eindproduct	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Locatie van secundaire verpakking	1, 2	1,3, 8	IA <sub>IN</sub>
b) Locatie van primaire verpakking	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA <sub>IN</sub>
c) Locatie waar een of meerdere fabricagehandelingen plaatsvinden, behalve de vrijgave van charges, de controle van charges en secundaire verpakking, voor biologische/immunologische geneesmiddelen			II
d) Locatie waarvoor een eerste of productspecifieke inspectie nodig is			II
e) Locatie waar een of meerdere fabricagehandelingen plaatsvinden, behalve de vrijgave van charges, de controle van charges, primaire en secundaire verpakking, voor niet-steriele geneesmiddelen		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Locatie waar een of meerdere fabricagehandelingen plaatsvinden, behalve de vrijgave van charges, de controle van charges en secundaire verpakking, voor steriele geneesmiddelen die zijn vervaardigd met behulp van een aseptische methode met uitzondering van biologische/immunologische geneesmiddelen		1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IB

**Voorwaarden**

- Bevredigende inspectie in de laatste drie jaar door een inspectiedienst van een van de lidstaten van de EER of van een land waarmee de EU een operationele overeenkomst inzake wederzijdse erkenning van goede fabricagepraktijken heeft gesloten.
- Locatie naar behoren erkend (om de farmaceutische vorm of het product in kwestie te vervaardigen).
- Product in kwestie is geen steriel product.
- Indien relevant, bijvoorbeeld voor suspensies en emulsies, is een valideringsregeling beschikbaar of is validering van de productie op de nieuwe locatie met succes uitgevoerd volgens het huidige protocol met ten minste drie charges op productieschaal.
- Product in kwestie is geen biologisch/immunologisch geneesmiddel.

**Documentatie**

- Bewijs dat de voorgestelde locatie naar behoren is erkend voor de farmaceutische vorm of het betreffende product, d.w.z.:

Voor een fabricagelocatie binnen de EER: een kopie van de huidige vergunning voor vervaardiging. Een verwijzing naar de EudraGMP-databank is voldoende nadat de openbare versie operationeel is;

Voor een fabricagelocatie buiten de EER, wanneer de EU een operationele overeenkomst inzake wederzijdse erkenning van goede fabricagepraktijken met het betrokken land heeft gesloten: een GMP-certificaat dat in de afgelopen drie jaar is afgegeven door de desbetreffende bevoegde instantie;

Voor een fabricagelocatie buiten de EER, wanneer er geen dergelijke overeenkomst inzake wederzijdse erkenning is gesloten: een GMP-certificaat dat in de afgelopen drie jaar is afgegeven door een inspectiedienst van een van de lidstaten van de EER. Een verwijzing naar de EudraGMP-databank is voldoende nadat de openbare versie operationeel is.

- Indien relevant moeten de chargenummers, bijbehorende chargegroottes en de fabricagedatum van de charges (33) die in het valideringsonderzoek zijn gebruikt, worden aangegeven, en moeten de valideringsgegevens worden gepresenteerd of moet het valideringsprotocol (schema) worden ingediend.
- In het aanvraagformulier voor de wijziging moeten de „huidige” en „voorgestelde” fabrikanten van het eindproduct duidelijk worden aangegeven, zoals genoemd in punt 2.5 van het aanvraagformulier (deel IA).
- Kopie van de goedgekeurde specificaties betreffende de vrijgave en het einde van de houdbaarheidstermijn, indien relevant.
- Analysegegevens van de charge voor één productiecharge en twee charges op proefschaal die het productieproces simuleren (of twee productiecharges) en vergelijkende gegevens voor de laatste drie charges van de vorige locatie; chargegegevens voor de volgende twee productiecharges moeten op verzoek beschikbaar zijn of worden gemeld indien zij buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen).

6. Voor halfvaste en vloeibare vormen waarin de werkzame stof in niet-opgeloste vorm aanwezig is, adequate valideeringsgegevens inclusief microscopische beeldvorming van deeltjesgroottedistributie en morfologie.
7. i) Als de nieuwe fabricagelocatie de werkzame stof als uitgangsstof gebruikt: een verklaring door de bevoegde persoon van die locatie, verantwoordelijk voor de vrijgave van charges dat de werkzame stof is vervaardigd overeenkomstig de gedetailleerde richtsnoeren voor goede fabricagepraktijken voor uitgangsstoffen, zoals aangenomen door de EU.
- ii) Bovendien, als de nieuwe fabricagelocatie zich binnen de EER bevindt en de werkzame stof als uitgangsstof gebruikt: een verklaring door de bevoegde persoon van de nieuwe fabricagelocatie dat de werkzame stof is vervaardigd overeenkomstig de gedetailleerde richtsnoeren voor goede fabricagepraktijken voor uitgangsstoffen, zoals aangenomen door de EU.
8. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik).
9. Als de fabricagelocatie niet dezelfde is als de locatie voor de primaire verpakking, moeten de omstandigheden van vervoer en bulkopslag worden gespecificeerd en gevalideerd.

**Opmerkingen:** Bij een verandering in een fabricagelocatie of bij een nieuwe fabricagelocatie in een land buiten de EER zonder een overeenkomst inzake wederzijdse erkenning van goede fabricagepraktijken met de EU, wordt houders van een vergunning voor het in de handel brengen geadviseerd om de betrokken bevoegde instanties te raadplegen voordat de kennisgeving wordt ingediend, en om informatie over eerdere EER-inspecties in de afgelopen 2-3 jaar en/of geplande EER-inspecties te verstrekken, inclusief inspectiedata, geïnspecteerde productcategorie, toezichtsautoriteit en andere relevante informatie. Dit vergemakkelijkt de regeling van een GMP-inspectie door een inspectiedienst van een van de lidstaten, indien nodig.

#### Verklaring van bevoegde personen met betrekking tot werkzame stoffen

Aangezien houders van een vergunning voor de vervaardiging uitsluitend overeenkomstig de GMP vervaardigde werkzame stoffen als uitgangsstoffen mogen gebruiken, wordt van elke vergunninghouder die de werkzame stof als uitgangsstof gebruikt een verklaring verwacht. Omdat de bevoegde persoon die verantwoordelijk is voor de certificering van de charge ook de algehele verantwoording voor elke charge heeft, wordt bovendien een verdere verklaring van deze bevoegde persoon verwacht wanneer de locatie voor de vrijgave van de charge afwijkt van bovengenoemde locatie.

In veel gevallen is er slechts één houder van een vergunning voor de vervaardiging bij de productie betrokken en is er dus maar een verklaring nodig. Maar wanneer er meer dan één houder van een vergunning voor de vervaardiging bij de productie betrokken is, kan het aanvaardbaar zijn om in plaats van het verstrekken van meerdere verklaringen, slechts één verklaring te verstrekken die door één bevoegde persoon is ondertekend. Dit wordt aanvaard op voorwaarde dat:

Uit de verklaring blijkt dat deze is ondertekend namens alle betrokken bevoegde personen.

De regeling wordt ondersteund door een technische overeenkomst zoals beschreven in hoofdstuk 7 van de GMP Guide en de bevoegde persoon die de verklaring verstrekt is degene die in de overeenkomst is aangewezen als degene die specifiek de verantwoording heeft voor de GMP-naleving door de fabrikant(en) van de werkzame stof. Opmerking: deze regeling wordt door de bevoegde instanties gecontroleerd.

De aanvragers worden eraan herinnerd dat de houder van een vergunning voor de vervaardiging overeenkomstig artikel 41 van Richtlijn 2001/83/EG en artikel 45 van Richtlijn 2001/82/EG over een bevoegd persoon moet beschikken en dat deze in de EER gevestigd moet zijn. Verklaringen van personeelsleden van fabrikanten in derde landen, inclusief personeelsleden die gevestigd zijn in partnerlanden van de overeenkomst inzake wederzijdse erkenning, worden dan ook niet geaccepteerd. Overeenkomstig artikel 46 bis, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG en artikel 50 bis, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG, wordt onder vervaardiging verstaan de volledige of gedeeltelijke vervaardiging, invoer, verdeling, verpakking of presentatie voorafgaande aan de opname in een geneesmiddel, met inbegrip van het opnieuw verpakken of etiketteren zoals dit gebeurt door een groothandelaar.

Er is geen verklaring nodig voor bloed of bloedbestanddelen; deze vallen onder Richtlijn 2002/98/EG.

B.II.b.2. Verandering in de regelingen voor de vrijgave van charges en de proeven voor de kwaliteitsbewaking van het eindproduct	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Vervanging of toevoeging van een locatie waar chargecontrole/-beproeving plaatsvindt	2, 3, 4	1, 2, 5	IA
b) Vervanging of toevoeging van een voor de vrijgave van charges verantwoordelijke fabrikant			
1. Exclusief chargecontrole/-beproeving	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
2. Inclusief chargecontrole/-beproeving	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
3. Inclusief chargecontrole/-beproeving voor een biologisch/immunologisch geneesmiddel, en een van de op deze locatie toegepaste testmethoden is een biologische/immunologische/immunochemische methode			II

#### Voorwaarden

1. De voor de vrijgave van charges verantwoordelijke fabrikant moet binnen de EER gevestigd zijn.
2. De locatie is naar behoren erkend.
3. Het product in kwestie is geen biologisch/immunologisch geneesmiddel.
4. De methodeoverdracht van de oude naar de nieuwe locatie of het nieuwe testlaboratorium is met succes voltoerd.



**Documentatie**

1. Voor een locatie binnen de EER: een kopie van de vergunning(en) voor de vervaardiging, of wanneer er geen vergunning voor de vervaardiging is, een certificaat van GMP-naleving dat in de afgelopen drie jaar is afgegeven door de desbetreffende bevoegde instantie.

Voor een fabricagelocatie buiten de EER, wanneer de EU een operationele overeenkomst inzake wederzijdse erkenning van goede fabricagepraktijken met het betrokken land heeft gesloten: een GMP-certificaat dat in de afgelopen drie jaar is afgegeven door de desbetreffende bevoegde instantie. Wanneer er geen dergelijke overeenkomst is gesloten, een GMP-certificaat dat in de afgelopen drie jaar is afgegeven door een bevoegde instantie binnen de EU/EER.

2. In het aanvraagformulier voor de wijziging moeten de „huidige” en „voorgestelde” fabrikanten van het eindproduct duidelijk worden aangegeven, zoals genoemd in punt 2.5 van het aanvraagformulier (deel IA).
3. Uitsluitend voor gecentraliseerde procedure: contactgegevens van de nieuwe contactpersoon in de EER voor tekortkomingen van het product en terugroepacties, indien van toepassing.
4. Een verklaring van de bevoegde persoon die verantwoordelijk is voor de certificering van de charge waarin wordt vermeld dat de fabrikant(en) van de werkzame stof die in de vergunning voor het in de handel brengen wordt/worden genoemd, handelt/handelen in overeenstemming met de gedetailleerde richtsnoeren voor goede fabricagepraktijken voor uitgangsstoffen. In bepaalde gevallen kan één enkele verklaring worden aanvaard (zie de opmerking bij wijziging nummer B.II.b.1).
5. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik), inclusief herziene productinformatie voor zover van toepassing.

<b>B.II.b.3. Veranderingen in het fabricageprocedé van het eindproduct</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
a) Kleine verandering in het fabricageprocedé van een vaste orale toedieningsvorm met onmiddellijke afgifte of oplossingen voor orale toediening	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 3, 4, 6, 7, 8	IA
b) Ingrijpende veranderingen in een fabricageprocedé die significante gevolgen kunnen hebben voor de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel			II
c) Het product is een biologisch/immunologisch geneesmiddel en de verandering vereist een beoordeling van de vergelijkbaarheid			II
d) Opname van een niet-gestandaardiseerde methode voor definitieve sterilisatie			II
e) Opname of toename van een overmaat voor de werkzame stof			II
f) Kleine verandering in het fabricageprocedé van een in water opgeloste suspensie voor orale toediening		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB

**Voorwaarden**

1. Geen verandering in het kwalitatieve en kwantitatieve verontreinigingsprofiel of in de fysisch-chemische eigenschappen.
2. Het product in kwestie is geen biologisch/immunologisch geneesmiddel of kruidengeneesmiddel.
3. Het fabricageprocedé, met inbegrip van de afzonderlijke fabricagestappen zoals de verwerking van tussenproducten, blijft gelijk en er zijn geen veranderingen in de fabricageoplosmiddelen die bij het procedé worden gebruikt.
4. Het huidige geregistreerde procedé moet worden gecontroleerd door relevante procesinterne controles en er zijn geen veranderingen (uitbreiding of schrapping van grenswaarden) vereist voor deze controles.
5. De specificaties van het eindproduct of de tussenproducten blijven ongewijzigd.
6. Het nieuwe procedé moet qua kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid in ieder opzicht een identiek product opleveren.
7. Relevant stabiliteitsonderzoek overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren is gestart met ten minste één charge op proefschaal of industriële schaal, en de aanvrager beschikt over stabiliteitsgegevens over een periode van ten minste drie maanden. Er wordt verzekerd dat dit onderzoek zal worden voltooid en dat de gegevens onmiddellijk aan de bevoegde instanties zullen worden verstrekt indien zij buiten de specificaties vallen of aan het eind van de goedgekeurde houdbaarheidstermijn mogelijk buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen).

**Documentatie**

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in de EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik), inclusief een directe vergelijking van het huidige en nieuwe procedé.



2. Voor halfvaste en vloeibare producten waarin de werkzame stof aanwezig is in niet-opgeloste vorm: adequate validering van de verandering inclusief microscopische beeldvorming van deeltjes die moeten worden gecontroleerd op zichtbare veranderingen in morfologie; vergelijkende grootteverdelinggegevens door een adequate methode.
3. Voor doseringen in vaste vorm: gegevens over het oplosbaarheidsprofiel voor één representatieve productiecharge en vergelijkende gegevens van de laatste drie charges uit het vorige procedé; gegevens over de volgende twee volledige productiecharges moeten op verzoek beschikbaar zijn of worden gemeld indien zij buiten de specificatie vallen (samen met voorgestelde maatregelen). Voor kruidengeneesmiddelen kunnen vergelijkende uiteenvalgegevens aanvaardbaar zijn.
4. Een rechtvaardiging voor het niet-indienen van een nieuw bio-equivalentieonderzoek overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren over biobeschikbaarheid (voor geneesmiddelen voor menselijk of diergeneeskundig gebruik).
5. Bij een verandering in het sterilisatieprocedé moeten er valideringsgegevens worden verstrekt.
6. Kopie van de goedgekeurde specificaties betreffende de vrijgave en het einde van de houdbaarheidstermijn.
7. Analysegegevens van de charge (in een vergelijkende tabel) van ten minste één charge die is geproduceerd volgens zowel het huidige goedgekeurde als het voorgestelde procedé. Chargegegevens voor de volgende twee volledige productiecharges moeten op verzoek beschikbaar worden gesteld en gemeld door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen indien zij buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen).
8. Verklaring dat het relevante stabiliteitsonderzoek is gestart onder ICH-omstandigheden (waarbij de betreffende chargenummers zijn aangegeven) en dat de desbetreffende stabiliteitsparameters zijn beoordeeld bij ten minste één charge op proefschaal of op industriële schaal en dat de aanvrager op het moment van de kennisgeving beschikt over bevredigende stabiliteitsgegevens over een periode van ten minste drie maanden en dat het stabiliteitsprofiel gelijk is aan de huidige geregistreerde situatie. Er wordt verzekerd dat dit onderzoek zal worden voltooid en dat de gegevens onmiddellijk aan de bevoegde instanties zullen worden verstrekt indien zij buiten de specificaties vallen of aan het eind van de goedgekeurde houdbaarheidstermijn mogelijk buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen).

B.II.b.4. Verandering in de chargegrootte (inclusief het bereik van de chargegrootte) van het eindproduct	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Maximaal het tienvoudige in vergelijking met de huidige goedgekeurde chargegrootte	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Schaalverkleining met een factor 10	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) De verandering vereist een beoordeling van de vergelijkbaarheid van een biologisch/immunologisch geneesmiddel			II
d) De verandering heeft betrekking op alle overige farmaceutische vormen die worden gefabriceerd via complexe fabricageprocedés			II
e) Meer dan het tienvoudige in vergelijking met de huidige goedgekeurde chargegrootte voor onmiddellijke vrijgave		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) De schaal voor een biologisch/immunologisch geneesmiddel is vergroot of verkleind zonder procesverandering (bijvoorbeeld dubbele lijn)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

#### Voorwaarden

1. De verandering heeft geen invloed op de reproduceerbaarheid en/of de consistentie van het product.
2. De verandering heeft betrekking op gestandaardiseerde farmaceutische vormen voor orale toediening met onmiddellijke afgifte of op niet-steriele vloeibare farmaceutische vormen.
3. Veranderingen in de productiemethode en/of in de procesinterne controles zijn alleen die welke noodzakelijk zijn voor de verandering in de schaalgrootte, d.w.z. gebruik van apparatuur van een andere omvang.
4. Valideringsregeling is beschikbaar of validering van de productie is met succes uitgevoerd volgens het huidige protocol met ten minste drie charges op de voorgestelde nieuwe chargegrootte overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren.
5. Het product in kwestie is geen biologisch/immunologisch geneesmiddel.
6. De verandering mag niet het gevolg zijn van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage of van stabiliteitsproblemen.
7. De huidige goedgekeurde chargegrootte was niet goedgekeurd via een wijziging van type IA.

#### Documentatie

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik).

2. Analysegegevens van de charge (in een vergelijkende tabel) van ten minste één productiecharge die is geproduceerd volgens zowel de huidige goedgekeurde als de voorgestelde grootte. Chargegegevens voor de volgende twee volledige productiecharges moeten op verzoek beschikbaar worden gesteld en gemeld door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen indien zij buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen).
3. Kopie van de goedgekeurde specificaties betreffende de vrijgave en het einde van de houdbaarheidstermijn.
4. Indien relevant moeten de chargenummers, bijbehorende chargegroottes en de fabricagedatum van de charges ( $\geq 3$ ) die in het valideringsonderzoek zijn gebruikt, worden aangegeven, of moet het valideringsprotocol (schema) worden ingediend.
5. De valideringsresultaten moeten worden verstrekt.
6. De resultaten van het onder ICH-omstandigheden uitgevoerde stabiliteitsonderzoek naar de desbetreffende stabiliteitsparameters bij ten minste één charge op proefschaal of industriële schaal voor een periode van ten minste drie maanden, en een verzekering dat dit onderzoek zal worden voltooid en dat de gegevens onmiddellijk aan de bevoegde instanties zullen worden verstrekt indien zij buiten de specificaties vallen of aan het eind van de goedgekeurde houdbaarheidstermijn mogelijk buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen). Voor biologische/immunologische geneesmiddelen: een verklaring dat er geen beoordeling van de vergelijkbaarheid nodig is.

<b>B.II.b.5. Verandering in de procesinterne tests of grenswaarden die tijdens de fabricage van het eindproduct worden toegepast</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
a) Aanscherping van procesinterne grenswaarden	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Toevoeging van nieuwe tests en grenswaarden	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Schrapping van een niet-significante procesinterne test	1, 2	1, 2, 6	IA
d) Schrapping van een procesinterne test die een significante invloed kan hebben op de algemene kwaliteit van het eindproduct			II
e) Uitbreiding van de goedgekeurde IPC-grenswaarden die een significante invloed kunnen hebben op de algemene kwaliteit van het eindproduct			II
f) Toevoeging of vervanging van een procesinterne test als gevolg van een veiligheids- of kwaliteitskwestie		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

#### **Voorwaarden**

1. De verandering is niet het gevolg van een bij vroegere beoordelingen gedane toezegging om de gespecificeerde grenswaarden te herzien (bv. gedaan tijdens de procedure voor de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen of een procedure voor een wijziging van type II).
2. De verandering is niet het gevolg van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage, bijvoorbeeld nieuwe ongekwalificeerde verontreiniging, verandering in totale verontreinigingsgrenswaarden.
3. De veranderingen moeten binnen het bereik van de momenteel goedgekeurde grenswaarden liggen.
4. De testprocedure blijft dezelfde, of er zijn slechts kleine veranderingen in de testprocedure.
5. Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-gestandaardiseerde techniek of een gestandaardiseerde techniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt.
6. De nieuwe testmethode is geen biologische/immunologische/immunochemische methode of een methode waarbij gebruik wordt gemaakt van een biologische reagens voor een biologische werkzame stof (bevat geen in een farmacopee opgenomen microbiologische standaardmethoden).

#### **Documentatie**

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik).
2. Vergelijkende tabel van huidige en voorgestelde procesinterne tests en grenswaarden.
3. Details van nieuwe analysemethoden en valideringsgegevens, in voorkomend geval.
4. Analysegegevens van de charge voor twee productiecharges (drie productiecharges voor biologische geneesmiddelen, tenzij gemotiveerd wordt waarom dit niet nodig is) van het eindproduct voor alle specificatieparameters.
5. In voorkomend geval, vergelijkende gegevens voor het oplosbaarheidsprofiel voor het eindproduct van ten minste één proefcharge die is vervaardigd met gebruik van de huidige en nieuwe procesinterne tests. Voor kruiden-geneesmiddelen kunnen vergelijkende uiteenvalgegevens aanvaardbaar zijn.
6. Rechtvaardiging/risicobeoordeling waaruit blijkt dat de parameter niet significant is.
7. Rechtvaardiging van de nieuwe procesinterne test en grenswaarden.

B.II.c) *Controle van de excipientia*

B.II.c.1. Verandering in de specificatieparameters en/of grenswaarden van een excipiens	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Aanscherping van de gespecificeerde grenswaarden	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Toevoeging van een nieuwe specificatieparameter aan de specificatie met bijbehorende testmethode	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Schraping van een niet-significante specificatieparameter (bijvoorbeeld schraping van een verouderde parameter)	1, 2	1, 2, 7	IA
d) Verandering buiten het goedgekeurde bereik van de gespecificeerde grenswaarden			II
e) Schraping van een specificatieparameter die een significante invloed kan hebben op de algemene kwaliteit van het eindproduct			II
f) Toevoeging of vervanging (exclusief biologisch of immunologisch geneesmiddel) van een specificatieparameter als gevolg van een veiligheids- of kwaliteitskwestie		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

**Voorwaarden**

1. De verandering is niet het gevolg van een bij vroegere beoordelingen gedane toezegging om de gespecificeerde grenswaarden te herzien (bv. gedaan tijdens de procedure voor de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen of een procedure voor een wijziging van type II).
2. De verandering is niet het gevolg van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage, bijvoorbeeld nieuwe ongequalificeerde verontreiniging, verandering in totale verontreinigingsgrenswaarden.
3. De veranderingen moeten binnen het bereik van de momenteel goedgekeurde grenswaarden liggen.
4. De testprocedure blijft dezelfde, of er zijn slechts kleine veranderingen in de testprocedure.
5. Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-gestandaardiseerde techniek of een gestandaardiseerde techniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt.
6. De nieuwe testmethode is geen biologische/immunologische/immunochemische methode of een methode waarbij gebruik wordt gemaakt van een biologische reagens (bevat geen in een farmacopee opgenomen microbiologische standaardmethoden).
7. De verandering betreft geen genotoxische verontreiniging.

**Documentatie**

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik).
2. Vergelijkende tabel van huidige en voorgestelde specificaties.
3. Details van nieuwe analysemethoden en valideringsgegevens, in voorkomend geval.
4. Analysegegevens van de charge voor twee productiecharges (drie productiecharges voor biologische excipientia) van het excipiens voor alle specificatieparameters.
5. In voorkomend geval, vergelijkende gegevens over het oplosbaarheidsprofiel voor het eindproduct van ten minste één proefcharge die het excipiens bevat en die voldoet aan de huidige en voorgestelde specificatie. Voor kruiden-geneesmiddelen kunnen vergelijkende uiteenvalgegevens aanvaardbaar zijn.
6. Een rechtvaardiging voor het niet-indienen van een nieuw bio-equivalentieonderzoek overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren over *biobeschikbaarheid* (voor geneesmiddelen voor menselijk of diergeneeskundig gebruik).
7. Rechtvaardiging/risicobeoordeling waaruit blijkt dat de parameter niet significant is.
8. Rechtvaardiging van de nieuwe specificatieparameter en de grenswaarden.

B.II.c.2. Verandering in de testprocedure voor een excipiens	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Kleine veranderingen in een goedgekeurde testprocedure	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Schraping van een testprocedure als er al een alternatieve testprocedure is goedgekeurd	5	1	IA
c) Vervanging van een biologische/immunologische/immunochemische testmethode of een methode waarbij een biologische reagens wordt gebruikt			II

<b>d) Andere veranderingen in een testprocedure (inclusief vervanging of toevoeging)</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
<b>Voorwaarden</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Er is adequaat valideringsonderzoek uitgevoerd overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren waarin is aangetoond dat de aangepaste testprocedure minimaal gelijkwaardig is aan de oude.</li> <li>2. Er zijn geen veranderingen in de totale verontreinigingsgrenswaarden en er zijn geen nieuwe ongekwalificeerde verontreinigingen aangetroffen.</li> <li>3. De analysemethode moet dezelfde blijven (bv. een verandering in de kolomlengte of de temperatuur, maar niet een ander type kolom of methode).</li> <li>4. De nieuwe testmethode is geen biologische/immunologische/immunochemische methode of een methode waarbij een biologische reagens wordt gebruikt (bevat geen in een farmacopee opgenomen microbiologische standaardmethoden).</li> <li>5. Er is al een alternatieve testprocedure goedgekeurd voor de specificatieparameter en deze procedure is niet toegevoegd via een kennisgeving voor type IA/IA(IN).</li> </ol>			
<b>Documentatie</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in de EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik), inclusief een beschrijving van de analysemethoden, een samenvatting van de valideringsgegevens en herziene specificaties voor verontreinigingen (indien van toepassing).</li> <li>2. Vergelijkende valideringsresultaten of, indien gerechtvaardigd, vergelijkende analyseresultaten waaruit blijkt dat de huidige test en de voorgestelde test gelijkwaardig zijn. Deze eis geldt niet bij de toevoeging van een nieuwe testprocedure.</li> </ol>			
<b>B.II.c.3. Verandering in de herkomst van een excipients of reagens met TSE-risico</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
<b>a) Van TSE-risicomateriaal naar plantaardige of synthetische herkomst</b>			
<b>1. Voor excipientia of reagentia die niet worden gebruikt bij de fabricage van een biologische/immunologische werkzame stof of in een biologisch/immunologisch geneesmiddel</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>2. Voor excipientia of reagentia die worden gebruikt bij de fabricage van een biologische/immunologische werkzame stof of in een biologisch/immunologisch geneesmiddel</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
<b>b) Verandering in of opname van TSE-risicomateriaal of vervanging van TSE-risicomateriaal door ander TSE-risicomateriaal, niet gedekt door een TSE-goedkeuringscertificaat</b>			<b>II</b>
<b>Voorwaarden</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. De specificaties betreffende het excipients, de vrijgave van het eindproduct en het einde van de houdbaarheidstermijn van het eindproduct blijven dezelfde.</li> </ol>			
<b>Documentatie</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Verklaring van de fabrikant of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het materiaal dat het een puur plantaardige of synthetische herkomst heeft.</li> <li>2. Gelijkwaardigheidsonderzoek van de materialen en de gevolgen voor de productie van het eindmateriaal en de gevolgen voor het gedrag (bv. oplossingseigenschappen) van het eindproduct.</li> </ol>			
<b>B.II.c.4. Verandering in de synthese of isolatie van een niet in een farmacopee opgenomen excipients (wanneer beschreven in het dossier)</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
<b>a) Kleine verandering in de synthese van een niet in een farmacopee opgenomen excipients</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA</b>
<b>b) De specificaties worden beïnvloed of er is een verandering in de fysisch-chemische eigenschappen van het excipients die van invloed kan zijn op de kwaliteit van het eindproduct</b>			<b>II</b>
<b>c) Het excipients is een biologische/immunologische stof</b>			<b>II</b>

**Voorwaarden**

1. De syntheseweg en specificaties blijven gelijk en er is geen verandering in het kwalitatieve en kwantitatieve verontreinigingsprofiel (met uitzondering van residuale oplosmiddelen, mits deze worden gecontroleerd overeenkomstig (V)ICH-grenswaarden), of in de fysisch-chemische eigenschappen.
2. Adjuvantia zijn uitgesloten.

**Documentatie**

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik).
2. Analysegegevens van de charge (in een vergelijkende tabel) voor ten minste twee charges (ten minste op proefschaal) van het excipiëns die zijn geproduceerd volgens het huidige en voorgestelde procedé.
3. In voorkomend geval, vergelijkende gegevens van het oplossingsprofiel voor het eindproduct van ten minste twee charges (ten minste op proefschaal). Voor kruidengeneesmiddelen kunnen vergelijkende uiteenvalgegevens aanvaardbaar zijn.
4. Kopie van de goedgekeurde en nieuwe (indien van toepassing) specificaties van het excipiëns.

B.II.d) *Controle van eindproduct*

B.II.d.1. Verandering in de specificatieparameters en/of grenswaarden van het eindproduct	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Aanscherping van de gespecificeerde grenswaarden	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Aanscherping van de gespecificeerde grenswaarden voor geneesmiddelen waarvoor officiële vrijgave van de charges vereist is	1, 2, 3, 4	1, 2	IA <sub>IN</sub>
c) Toevoeging van een nieuwe specificatieparameter aan de specificatie met bijbehorende testmethode	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Schraping van een niet-significante specificatieparameter (bijvoorbeeld schraping van een verouderde parameter)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Verandering buiten het goedgekeurde bereik van de gespecificeerde grenswaarden			II
f) Schraping van een specificatieparameter die een significante invloed kan hebben op de algemene kwaliteit van het eindproduct			II
g) Toevoeging of vervanging (exclusief biologische of immunologische geneesmiddel) van een specificatieparameter als gevolg van een veiligheids- of kwaliteitskwestie		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

**Voorwaarden**

1. De verandering is niet het gevolg van een bij vroegere beoordelingen gedane toezegging om de gespecificeerde grenswaarden te herzien (bv. gedaan tijdens de procedure voor de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen of een procedure voor een wijziging van type II).
2. De verandering is niet het gevolg van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage, bijvoorbeeld nieuwe ongekwalificeerde verontreiniging, verandering in totale verontreinigingsgrenswaarden.
3. De veranderingen moeten binnen het bereik van de momenteel goedgekeurde grenswaarden liggen.
4. De testprocedure blijft dezelfde, of er zijn slechts kleine veranderingen in de testprocedure.
5. Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-gestandaardiseerde techniek of een gestandaardiseerde techniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt.
6. De testmethode is geen biologische/immunologische/immunochemische methode of een methode waarbij gebruik wordt gemaakt van een biologische reagens voor een biologische werkzame stof.
7. De verandering betreft geen genotoxische verontreiniging.

**Documentatie**

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik).
2. Vergelijkende tabel van huidige en voorgestelde specificaties.
3. Details van nieuwe analysemethoden en valideringsgegevens, in voorkomend geval.

4. Analysegegevens van de charge voor twee productiecharges (drie productiecharges voor biologische stoffen, tenzij gemotiveerd wordt waarom dit niet nodig is) van het eindproduct voor alle specificatieparameters.
5. In voorkomend geval, vergelijkende gegevens over het oplosbaarheidsprofiel voor het eindproduct van ten minste één proefcharge die voldoen aan de huidige en voorgestelde specificatie. Voor kruidengeneesmiddelen kunnen vergelijkende uiteenvalgegevens aanvaardbaar zijn.
6. Rechtvaardiging/risicobeoordeling waaruit blijkt dat de parameter niet significant is.
7. Rechtvaardiging van de nieuwe specificatieparameter en de grenswaarden.

B.II.d.2. Verandering in de testprocedure voor het eindproduct	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Kleine veranderingen in een goedgekeurde testprocedure	1, 2, 3, 4	1,2	IA
b) Schraping van een testprocedure als er al een alternatieve methode is goedgekeurd	4	1	IA
c) Vervanging van een biologische/immunologische/immunochemische testmethode of een methode waarbij een biologische reagens wordt gebruikt			II
d) Andere veranderingen in een testprocedure (inclusief vervanging of toevoeging)		1, 2	IB

#### Voorwaarden

1. Er is adequaat valideringsonderzoek uitgevoerd overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren waarin is aangetoond dat de aangepaste testprocedure minimaal gelijkwaardig is aan de oude procedure.
2. Er zijn geen veranderingen in de totale verontreinigingsgrenswaarden en er zijn geen nieuwe ongekwalificeerde verontreinigingen aangetroffen.
3. De analysemethode moet dezelfde blijven (bv. een verandering in de kolomlengte of de temperatuur, maar niet een ander type kolom of methode).
4. De testmethode is geen biologische/immunologische/immunochemische methode of een methode waarbij een biologische reagens wordt gebruikt (bevat geen in een farmacopee opgenomen microbiologische standaardmethoden).

#### Documentatie

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in de EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik), inclusief een beschrijving van de analysemethode, een samenvatting van de valideringsgegevens en herziene specificaties voor verontreinigingen (indien van toepassing).
2. Vergelijkende valideringsresultaten of indien gerechtvaardigd, vergelijkende analyseresultaten waaruit blijkt dat de huidige test en de voorgestelde test gelijkwaardig zijn. Deze eis geldt niet bij de toevoeging van een nieuwe testprocedure.

B.II.d.3. Veranderingen die betrekking hebben op de opname van realtimevrijgave of parametrische vrijgave bij de fabricage van het eindproduct	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
			II

#### Documentatie

#### B.II.e) Sluitsysteem van de recipiënt

B.II.e.1. Verandering in de primaire verpakking van het eindproduct	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling			
1. Vaste farmaceutische vormen	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Halfvaste en niet-steriele vloeibare farmaceutische vormen		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Steriele geneesmiddelen en biologische/immunologische geneesmiddelen			II
4. De verandering heeft betrekking op een minder beschermende verpakking, waardoor ook de opslagvoorwaarden veranderen en/of de houdbaarheidstermijn wordt verkort			II



<b>b) Type recipiënt</b>			
<b>1. Vaste, halfvaste en niet-steriele vloeibare farmaceutische vormen</b>		<b>1, 2, 3, 5, 6, 7</b>	<b>IB</b>
<b>2. Steriele geneesmiddelen en biologische/immunologische geneesmiddelen</b>			<b>II</b>

**Voorwaarden**

- De verandering heeft alleen betrekking op hetzelfde verpakkings-/recipiënttype (bv. van blisterverpakking naar blisterverpakking).
- Het voorgestelde verpakkingsmateriaal moet ten minste gelijkwaardig zijn aan het goedgekeurde materiaal wat de relevante eigenschappen ervan betreft.
- Er is relevant stabiliteitsonderzoek gestart onder ICH-omstandigheden en er zijn relevante stabiliteitsparameters beoordeeld tijdens ten minste twee charges op proefschaal of op industriële schaal, en de aanvrager beschikt op het moment van toepassing over bevredigende stabiliteitsgegevens over een periode van ten minste drie maanden. Echter, als de voorgestelde verpakking resistenter is dan de bestaande verpakking, bv. een dikkere blisterverpakking, hoeven de stabiliteitsgegevens voor de periode van drie maanden nog niet beschikbaar te zijn. Dit onderzoek moet zijn afgerond en de gegevens moeten onmiddellijk aan de bevoegde instantie worden verstrekt indien zij buiten de specificaties vallen of aan het eind van de goedgekeurde houdbaarheidstermijn mogelijk buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen).

**Documentatie**

- De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik), inclusief herziene productinformatie voor zover van toepassing.
- Relevante gegevens over de nieuwe verpakking (vergelijkende gegevens over doorlaatbaarheid voor bijvoorbeeld O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> en vocht).
- Waar nodig moet worden aangetoond dat er geen interactie is tussen de inhoud en het verpakkingsmateriaal (bijvoorbeeld geen migratie van bestanddelen van het voorgestelde materiaal in de inhoud en geen verlies van bestanddelen van het product in de verpakking), inclusief bevestiging dat het materiaal voldoet aan de desbetreffende eisen uit de farmacopee of de EU-wetgeving inzake kunststof materialen en objecten die in contact komen met voedingsmiddelen.
- Een verklaring dat het vereiste stabiliteitsonderzoek is gestart onder ICH-omstandigheden (waarbij de betreffende chargenummers zijn aangegeven) en dat, indien relevant, de aanvrager op het moment van toepassing beschikt over de vereiste minimale bevredigende stabiliteitsgegevens en dat de beschikbare gegevens geen problemen laten zien. Er moet eveneens worden verzekerd dat dit onderzoek zal worden voltooid en dat de gegevens onmiddellijk aan de bevoegde instanties zullen worden verstrekt indien zij buiten de specificaties vallen of aan het eind van de goedgekeurde houdbaarheidstermijn mogelijk buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen).
- De resultaten van het onder ICH-omstandigheden uitgevoerde stabiliteitsonderzoek naar de relevante stabiliteitsparameters bij ten minste twee charges op proefschaal of industriële schaal voor een periode van ten minste drie maanden, en een verzekering dat dit onderzoek zal worden voltooid en dat de gegevens onmiddellijk aan de bevoegde instanties zullen worden verstrekt indien zij buiten de specificaties vallen of aan het eind van de goedgekeurde houdbaarheidstermijn mogelijk buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen).
- Vergelijkende tabel van de huidige en voorgestelde specificaties van de primaire verpakking, indien van toepassing.
- In voorkomend geval, monsters van de nieuwe recipiënt of het nieuwe het sluitsysteem (zie NTA, Vereisten voor monsters in de lidstaten/EMA).

Opmerking bij B.II.e.1.b): De aanvragers worden eraan herinnerd dat voor elke verandering die leidt tot een „nieuwe farmaceutische vorm” een uitbreidingsaanvraag moet worden ingediend.

<b>B.II.e.2. Verandering in de specificatieparameters en/of grenswaarden van de primaire verpakking van het eindproduct</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
<b>a) Aanscherping van de gespecificeerde grenswaarden</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>b) Toevoeging van een nieuwe specificatieparameter aan de specificatie met bijbehorende testmethode</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IA</b>
<b>c) Schraping van een niet-significante specificatieparameter (bijvoorbeeld schraping van een verouderde parameter)</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>IA</b>
<b>d) Toevoeging of vervanging van een specificatieparameter als gevolg van een veiligheids- of kwaliteitskwestie</b>		<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IB</b>

**Voorwaarden**

- De verandering is niet het gevolg van een bij vroegere beoordelingen gedane toezegging om de gespecificeerde grenswaarden te herzien (bv. gedaan tijdens de procedure voor de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen of een procedure voor een wijziging van type II).
- De verandering is niet het gevolg van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage.
- De veranderingen moeten binnen het bereik van de momenteel goedgekeurde grenswaarden liggen.
- De testprocedure blijft dezelfde, of er zijn slechts kleine veranderingen in de testprocedure.

5. Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-gestandaardiseerde techniek of een gestandaardiseerde techniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt.

#### Documentatie

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik).
2. Vergelijkende tabel van huidige en voorgestelde specificaties.
3. Details van nieuwe analysemethoden en valideringsgegevens, in voorkomend geval.
4. Analysegegevens van de charge voor twee charges van de primaire verpakking voor alle specificatieparameters.
5. Rechtvaardiging/risicobeoordeling waaruit blijkt dat de parameter niet significant is.
6. Rechtvaardiging van de nieuwe specificatieparameter en de grenswaarden.

B.II.e.3. Verandering in de testprocedure voor de primaire verpakking van het eindproduct	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Kleine veranderingen in een goedgekeurde testprocedure	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Andere veranderingen in een testprocedure (inclusief vervanging of toevoeging)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Schrapping van een testprocedure als er al een alternatieve testprocedure is goedgekeurd	5	1	IA

#### Voorwaarden

1. Er is adequaat valideringsonderzoek uitgevoerd overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren waarin is aangetoond dat de aangepaste testprocedure minimaal gelijkwaardig is aan de oude.
2. De analysemethode moet dezelfde blijven (bv. een verandering in de kolomlengte of de temperatuur, maar niet een ander type kolom of methode).
3. Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-gestandaardiseerde techniek of een gestandaardiseerde techniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt.
4. De werkzame stof of het eindproduct is geen biologische/immunologische stof.
5. Er is al een alternatieve testprocedure goedgekeurd voor de specificatieparameter en deze procedure is niet toegevoegd via een kennisgeving voor type IA/IA(IN).

#### Documentatie

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in de EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik), inclusief een beschrijving van de analysemethode en een samenvatting van de valideringsgegevens.
2. Vergelijkende valideringsresultaten of, indien gerechtvaardigd, vergelijkende analyseresultaten waaruit blijkt dat de huidige test en de voorgestelde test gelijkwaardig zijn. Deze eis geldt niet bij de toevoeging van een nieuwe testprocedure.

B.II.e.4. Verandering in de vorm of de afmetingen van de recipiënt of het sluitsysteem (primaire verpakking)	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Niet-steriele geneesmiddelen	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) De verandering in vorm of afmetingen heeft betrekking op een fundamenteel onderdeel van het verpakkingsmateriaal dat van invloed kan zijn op de aflevering, het gebruik, de veiligheid of de stabiliteit van het eindproduct			II
c) Steriele geneesmiddelen		1, 2, 3, 4	IB

#### Voorwaarden

1. Geen verandering in de kwalitatieve of kwantitatieve samenstelling van de recipiënt.
2. De verandering heeft geen betrekking op een fundamenteel onderdeel van het verpakkingsmateriaal dat van invloed is op de aflevering, het gebruik, de veiligheid of de stabiliteit van het eindproduct.
3. In geval van een verandering in de vrije ruimte of een verandering in de oppervlakte/volumeverhouding is stabiliteitsonderzoek overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren gestart en zijn relevante stabiliteitsparameters beoordeeld bij ten minste twee charges op proefschaal (drie voor biologische geneesmiddelen) of industriële schaal, en de aanvrager beschikt over stabiliteitsgegevens over een periode van ten minste drie maanden (zes maanden voor biologische/immunologische geneesmiddelen). Er wordt verzekerd dat dit onderzoek zal worden voltooid en dat de gegevens onmiddellijk aan de bevoegde instanties zullen worden verstrekt indien zij buiten de specificaties vallen of aan het eind van de goedgekeurde houdbaarheidstermijn mogelijk buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen).

**Documentatie**

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik), inclusief een beschrijving, gedetailleerde tekening en samenstelling van het materiaal voor de recipiënt of het sluitsysteem, en inclusief herziene productinformatie voor zover van toepassing.
2. In voorkomend geval, monsters van de nieuwe recipiënt of het nieuwe sluitsysteem (zie NTA, Vereisten voor monsters in de lidstaten).
3. Hervalideringsonderzoek is uitgevoerd voor steriele producten die definitief zijn gesteriliseerd. De chargenummers van de charges die in het hervalideringsonderzoek zijn gebruikt, moeten in voorkomend geval worden aangegeven.
4. In geval van een verandering in de vrije ruimte of een verandering in de oppervlakte/volumeverhouding, een verklaring dat stabiliteitsonderzoek is gestart onder ICH-omstandigheden (waarbij de betreffende chargenummers zijn aangegeven) en dat, indien relevant, de aanvrager beschikt over de vereiste minimale bevredigende stabiliteitsgegevens op het moment van toepassing voor kennisgevingen van type IA en op het moment van de indiening voor kennisgevingen van type IB, en dat de beschikbare gegevens geen problemen laten zien. Er moet eveneens worden verzekerd dat dit onderzoek zal worden voltooid en dat de gegevens onmiddellijk aan de bevoegde instanties zullen worden verstrekt indien zij buiten de specificaties vallen of aan het eind van de goedgekeurde houdbaarheidstermijn mogelijk buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen).

B.II.e.5. Verandering in de verpakkingsgrootte van het eindproduct	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Verandering in het aantal stuks (bv. tabletten, ampullen enz.) in een verpakking			
1. Verandering binnen het bereik van de momenteel goedgekeurde verpakkingsgrootten	1, 2	1, 3	IA <sub>IN</sub>
2. Verandering buiten het bereik van de momenteel goedgekeurde verpakkingsgrootten		1, 2, 3	IB
b) Schraping van verpakkingsgrootte(n)	3	1, 2	IA
c) Verandering in het vulgewicht/vulvolume van steriele parenterale multidosis (of enkele dosis, gedeeltelijk gebruik) geneesmiddelen, en biologische/immunologische parenterale multidosisgeneesmiddelen			II
d) Verandering in het vulgewicht/vulvolume van niet-parenterale multidosisproducten (of enkele dosis, gedeeltelijk gebruik)		1, 2, 3	IB

**Voorwaarden**

1. De nieuwe verpakkingsgrootte moet consistent zijn met de dosering en de behandelingsduur zoals goedgekeurd in de samenvatting van de productkenmerken.
2. Het materiaal van de primaire verpakking blijft hetzelfde.
3. De resterende productpresentatie(s) moet(en) toereikend zijn voor de doseringsinstructies en behandelingsduur zoals genoemd in de samenvatting van de productkenmerken.

**Documentatie**

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik), inclusief herziene productinformatie voor zover van toepassing.
2. Een rechtvaardiging voor de nieuwe/resterende verpakkingsgrootte, die aantoont dat de nieuwe/resterende verpakkingsgrootte consistent is met het doseringsvoorschrift en de gebruiksduur zoals goedgekeurd in de samenvatting van de productkenmerken.
3. Wanneer de stabiliteitsparameters van het geneesmiddel beïnvloed kunnen zijn, een verklaring dat er stabiliteitsonderzoek zal worden uitgevoerd overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren. De gegevens hoeven uitsluitend te worden gemeld indien zij buiten de specificaties vallen (samen met de voorgestelde maatregelen).

Opmerking bij B.II.e.5.c) en d): De aanvragers worden eraan herinnerd dat voor veranderingen in de „sterkte” van het geneesmiddel een uitbreidingsaanvraag moet worden ingediend.

B.II.e.6. Verandering in onderdelen van het (primaire) verpakkingmateriaal die niet in contact komen met de formulering van het eindproduct (zoals de kleur van flip-off-sluitingen, de kleurcoderingen op ampullen, verandering van naaldhoes (andere kunststof gebruikt))	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Veranderingen die van invloed zijn op de productinformatie	1	1	IA <sub>IN</sub>
b) Veranderingen die niet van invloed zijn op de productinformatie	1	1	IA

**Voorwaarden**

1. De verandering heeft geen betrekking op een onderdeel van het verpakkingsmateriaal dat van invloed is op de aflevering, het gebruik, de veiligheid of de stabiliteit van het eindproduct.

**Documentatie**

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik), inclusief herziene productinformatie voor zover van toepassing.

B.II.e.7. Verandering in de leverancier van verpakkingsonderdelen of toedieningssystemen (indien vermeld in het dossier)	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) <b>Schrapping van een leverancier</b>	1	1	IA
b) <b>Vervanging of toevoeging van een leverancier</b>	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) <b>Verandering in leverancier van voorzetkamers voor inhalators met dosering</b>			II

**Voorwaarden**

1. Geen weglating van verpakkingsonderdeel of toedieningssysteem.
2. De kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de verpakkingsonderdelen of toedieningssystemen en de ontwerp-specificaties blijven dezelfde.
3. De specificaties en de methode voor kwaliteitscontrole zijn ten minste gelijkwaardig.
4. De sterilisatiemethode en -voorwaarden blijven dezelfde, indien van toepassing.

**Documentatie**

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik).
2. Voor toedieningssystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, bewijs van CE-merkteken.
3. Vergelijkende tabel van huidige en voorgestelde specificaties, indien van toepassing.

B.II.f) *Stabiliteit*

B.II.f.1. Verandering in de houdbaarheidstermijn of opslagvoorwaarden van het eindproduct	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) <b>Inkorting van de houdbaarheidstermijn van het eindproduct</b>			
1. <b>Zoals verpakt voor verkoop</b>	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
2. <b>Na eerste opening</b>	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
3. <b>Na verdunning of reconstitutie</b>	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
b) <b>Verlenging van de houdbaarheidstermijn van het eindproduct</b>			
1. <b>Zoals verpakt voor verkoop (ondersteund door realtimegegevens)</b>		1, 2, 3	IB
2. <b>Na eerste opening (ondersteund door realtimegegevens)</b>		1, 2, 3	IB
3. <b>Na verdunning of reconstitutie (ondersteund door realtimegegevens)</b>		1, 2, 3	IB
4. <b>Verlenging van de houdbaarheidstermijn op basis van extrapolatie van de stabiliteitsgegevens, niet overeenkomstig de ICH-richtsnoeren (*)</b>			II
5. <b>Verlenging van de opslagperiode van een biologisch/immunologisch geneesmiddel overeenkomstig een goedgekeurd stabiliteitsprotocol</b>		1, 2, 3	IB
c) <b>Verandering in opslagvoorwaarden voor biologische geneesmiddelen wanneer het stabiliteitsonderzoek niet is uitgevoerd overeenkomstig een goedgekeurd stabiliteitsprotocol</b>			II
d) <b>Verandering in de opslagvoorwaarden voor het eindproduct of het verdunde/gereconstitueerde product</b>		1, 2, 3	IB

**Voorwaarden**

1. De verandering mag niet het gevolg zijn van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage of van stabiliteitsproblemen.

**Documentatie**

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik). Deze moet in voorkomend geval de resultaten bevatten van het toepasselijke reallimestabiliteitsonderzoek (voor de gehele houdbaarheidsduur), uitgevoerd overeenkomstig de relevante stabiliteitsrichtsnoeren voor ten minste twee charges op proefschaal <sup>(1)</sup> van het eindproduct in het goedgekeurde verpakkingsmateriaal en/of na eerste opening of reconstitutie; in voorkomend geval moeten resultaten van toepasselijke microbiologische testen worden bijgevoegd.

<sup>(1)</sup> Charges op proefschaal kunnen worden geaccepteerd met een toezegging om de houdbaarheid bij charges op productieschaal te verifiëren.

2. Herziene productinformatie.
3. Kopie van de goedgekeurde productspecificatie voor de houdbaarheid van het eindproduct en in voorkomend geval de specificaties na verdunning/reconstitutie of eerste opening.

(\*) *Opmerking:* Extrapolatie geldt niet voor biologische/immunologische geneesmiddelen.

**B.II.g) Ontwerpruimte**

<b>B.II.g.1. Opname van een nieuwe ontwerpruimte of uitbreiding van een goedgekeurde ontwerpruimte voor het eindproduct, met uitzondering van biologische geneesmiddelen, die het volgende betreft</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
a) Eén of meer eenheidshandelingen in het fabricageproces van het eindproduct inclusief de resulterende procesinterne controles en/of testprocedures		1, 2, 3	II
b) Testprocedures voor excipientia/tussenproducten en/of het eindproduct		1, 2, 3	II

**Documentatie**

1. Resultaten van product- en procesontwikkelingsonderzoeken (inclusief risicobeoordeling en multivariate onderzoeken, indien van toepassing) die aantonen dat een systematisch en mechanistisch inzicht in de materiaalkenmerken en procesparameters voor de belangrijke kwaliteitskenmerken van het eindproduct is verkregen.
2. Beschrijving van de ontwerpruimte in tabelvorm, met inbegrip van de variabelen (materiaalkenmerken en procesparameters, in voorkomend geval) en hun voorgestelde bereiken.
3. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik).

<b>B.II.g.2. Opname na goedkeuring van een wijzigingsbeheerprotocol dat is gerelateerd aan het eindproduct</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
		1, 2	II

**Documentatie**

1. Gedetailleerde beschrijving van de voorgestelde verandering.
2. Wijzigingsbeheerprotocol dat is gerelateerd aan het eindproduct.

<b>B.II.g.3. Schraping van een goedgekeurd wijzigingsbeheerprotocol dat is gerelateerd aan het eindproduct</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
	1	1	IA <sub>IN</sub>

**Voorwaarden**

1. De schraping van een goedgekeurd wijzigingsbeheerprotocol dat is gerelateerd aan het eindproduct is niet het resultaat van onverwachte gebeurtenissen of van buiten de specificaties vallende resultaten tijdens de uitvoering van de verandering(en) die in het protocol wordt of worden beschreven.

**Documentatie**

1. Een rechtvaardiging voor de voorgestelde schraping.

## B.III. CEP/TSE/MONOGRAFIEËN

B.III.1. Indiening van een nieuw of geactualiseerd goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
Voor een werkzame stof Voor een uitgangsstof/reagens/tussenproduct die/dat wordt gebruikt in het fabricageprocedé van de werkzame stof Voor een excipiens			
<b>a) Goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee voor de relevante monografie uit de Europese Farmacee</b>			
1. Nieuw certificaat van een reeds goedgekeurde fabrikant	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
2. Geactualiseerd certificaat van een reeds goedgekeurde fabrikant	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Nieuw certificaat van een nieuwe fabrikant (vervanging of toevoeging)	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
<b>b) TSE-goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee voor een werkzame stof/uitgangsstof/reagens/tussenproduct of excipiens</b>			
1. Nieuw certificaat voor een werkzame stof van een nieuwe of reeds goedgekeurde fabrikant	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
2. Nieuw certificaat voor een uitgangsstof/reagens/tussenproduct of excipiens van een nieuwe of reeds goedgekeurde fabrikant	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Geactualiseerd certificaat van een reeds goedgekeurde fabrikant	7	1, 2, 3, 4, 5	IA

**Voorwaarden**

- De specificaties betreffende de vrijgave en het einde van de houdbaarheidstermijn van het eindproduct blijven dezelfde.
- De aanvullende specificaties voor verontreinigingen (ten opzichte van de Europese Farmacopee; met uitzondering van residuale oplossingsmiddelen, mits overeenkomstig ICH/VICH) en de productspecifieke vereisten (bv. deeltjesgrootteprofielen, polymorfe vorm) zijn onveranderd (of aangescherpt), indien van toepassing.
- Het fabricageprocedé van de werkzame stof, uitgangsstof/reagens/tussenproduct omvat niet het gebruik van materialen van menselijke of dierlijke herkomst waarvoor een beoordeling van gegevens inzake virale veiligheid is vereist.
- Uitsluitend voor de werkzame stof zal dit onmiddellijk voor het gebruik worden beproefd, indien in het goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee geen herbeproevingstermijn is opgenomen of indien het dossier nog geen gegevens ter ondersteuning van een herbeproevingstermijn bevat.
- Het betreft geen steriel(e) werkzame stof/uitgangsstof/reagens/tussenproduct/excipiens.
- De stof wordt niet opgenomen in een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat bestemd is voor diersoorten die vatbaar zijn voor TSE.
- Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik: er is geen verandering in de herkomst van het materiaal.
- Voor kruidengeneesmiddelen: de productieroute, fysieke vorm, het extractiesolvent en de geneesmiddel/extractverhouding blijven gelijk.

**Documentatie**

- Kopie van het huidige (geactualiseerde) goedkeuringscertificaat van de Europese Farmacopee.
- Bij toevoeging van een fabricagelocatie moeten in het aanvraagformulier voor de wijziging de „huidige” en „voorgestelde” fabrikanten duidelijk worden aangegeven, zoals genoemd in punt 2.5 van het aanvraagformulier (deel IA).
- De wijziging van de relevante gedeelte van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling).



4. In voorkomend geval, een document met informatie over materialen die binnen het werkingsbereik vallen van de *Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products*, inclusief de materialen die worden gebruikt bij de fabricage van de werkzame stof/het excipiens. Voor dergelijk materiaal moet de volgende informatie worden opgenomen: naam van de fabrikant, soort en weefsel waarvan het materiaal een derivaat is, land van herkomst van de brondieren en het gebruik ervan.

Voor de gecentraliseerde procedure moeten deze gegevens zijn opgenomen in een geactualiseerde TSE-tabel A (en B indien relevant).

5. Voor een werkzame stof: een verklaring door de bevoegde persoon van elke houder van een vergunning voor de vervaardiging die wordt genoemd in de aanvraag, wanneer de werkzame stof wordt gebruikt als uitgangsstof, en een verklaring door de bevoegde persoon van elke houder van een vergunning voor de vervaardiging die in de aanvraag wordt genoemd als verantwoordelijke voor de vrijgave van charges. In deze verklaringen moet worden vermeld dat de fabrikant(en) van de werkzame stof die in de aanvraag wordt/worden genoemd, handelt/handelen in overeenstemming met de gedetailleerde richtsnoeren voor goede fabricagepraktijken voor uitgangsstoffen. In bepaalde gevallen kan één enkele verklaring worden aanvaard (zie de opmerking bij wijziging nummer B.II.b.1). Voor de fabricage van tussenproducten is eveneens een verklaring door een bevoegd persoon nodig, maar voor actualiseringen van certificaten voor werkzame stoffen en tussenproducten is een verklaring door een bevoegd persoon alleen maar vereist wanneer er een verandering is in de daadwerkelijk opgenomen fabricagelocaties, in vergelijking met de eerder geregistreerde versie van het certificaat.

B.III.2. Verandering om te voldoen aan de Europese Farmacopee of aan een nationale farmacopee van een lidstaat	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Verandering in de specificatie(s) van een vroeger niet in een farmacopee opgenomen stof om te voldoen aan de Europese Farmacopee of aan een nationale farmacopee van een lidstaat			
1. Werkzame stof	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
2. Excipiens/werkzame stof/uitgangsstof	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) Verandering om te voldoen aan een actualisering van de relevante monografie van de Europese Farmacopee of een nationale farmacopee van een lidstaat	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Verandering in de specificaties door overgang van een nationale farmacopee van een lidstaat naar de Europese Farmacopee	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

#### Voorwaarden

- De verandering wordt uitsluitend aangebracht om aan de farmacopee te voldoen.
- De aanvullende specificaties ten opzichte van de farmacopee voor productspecifieke eigenschappen zijn onveranderd (bv. deeltjesgrootteprofielen, polymorfe vorm of bv. bioanalyses, aggregaten).
- Geen significante veranderingen in het kwalitatieve en kwantitatieve verontreinigingsprofiel tenzij de specificaties zijn aangescherpt.
- Aanvullende validering van een nieuwe of veranderde in een farmacopee opgenomen methode is niet vereist.
- Voor kruidengeneesmiddelen: de productieroute, fysieke vorm, het extractiesolvent en de geneesmiddel/extractieverhouding blijven gelijk.

#### Documentatie

- De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik).
- Vergelijkende tabel van huidige en voorgestelde specificaties.
- Analysegegevens van de charge voor twee productiecharges van de relevante stof voor alle tests in de nieuwe specificatie.
- Gegevens die de geschiktheid van de monografie aantonen om de stof te controleren, bv. een vergelijking van de potentiële verontreinigingen met de transparantienota van de monografie.
- In voorkomend geval, analysegegevens van de charge (in een vergelijkende tabel) voor twee productiecharges van het eindproduct die de stof bevatten en die voldoen aan de huidige en voorgestelde specificatie en daarnaast, in voorkomend geval, vergelijkende gegevens voor het oplossingsprofiel voor het eindproduct bij ten minste één proefcharge. Voor kruidengeneesmiddelen kunnen vergelijkende uiteenvalgegevens aanvaardbaar zijn.

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

## B.IV. MEDISCHE HULPMIDDELEN

B.IV.1. Verandering in een meet- of toedieningshulpmiddel	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Toevoeging of vervanging van een hulpmiddel dat geen integraal deel van de primaire verpakking is			
1. Hulpmiddel met CE-merkteken	1, 2, 3	1, 2, 4	IA <sub>IN</sub>
2. Hulpmiddelen zonder CE-merkteken, uitsluitend voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik		1, 3, 4	IB
3. Voorzetkamers voor inhalators met dosering			II
b) Schraping van een hulpmiddel	4, 5	1, 5	IA <sub>IN</sub>
c) Toevoeging of vervanging van een hulpmiddel dat een integraal deel van de primaire verpakking is			II

**Voorwaarden**

1. Het voorgestelde meethulpmiddel moet de voorgeschreven dosis voor het product in kwestie nauwkeurig afleveren overeenkomstig de goedgekeurde dosering en de resultaten van dergelijk onderzoek moeten beschikbaar zijn.
2. Het nieuwe hulpmiddel is verenigbaar met het geneesmiddel.
3. De verandering mag niet leiden tot ingrijpende wijziging van de productinformatie.
4. Het geneesmiddel kan nog steeds nauwkeurig worden afgeleverd.
5. Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik is het hulpmiddel niet cruciaal voor de veiligheid van de persoon die het geneesmiddel toedient.

**Documentatie**

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik), inclusief een beschrijving, gedetailleerde tekening en samenstelling van het materiaal van het hulpmiddel en de leverancier, in voorkomend geval, en inclusief herziene productinformatie voor zover van toepassing.
2. Bewijs van het CE-merkteken.
3. Gegevens die de nauwkeurigheid, precisie en compatibiliteit van het hulpmiddel aantonen.
4. Monsters van het nieuwe hulpmiddel, indien van toepassing (zie NTA, Vereisten voor monsters in de lidstaten).
5. Een rechtvaardiging voor de schraping van het hulpmiddel.

Opmerking bij B.IV.1.c): De aanvragers worden eraan herinnerd dat voor elke verandering die leidt tot een „nieuwe farmaceutische vorm” een uitbreidingsaanvraag moet worden ingediend.

B.IV.2. Verandering in de specificatieparameters en/of grenswaarden van meet- of toedieningshulpmiddelen voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Aanscherping van de gespecificeerde grenswaarden	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Toevoeging van een nieuwe specificatieparameter aan de specificatie met bijbehorende testmethode	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Uitbreiding van de goedgekeurde gespecificeerde grenswaarden die een significante invloed heeft op de algemene kwaliteit van het hulpmiddel			II
d) Schraping van een specificatieparameter die een significante invloed heeft op de algemene kwaliteit van het hulpmiddel			II
e) Toevoeging van een specificatieparameter als gevolg van een veiligheids- of kwaliteitskwestie		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Schraping van een niet-significante specificatieparameter (bijvoorbeeld schraping van een verouderde parameter)		1, 2, 5	IA

**Voorwaarden**

1. De verandering is niet het gevolg van een bij vroegere beoordelingen gedane toezegging om de gespecificeerde grenswaarden te herzien (bv. gedaan tijdens de procedure voor de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen of een procedure voor een wijziging van type II).
2. De verandering mag niet het gevolg zijn van onverwachte gebeurtenissen tijdens de fabricage.

3. De veranderingen moeten binnen het bereik van de momenteel goedgekeurde grenswaarden liggen.
4. De testprocedure blijft gelijk.
5. Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-gestandaardiseerde techniek of een gestandaardiseerde techniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt.

#### Documentatie

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik).
2. Vergelijkende tabel van huidige en voorgestelde specificaties.
3. Details van elke nieuw analysemethode en een samenvatting van de valideringsgegevens.
4. Analysegegevens van de charge voor twee productiecharges voor alle tests in de nieuwe specificatie.
5. Rechtvaardiging/risicobeoordeling waaruit blijkt dat de parameter niet significant is.
6. Een rechtvaardiging voor de nieuwe specificatieparameter en de grenswaarden.

B.IV.3. Verandering in de testprocedure van een meet- of toedieningshulpmiddel voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Kleine verandering in een goedgekeurde testprocedure	1, 2	1, 2	IA
b) Andere veranderingen in een testprocedure (inclusief vervanging of toevoeging)	1, 3	1, 2	IA
c) Schraping van een testprocedure als er al een alternatieve testprocedure is goedgekeurd	4	1	IA

#### Voorwaarden

1. Er is adequaat valideringsonderzoek uitgevoerd overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren waarin is aangetoond dat de aangepaste testprocedure minimaal gelijkwaardig is aan de oude.
2. De analysemethode blijft gelijk.
3. Nieuwe testmethoden hebben geen betrekking op een nieuwe niet-gestandaardiseerde techniek of een gestandaardiseerde techniek die op een nieuwe wijze wordt gebruikt.
4. Er is al een alternatieve testprocedure goedgekeurd voor de specificatieparameter en deze procedure is niet toegevoegd via een kennisgeving voor type IA/IA(IN).

#### Documentatie

1. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in de EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik), inclusief een beschrijving van de analysemethode en een samenvatting van de valideringsgegevens.
2. Vergelijkende valideringsresultaten of, indien gerechtvaardigd, vergelijkende analyseresultaten waaruit blijkt dat de huidige test en de voorgestelde test gelijkwaardig zijn. Deze eis geldt niet bij de toevoeging van een nieuwe testprocedure.

### B.V. VERANDERINGEN IN EEN VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN ALS GEVOLG VAN ANDERE REGELGEVINGSPROCEDURES

#### B.V.a) PBD/VABD

B.V.a.1. Opname van een nieuw, geactualiseerd of aangepast plasmabasisdossier in het dossier van de vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel (PBD, tweede stap van procedure)	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Eerste opname van een nieuw plasmabasisdossier dat de eigenschappen van het eindproduct beïnvloedt			II
b) Eerste opname van een nieuw plasmabasisdossier dat de eigenschappen van het eindproduct niet beïnvloedt		1, 2, 3, 4	IB
c) Opname van een geactualiseerd/aangepast plasmabasisdossier wanneer de veranderingen de eigenschappen van het eindproduct beïnvloeden		1, 2, 3, 4	IB
d) Opname van een geactualiseerd/aangepast plasmabasisdossier wanneer de veranderingen de eigenschappen van het eindproduct niet beïnvloeden	1	1, 2, 3, 4	IA <sub>IN</sub>

**Voorwaarden**

1. Voor het geactualiseerde of aangepaste plasmabasisdossier is een certificaat van overeenstemming met de EU-wetgeving verleend overeenkomstig bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG.

**Documentatie**

1. Verklaring dat het PBD-certificaat en het beoordelingsverslag volledig van toepassing zijn op het toegelaten product, dat de PBD-houder het PBD-certificaat, het beoordelingsverslag en het PBD-dossier aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft verstrekt (wanneer de houder van de vergunning voor het in de handel brengen iemand anders is dan de PBD-houder) en dat het PBD-certificaat en het beoordelingsverslag de eerdere PBD-documentatie voor deze vergunning voor het in de handel brengen vervangen.
2. PBD-certificaat en beoordelingsverslag.
3. Een verklaring van deskundigen waarin alle veranderingen worden geschetst die zijn opgenomen in het gecertificeerde PBD en waarin hun potentiële gevolgen voor de eindproducten worden geëvalueerd, met inbegrip van product-specifieke risicobeoordelingen.
4. Op het aanvraagformulier voor de wijziging moeten het „huidige” en het „voorgestelde” PBD-certificaat van het EMEA in het dossier van de vergunning voor het in de handel brengen, duidelijk worden vermeld (codenummer). In voorkomend geval moet het aanvraagformulier voor de wijziging ook alle andere PBD's bevatten waar het geneesmiddel naar verwijst, ook wanneer deze geen onderwerp van de aanvraag zijn.

B.V.a.2. Opname van een nieuw, geactualiseerd of aangepast vaccinantigeenbasisdossier in het dossier van de vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel (VABD, tweede stap van procedure)	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Eerste opname van een nieuw vaccinantigeenbasisdossier			II
b) Opname van een geactualiseerd/aangepast vaccinantigeenbasisdossier wanneer de veranderingen de eigenschappen van het eindproduct beïnvloeden		1, 2, 3, 4	IB
c) Opname van een geactualiseerd/aangepast vaccinantigeenbasisdossier wanneer de veranderingen de eigenschappen van het eindproduct niet beïnvloeden	1	1, 2, 3, 4	IA <sub>IN</sub>

**Voorwaarden**

1. Voor het geactualiseerde of aangepaste vaccinantigeenbasisdossier is een certificaat van overeenstemming met de EU-wetgeving verleend overeenkomstig bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG.

**Documentatie**

1. Verklaring dat het VABD-certificaat en het beoordelingsverslag volledig van toepassing zijn op het toegelaten product, dat de VABD-houder het VABD-certificaat, het beoordelingsverslag en het VABD-dossier aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft verstrekt (wanneer de houder van de vergunning voor het in de handel brengen iemand anders is dan de VABD-houder) en dat het VABD-certificaat en het beoordelingsverslag de eerdere VABD-documentatie voor deze vergunning voor het in de handel brengen vervangen.
2. VABD-certificaat en beoordelingsverslag.
3. Een verklaring van deskundigen waarin alle veranderingen worden geschetst die zijn opgenomen in het gecertificeerde VABD en waarin hun potentiële gevolgen voor de eindproducten worden geëvalueerd, met inbegrip van productspecifieke risicobeoordelingen.
4. Op het aanvraagformulier voor de verandering moeten het „huidige” en „voorgestelde” VABD-certificaat van het EMEA in het dossier van de vergunning voor het in de handel brengen, duidelijk worden vermeld (codenummer). In voorkomend geval moet het aanvraagformulier voor de wijziging ook alle andere VABD's bevatten waar het geneesmiddel naar verwijst, zelfs wanneer deze geen onderwerp van de aanvraag zijn.

## B.V.b) Doorverwijzing

B.V.b.1. Actualisering van het kwaliteitsdossier na een besluit van de Commissie overeenkomstig de procedure van artikel 30 of 31 van Richtlijn 2001/83/EG of artikel 34 of 35 van Richtlijn 2001/82/EG (doorverwijzingsprocedure)	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) De verandering is een uitvoering van het resultaat van de doorverwijzing (*)		1	IA <sub>IN</sub>
b) De harmonisatie van het kwaliteitsdossier was geen onderdeel van de doorverwijzing en de actualisering is bedoeld om het kwaliteitsdossier te harmoniseren			II

**Documentatie**

1. Gevoegd bij de begeleidende brief bij de wijzigingsaanvraag: een verwijzing naar het betreffende besluit van de Commissie.

(\*) *Opmerking:* Geldt voor gevallen waarin de houder(s) van de vergunning voor het in de handel brengen stappen moet(en) ondernemen zodat de lidstaten overeenkomstig artikel 34, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG en artikel 38, lid 3, van Richtlijn 2001/82/EG binnen dertig dagen na de kennisgeving aan het besluit van de Commissie kunnen voldoen.

B.V.c) *Wijzigingsbeheerprotocol*

B.V.c.1. Actualisering van het kwaliteitsdossier om veranderingen te implementeren, op verzoek van het EMEA/de nationale bevoegde instantie na een beoordeling van het wijzigingsbeheerprotocol	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) De toepassing van de verandering vereist geen verdere ondersteunende gegevens	1	1, 2, 4	IA <sub>IN</sub>
b) De toepassing van de verandering vereist verdere ondersteunende gegevens		1, 2, 3, 4	IB
c) Toepassing van een verandering voor biologisch/immunologisch geneesmiddel		1, 2, 3, 4, 5	IB

**Voorwaarden**

1. De voorgestelde verandering is volledig overeenkomstig het goedgekeurde wijzigingsbeheerprotocol uitgevoerd, hetgeen de onmiddellijke kennisgeving na toepassing vereist.

**Documentatie**

1. Verwijzing naar het goedgekeurde wijzigingsbeheerprotocol.
2. Verklaring dat de verandering overeenstemt met het goedgekeurde wijzigingsbeheer en dat de onderzoeksresultaten overeenkomen met de acceptatiecriteria in het protocol. Daarnaast, een verklaring dat er geen beoordeling van de vergelijkbaarheid nodig is voor biologische/immunologische geneesmiddelen.
3. Resultaten van de onderzoeken die zijn uitgevoerd overeenkomstig het goedgekeurde wijzigingsbeheerprotocol.
4. De wijziging van de relevante gedeelten van het dossier (gepresenteerd in EU-CTD-indeling, respectievelijk de indeling van deel 6B van de NTA voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik).
5. Kopie van de goedgekeurde specificaties van de werkzame stof of het eindproduct.

**C. VERANDERINGEN OP HET GEBIED VAN VEILIGHEID, WERKZAAMHEID EN GENEESMIDDELENBEWAKING**

## C.I. GENEESMIDDELEN VOOR MENSELIJK EN DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

C.I.1. Verandering in de samenvatting van de productkenmerken, etikettering of bijsluiter na een procedure overeenkomstig artikel 30 of 31 van Richtlijn 2001/83/EG of artikel 34 of 35 van Richtlijn 2001/82/EG (doorverwijzingsprocedure)	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Het geneesmiddel valt binnen de gedefinieerde werkingssfeer van de doorverwijzing (*)		1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
b) Het geneesmiddel valt niet binnen de gedefinieerde werkingssfeer van de doorverwijzing maar de verandering is een uitvoering van het resultaat van de doorverwijzing en er worden geen nieuwe aanvullende gegevens ingediend door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen		1, 2, 3	IB
c) Het geneesmiddel valt niet binnen de gedefinieerde werkingssfeer van de doorverwijzing maar de verandering is een uitvoering van het resultaat van de doorverwijzing en er worden nieuwe aanvullende gegevens ingediend door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen		1, 3	II

**Documentatie**

1. Gevoegd bij de begeleidende brief bij de wijzigingsaanvraag: een verwijzing naar het betreffende besluit van de Commissie met de bijgevoegde samenvatting van de productkenmerken, etikettering of bijsluiter.

2. Een verklaring dat de voorgestelde samenvatting van de productkenmerken, etikettering of bijsluiter voor de betreffende gedeelten dezelfde is als die in de bijlage bij het besluit van de Commissie over de doorverwijzingsprocedure voor het referentiegeneesmiddel.
3. Herziene productinformatie.

(\*) *Opmerking:* Geldt voor gevallen waarin de houder(s) van de vergunning voor het in de handel brengen stappen moet(en) ondernemen zodat de lidstaten overeenkomstig artikel 34, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG en artikel 38, lid 3, van Richtlijn 2001/82/EG binnen dertig dagen na de kennisgeving aan het besluit van de Commissie kunnen voldoen.

C.I.2. Verandering in de samenvatting van de productkenmerken, etikettering of bijsluiter van generieke/hybride/biosimilaire geneesmiddelen na de beoordeling van dezelfde verandering voor het referentieproduct	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Toepassing van verandering(en) waarvoor geen nieuwe aanvullende gegevens worden ingediend door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen		1, 2	IB
b) Toepassing van verandering(en) die verder moet(en) worden onderbouwd met nieuwe, aanvullende gegevens die moeten worden ingediend door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (bv. vergelijkbaarheid)			II

#### Documentatie

1. Gevoegd bij de begeleidende brief bij de wijzigingsaanvraag: verzoek van het EMEA of de nationale bevoegde instantie, indien van toepassing.
2. Herziene productinformatie.

C.I.3. Toepassing van verandering(en) op verzoek van EMEA/nationale bevoegde instantie na de beoordeling van een urgente beperkende veiligheidsmaatregel, klasse-etikettering, periodiek veiligheidsverslag, risicobeheersplan, controlemaatregel/specifieke verplichting, gegevens ingediend volgens artikel 45/46 van Verordening (EG) nr. 1901/2006, of aanpassingen om een kernsamenvatting van de productkenmerken van een bevoegde instantie te weerspiegelen	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Toepassing van overeengekomen verandering(en) in de bewoording waarvoor geen nieuwe aanvullende gegevens worden ingediend door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen		1, 2	IB
b) Toepassing van verandering(en) die verder moet(en) worden onderbouwd met nieuwe, aanvullende gegevens die moeten worden ingediend door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen			II

#### Documentatie

1. Gevoegd bij de begeleidende brief bij de wijzigingsaanvraag: verzoek van het EMEA of de nationale bevoegde instantie met het bijgevoegde relevante beoordelingsverslag, indien beschikbaar.
2. Herziene productinformatie.

*Opmerking:* Houder(s) van een vergunning voor het in de handel brengen worden eraan herinnerd dat nieuwe informatie die beschikbaar wordt en die de wijziging in de vergunning voor het in de handel brengen noodzakelijk maakt, onmiddellijk bij de bevoegde instanties moet worden ingediend als een wijziging, in plaats van de beoordeling van die gegevens volgens een van de bovenstaande procedures af te wachten.

C.I.4. Wijzigingen in verband met significante aanpassingen van de samenvatting van de productkenmerken, met name als gevolg van nieuwe kwaliteits-, pre-klinische en klinische gegevens of gegevens op het gebied van geneesmiddelenbewaking	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
			II
C.I.5. Verandering in de juridische status van centraal toegelaten geneesmiddelen	Voorwaarden waaraan moet worden voldaan	Te verstrekken documenten	Procedure van type
a) Voor generieke/hybride/biosimilaire geneesmiddelen na een goedgekeurde verandering in de juridische status van het referentiegeneesmiddel		1, 2	IB
b) Alle overige veranderingen in de juridische status			II



<b>Documentatie</b>			
1 Gevoegd bij de begeleidende brief bij de wijzigingsaanvraag: goedkeuringsbewijs voor de verandering in de juridische status (bv. verwijzing naar het betreffende besluit van de Commissie).			
2. Herziene productinformatie.			
<i>Opmerking:</i> Voor nationaal toegelaten producten die zijn goedgekeurd via een procedure van wederzijdse erkenning/gedecentraliseerde procedure moet de verandering in de juridische status op nationaal niveau worden behandeld (niet via een wijziging volgens de procedure van wederzijdse erkenning).			
<b>C.I.6. Verandering(en) in de therapeutische indicatie(s)</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
a) <b>Toevoeging van een nieuwe therapeutische indicatie of aanpassing van een goedgekeurde therapeutische indicatie</b>			<b>II</b>
b) <b>Schraping van een therapeutische indicatie</b>			<b>IB</b>
<i>Opmerking:</i> Wanneer de toevoeging of aanpassing van een therapeutische indicatie plaatsvindt in de context van de toepassing van het resultaat van een doorwijzigingsprocedure of van veranderingen in de productinformatie van een generiek/hybride/biosimilaire geneesmiddel na beoordeling van dezelfde verandering voor het referentieproduct, zijn respectievelijk wijzigingen C.I.1 en C.I.2 van toepassing.			
<b>C.I.7. Schraping van:</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
a) <b>een farmaceutische vorm</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
b) <b>een sterkte</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
<b>Documentatie</b>			
1. Verklaring dat de resterende productpresentatie(s) toereikend is/zijn voor de doseringsinstructies en behandelingsduur zoals genoemd in de samenvatting van de productkenmerken.			
2. Herziene productinformatie.			
<i>Opmerking:</i> In gevallen waarin voor een bepaalde farmaceutische vorm of sterkte een vergunning voor het in de handel brengen is verleend die losstaat van de vergunning voor het in de handel brengen voor andere farmaceutische vormen of sterktes, wordt de schraping van de vergunning niet als wijziging gezien, maar als het intrekken van de vergunning voor het in de handel brengen.			
<b>C.I.8. Opname van een nieuw systeem voor geneesmiddelenbewaking</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
a) <b>dat niet is beoordeeld door de relevante nationale bevoegde instantie/het EMEA voor een ander product van dezelfde houder van een vergunning voor het in de handel brengen</b>			<b>II</b>
b) <b>dat is beoordeeld door de relevante nationale bevoegde instantie/het EMEA voor een ander product van dezelfde houder van een vergunning voor het in de handel brengen (*)</b>		<b>1</b>	<b>IB</b>
<b>Documentatie</b>			
1. De nieuwe gedetailleerde beschrijving van het systeem voor geneesmiddelenbewaking (GBSG).			
(*) <i>Opmerking:</i> In dit geval moet worden beoordeeld of het reeds beoordeelde systeem voor geneesmiddelenbewaking voor de nieuwe vergunningen voor het in de handel brengen mag worden toegepast (bv. op het moment van de overdracht van de vergunning voor het in de handel brengen).			
<b>C.I.9. Veranderingen in een bestaand systeem voor geneesmiddelenbewaking zoals beschreven in de GBSG</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
a) <b>Verandering in de bevoegde persoon voor het systeem voor geneesmiddelenbewaking (BPSG)</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
b) <b>Verandering in de contactgegevens van de BPSG</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
c) <b>Verandering in de back-upprocedure van de BPSG</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
d) <b>Verandering in de veiligheidsdatabase (bv. opname van een nieuwe veiligheidsdatabase inclusief de overdracht van de verzameling veiligheidsgegevens en/of analyse en rapportage naar het nieuwe systeem)</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>2</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
e) <b>Veranderingen in belangrijke contractuele regelingen met andere personen of organisaties die een rol spelen in de geneesmiddelenbewaking en in de GBSG zijn beschreven, met name wanneer de elektronische rapportage van veiligheidsrapporten over individuele gevallen, de belangrijkste databases, signaaldetectie of de samenstelling van periodieke veiligheidsrapporten zijn uitbesteed</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>

f) <b>Schrapping van de onderwerpen die vallen onder de schriftelijke procedures die activiteiten op het gebied van de geneesmiddelenbewaking beschrijven</b>	1	2	IA <sub>IN</sub>
g) <b>Verandering van de locatie waar geneesmiddelenbewakingsactiviteiten plaatsvinden</b>	1	2	IA <sub>IN</sub>
h) <b>Overige veranderingen in de GBSG die geen gevolgen hebben voor de werking van het systeem voor geneesmiddelenbewaking (bv. verandering van de belangrijkste opslag- of archieflocatie, administratieve veranderingen, wijziging van afkortingen, naamsverandering van functies of procedures)</b>	1	2	IA
i) <b>Verandering(en) in een GBSG na de beoordeling van die GBSG met betrekking tot een ander geneesmiddel van dezelfde houder van een vergunning voor het in de handel brengen</b>	4	2, 3	IA <sub>IN</sub>

**Voorwaarden**

1. Het systeem voor geneesmiddelenbewaking zelf is niet gewijzigd.
2. Het databasesysteem is gevalideerd.
3. De overdracht van gegevens uit andere databasesystemen is gevalideerd.
4. Dezelfde veranderingen in de GBSG zijn ingevoerd voor alle geneesmiddelen van dezelfde houder van een vergunning voor het in de handel brengen (zelfde definitieve GBSG-versie).

**Documentatie**

1. Meest recente versie van de GBSG, inclusief a) samenvatting van het cv van de nieuwe BPSG, b) bewijs van de registratie van de BPSG bij EudraVigilance en c) een nieuwe verklaring van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de BPSG met betrekking tot hun beschikbaarheid en de middelen voor de melding van bijwerkingen, ondertekend door de nieuwe BPSG en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, waarin eventuele overige hieruit voortvloeiende veranderingen, bijvoorbeeld in het organigram, zijn aangegeven.
2. Meest recente versie van de GBSG en/of meest recente versie van productspecifieke addenda, indien van toepassing. Ten aanzien van punt b): wanneer de contactgegevens van de BPSG oorspronkelijk niet in de GBSG zijn opgenomen, is de indiening van een herziene versie van de GBSG niet nodig/hoeft alleen het aanvraagformulier/de kennisgeving te worden verstrekt.
3. Verwijzing naar de aanvraag/procedure en het product waarin de verandering(en) is of zijn geaccepteerd.

*Opmerking voor i):* De beoordeling van een GBSG die met het oog op een nieuwe vergunning voor het in de handel brengen/uitbreiding/wijziging is ingediend, kan leiden tot veranderingen op verzoek van de nationale bevoegde instantie/het EMEA in deze GBSG. In dat geval kan de vergunninghouder dezelfde veranderingen ook in de GBSG van andere vergunningen voor het in de handel laten aanbrengen door een (gegroepeerde) wijziging van type IA<sub>IN</sub> in te dienen.

**C.II. GENEESMIDDEL VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK – SPECIFIEKE WIJZIGINGEN**

<b>C.II.1. Wijzigingen betreffende een verandering in of een toevoeging van een niet-voedselproducerende soort waarvoor het geneesmiddel bestemd is</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
			<b>II</b>
<b>C.II.2. Schrapping van een al dan niet voedselproducerende soort waarvoor het geneesmiddel bestemd is</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
a) <b>Schrapping als gevolg van een veiligheidskwestie</b>			<b>II</b>
b) <b>Schrapping die niet het gevolg is van een veiligheidskwestie</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
<b>Documentatie</b>			
1. Een rechtvaardiging voor de schrapping van de soort waarvoor het geneesmiddel bedoeld is.			
2. Herziene productinformatie			
<b>C.II.3. Veranderingen in de wachttijden na toediening voor een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
			<b>II</b>
<b>C.II.4. Veranderingen betreffende de vervanging of toevoeging van een serotype, stam, antigeen of combinatie van serotypen, stammen of antigenen voor een diergeneeskundig vaccin tegen aviaire influenza, mond-en-klauwzeer of bluetongue</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
			<b>II</b>

<b>C.II.5. Veranderingen betreffende de vervanging van een stam voor een diergeneeskundig vaccin tegen paarden-influenza</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
			<b>II</b>
<b>C.II.6. Veranderingen in de etikettering of bijsluiter die niet zijn verbonden met de samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
			<b>IB</b>

*Opmerking:* Deze bijlage heeft geen betrekking op veranderingen in de etikettering of de bijsluiter die niet zijn verbonden met de samenvatting van de productkenmerken voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, omdat artikel 61, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG voorziet in een specifieke kennisgevingsprocedure voor dergelijke veranderingen. Aangezien Richtlijn 2001/82/EG geen vergelijkbare bepaling bevat voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, vallen dergelijke veranderingen onder deze wijziging.

#### D. PBD/VABD

<b>D.1. Verandering in de naam en/of het adres van de VABD-certificaathouder</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>

##### Voorwaarden

1. De houder van het VABD-certificaat moet dezelfde rechtspersoon blijven.

##### Documentatie

1. Een officieel document van een relevante officiële instantie (bijvoorbeeld Kamer van Koophandel) waarin de nieuwe naam of het nieuwe adres wordt genoemd.

<b>D.2. Verandering in de naam en/of het adres van de PBD-certificaathouder</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>

##### Voorwaarden

1. De houder van het PBD-certificaat moet dezelfde rechtspersoon blijven.

##### Documentatie

1. Een officieel document van een relevante officiële instantie (bijvoorbeeld Kamer van Koophandel) waarin de nieuwe naam of het nieuwe adres wordt genoemd.

<b>D.3. Verandering of overdracht van de huidige PBD-certificaathouder naar een nieuwe PBD-certificaathouder, d.w.z. een andere rechtspersoon</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
		<b>1, 2, 3, 4, 5, 6</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>

##### Documentatie

1. Een document met de identificatiegegevens (naam en adres) van de huidige PBD-houder (overdrager) en van de persoon aan wie de overdracht wordt verleend (verkrijger), samen met de voorgestelde uitvoeringsdatum, ondertekend door beide bedrijven.
2. Kopie van de meest recente PBD-certificaatpagina: „EMEA-certificaat van overeenstemming met de Gemeenschaps-wetgeving voor Plasmabasisdossier (PBD)”.
3. Bewijs van vestiging van de nieuwe houder (uittreksel uit het handelsregister en de Engelse vertaling hiervan), ondertekend door beide bedrijven.
4. Bevestiging van de overdracht van de volledig PBD-documentatie sinds de eerste PBD-certificering aan de verkrijger, ondertekend door beide bedrijven.
5. Vergunningsbrief met de contactgegevens van de persoon die verantwoordelijk is voor de communicatie tussen de bevoegde instantie en de PBD-houder, ondertekend door de verkrijger.
6. Verbintenisbrief om te voldoen aan alle openstaande en resterende verplichtingen (indien aanwezig), ondertekend door de verkrijger.

<b>D.4. Verandering in de naam en/of het adres van een bloed-instelling, inclusief inzamelcentra voor bloed/plasma</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
	<b>1, 2</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IA</b>

<b>Voorwaarden</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. De bloedinstelling moet dezelfde rechtspersoon blijven.</li> <li>2. De verandering is van administratieve aard (bv. fusie, overname); verandering in de naam van de bloedinstelling/het inzamelcentrum mits de bloedinstelling dezelfde blijft.</li> </ol>			
<b>Documentatie</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ondertekende verklaring dat de verandering geen betrekking heeft op een verandering in het kwaliteitssysteem binnen de bloedinstelling.</li> <li>2. Ondertekende verklaring dat er geen verandering is in de lijst van inzamelcentra.</li> <li>3. Geactualiseerde relevante gedeelten en bijlagen van het PBD-dossier.</li> </ol>			
<b>D.5. Vervanging of toevoeging van een inzamelcentrum voor bloed/plasma binnen een bloedinstelling die al is opgenomen in het PBD</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
		1, 2, 3	IB
<b>Documentatie</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Epidemiologische gegevens van de virale markers van het inzamelcentrum voor bloed/plasma van de afgelopen drie jaar. Voor nieuwe centra of wanneer er nog geen gegevens beschikbaar zijn, een verklaring dat epidemiologische gegevens worden verstrekt bij de volgende jaarlijkse aanpassing(en).</li> <li>2. Verklaring dat het centrum onder dezelfde omstandigheden werkt als de andere centra die tot de bloedinstelling behoren, zoals gespecificeerd in de standaardovereenkomst tussen de bloedinstelling en de PBD-houder.</li> <li>3. Geactualiseerde relevante gedeelten en bijlagen van het PBD-dossier.</li> </ol>			
<b>D.6. Schraping van of verandering in status (operationeel/niet-operationeel) van de instellingen of centra die worden gebruikt voor het inzamelen van bloed/plasma of bij het testen van donaties en plasmacollecties</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
	1, 2	1	IA
<b>Voorwaarden</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. De reden voor de schraping of vervanging mag niet gerelateerd zijn aan een kwestie op het gebied van goede fabricagepraktijken.</li> <li>2. De instellingen of centra moeten voldoen aan de wetgeving met betrekking tot inspecties bij verandering van de status van niet-operationeel in operationeel.</li> </ol>			
<b>Documentatie</b>			
1. Geactualiseerde relevante gedeelten en bijlagen van het PBD-dossier.			
<b>D.7. Toevoeging van een nieuwe bloedinstelling voor het inzamelen van bloed/plasma die niet is opgenomen in het PBD</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
			II
<b>D.8. Vervanging of toevoeging van een bloedcentrum voor het testen van donaties en/of plasmacollecties binnen een instelling die al is opgenomen in het PBD</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
		1, 2	IB
<b>Documentatie</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Verklaring dat bij de uitvoering van de tests dezelfde, reeds aanvaarde standaardwerkvoorschriften en/of testmethoden worden toegepast.</li> <li>2. Geactualiseerde relevante gedeelten en bijlagen van het PBD-dossier.</li> </ol>			
<b>D.9. Toevoeging van een nieuwe bloedinstelling voor het testen van donaties en/of plasmacollectie die niet is opgenomen in het PBD</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
			II
<b>D.10. Vervanging of toevoeging van een nieuwe bloedinstelling of bloedcentra waar plasma wordt opgeslagen</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
		1, 2	IB
<b>Documentatie</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Verklaring dat het opslagcentrum werkt volgens dezelfde standaardwerkvoorschriften als de reeds geaccepteerde instelling.</li> <li>2. Geactualiseerde relevante gedeelten en bijlagen van het PBD-dossier.</li> </ol>			

<b>D.11. Schraping van een bloedinstelling of bloedcentra waar plasma wordt opgeslagen</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>Voorwaarden</b>			
1. De reden voor de schraping mag niet zijn gerelateerd aan een kwestie op het gebied van goede fabricagepraktijken.			
<b>Documentatie</b>			
1. Geactualiseerde relevante gedeelten en bijlagen van het PBD-dossier.			
<b>D.12. Vervanging of toevoeging van een organisatie die betrokken is bij het vervoer van plasma</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
		<b>1</b>	<b>IB</b>
<b>Documentatie</b>			
1. Geactualiseerde relevante gedeelten van het PBD-dossier, inclusief een lijst van alle bloedinstellingen die gebruikmaken van deze vervoersorganisatie, een samenvatting van het gebruikte systeem om te waarborgen dat het vervoer wordt uitgevoerd onder de juiste omstandigheden (tijd, temperatuur en naleving van goede fabricagepraktijken) en bevestiging dat de vervoersvoorwaarden zijn gevalideerd.			
<b>D.13. Schraping van een organisatie die betrokken is bij het vervoer van plasma</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>Voorwaarden</b>			
1. De reden voor de schraping mag niet zijn gerelateerd aan kwesties op het gebied van goede fabricagepraktijken.			
<b>Documentatie</b>			
1. Geactualiseerde relevante gedeelten en bijlagen van het PBD-dossier.			
<b>D.14. Toevoeging van testapparatuur met CE-merkteken voor het testen van afzonderlijke donaties als nieuwe testapparatuur of als vervanging van bestaande testapparatuur</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>Voorwaarden</b>			
1. De nieuwe testapparatuur heeft een CE-merkteken.			
<b>Documentatie</b>			
1. Lijst van testlocaties waar de testapparatuur wordt gebruikt.			
2. Geactualiseerde relevante gedeelten en bijlagen van het PBD-dossier, inclusief geactualiseerde informatie over testen zoals vereist in de „Guideline on the scientific data requirements for a PMF”.			
<b>D.15. Toevoeging van testapparatuur zonder CE-merkteken voor het testen van afzonderlijke donaties als nieuwe testapparatuur of als vervanging van bestaande testapparatuur</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
a) De nieuwe testapparatuur is niet eerder goedgekeurd in het PBD voor een bloedcentrum voor het testen van donaties			<b>II</b>
b) De nieuwe testapparatuur is goedgekeurd in het PBD voor andere bloedcentra voor het testen van donaties		<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>Documentatie</b>			
1. Lijst van testcentra waar de apparatuur momenteel wordt gebruikt en een lijst van testcentra waar de apparatuur gebruikt gaat worden.			
2. Geactualiseerde relevante gedeelten en bijlagen van het PBD-dossier, inclusief geactualiseerde informatie over testen zoals vereist in de „Guideline on the scientific data requirements for a PMF”.			
<b>D.16. Verandering in apparatuur/methode om collecties te testen (antilichamen of antigenen of NAT-test)</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
			<b>II</b>
<b>D.17. Opname of uitbreiding van een retentieprocedure</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>Voorwaarden</b>			
1. De retentieprocedure is een strengere procedure (bv. vrijgave uitsluitend na hertesten van donoren).			

<b>Documentatie</b>			
1. Geactualiseerde relevante gedeelten van het PBD-dossier, inclusief de beweegredenen voor het opnemen of uitbreiden van de retentieperiode, de locaties waar de retentie plaatsvindt en voor veranderingen in de procedure, een besluitvormingsstructuur inclusief nieuwe voorwaarden.			
<b>D.18. Verwijdering van retentieperiode of inkorting ervan</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
		<b>1</b>	<b>IB</b>
<b>Documentatie</b>			
1. Geactualiseerde relevante gedeelten van het PBD-dossier.			
<b>D.19. Vervanging of toevoeging van bloedrecipiënten (bv. zakken, flessen)</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
a) De nieuwe bloedrecipiënten hebben een CE-merkteken	1, 2	1	IA
b) De nieuwe bloedrecipiënten hebben geen CE-merkteken			II
<b>Voorwaarden</b>			
1. De recipiënt heeft een CE-merkteken.			
2. De kwaliteitscriteria van het bloed in de recipiënt blijven ongewijzigd.			
<b>Documentatie</b>			
1. Geactualiseerde relevante gedeelte en bijlagen van het PBD-dossier, inclusief de naam van de recipiënt, fabrikant, specificatie van de antistollingsoplossing, bevestiging van het CE-merkteken en de naam van de bloedinstellingen waar de recipiënt wordt gebruikt.			
<b>D.20. Verandering in opslag/vervoer</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
a) voorwaarden voor opslag en/of vervoer	1	1	IA
b) maximale opslagtijd voor plasma	1, 2	1	IA
<b>Voorwaarden</b>			
1. De verandering moet de voorwaarden aanscherpen en voldoen aan de eisen van de Europese Farmacopee voor menselijk plasma voor fractionering.			
2. De maximale opslagtijd is korter dan tevoren.			
<b>Documentatie</b>			
1. Geactualiseerde gedeelten en bijlagen van het PBD-dossier, inclusief gedetailleerde beschrijving van de nieuwe voorwaarden, bevestiging van de validering van de opslag-/vervoersvoorwaarden en de naam van de bloedinstelling(en) waar de verandering plaatsvindt (indien van toepassing).			
<b>D.21. Opname van een test voor virale markers wanneer deze opname significante gevolgen heeft voor de beoordeling van virale risico's</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
			II
<b>D.22. Verandering in de voorbereiding van de plasma-collectie (bv. fabricageprocedé, collectiegrootte, opslag van plasma-collectie monsters)</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
		1	IB
<b>Documentatie</b>			
1. Geactualiseerde relevante gedeelten van het PBD-dossier.			
<b>D.23. Verandering in de stappen die zouden worden genomen als achteraf wordt ontdekt dat donaties hadden moeten worden uitgesloten van verwerking („look-back“-procedure)</b>	<b>Voorwaarden waaraan moet worden voldaan</b>	<b>Te verstrekken documenten</b>	<b>Procedure van type</b>
			II