

**Mededeling van de Commissie — Richtsnoeren voor de toepassing van de procedures die zijn vastgesteld in de hoofdstukken II, III en IV van Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie 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**

(2009/C 323/04)

## 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 bekendgemaakt. De verordening inzake wijzigingen heeft tot doel een eenvoudiger, duidelijker en flexibeler wettelijk kader vast te stellen voor de behandeling van wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen en daarbij een hoog niveau van bescherming van de gezondheid van mens en dier te waarborgen.

Krachtens artikel 4, lid 1, onder b), van de verordening inzake wijzigingen is de Commissie belast met de taak richtsnoeren op te stellen over de toepassing van de in hoofdstukken II, III en IV van die verordening vastgestelde procedures, alsook over de volgens deze procedures in te dienen bescheiden.

In deze richtsnoeren worden dan ook bijzonderheden gegeven over de toepassing van deze procedures en worden de stappen beschreven die moeten worden genomen van de indiening van een aanvraag betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen tot de uitkomst van de aanvraagprocedure en het tijdpad en de procedure die de bevoegde instanties moeten volgen om de voorwaarden van vergunning voor het in de handel brengen van de geneesmiddelen te veranderen als dit nodig is vanwege een goedgekeurde wijziging.

Deze richtsnoeren moeten de interpretatie en uitvoering van de verordening inzake wijzigingen vergemakkelijken. Bij twijfel over de toepasbare regels moeten de desbetreffende bepalingen van de verordening inzake wijzigingen worden geraadpleegd.

De definities die voor deze richtsnoeren van belang zijn, zijn te vinden in Richtlijn 2001/82/EG, Richtlijn 2001/83/EG, Verordening (EG) nr. 726/2004, alsmede in de verordening inzake wijzigingen. Daarnaast moeten aanvragers die tot hetzelfde moederbedrijf of dezelfde groep bedrijven behoren, alsmede aanvragers die overeenkomsten hebben gesloten of gezamenlijk optreden bij het in de handel brengen van het desbetreffende geneesmiddel, in het kader van deze richtsnoeren worden beschouwd als een en dezelfde houder van een vergunning voor het in de handel brengen<sup>(2)</sup>.

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

<sup>(2)</sup> PB C 229 van 22.7.1998, blz. 4.

Deze richtsnoeren zijn van toepassing op de wijzigingen die worden vermeld in artikel 1, lid 1, van de verordening inzake wijzigingen. Indien in deze richtsnoeren wordt verwezen naar de gecentraliseerde procedure, wordt bedoeld op de behandeling van wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen die zijn toegekend overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004; indien wordt verwezen naar de nationale procedure, wordt bedoeld op de behandeling van wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen die zijn toegekend overeenkomstig Richtlijn 87/22/EEG, de artikelen 32 en 33 en van Richtlijn 2001/82/EG, de artikelen 28 en 29 van Richtlijn 2001/83/EG, alsmede op vergunningen die zijn verleend ingevolge een verwijzing, zoals bepaald in de artikelen 36, 37 en 38 van Richtlijn 2001/82/EG of de artikelen 32, 33 en 34 van Richtlijn 2001/83/EG, die tot volledige harmonisatie heeft geleid. Wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen die geheel volgens nationale procedures zijn verleend, vallen buiten het bestek van deze richtsnoeren.

Onder „betrokken lidstaten” worden in deze richtsnoeren overeenkomstig artikel 2, punt 6, van de verordening inzake wijzigingen, alle lidstaten verstaan waarvan de bevoegde instantie een vergunning voor het in de handel brengen voor de geneesmiddelen in kwestie heeft verleend; onder „andere betrokken lidstaten” worden alle betrokken lidstaten behalve de referentielidstaat verstaan.

## 2. PROCEDURELE LEIDRAAD VOOR DE BEHANDELING VAN WIJZIGINGEN

Bij de behandeling van wijzigingen gaat het om de volgende categorieën, zoals omschreven in artikel 2 van de verordening inzake wijzigingen:

- Kleine wijzigingen van type IA;
- Kleine wijzigingen van type IB;
- Ingrijpende wijzigingen van type II;
- Uitbreidingen;
- Urgente beperkende veiligheidsmaatregelen.

Voor elke bovenvermelde categorie wordt een leidraad gegeven voor de indiening van wijzigingen, de groepering van wijzigingen en de behandeling van wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik, zoals vermeld in artikel 1, lid 1, van de verordening inzake wijzigingen.

Om een optimale planning, beschikbaarheid van middelen en vaststelling van mogelijke procedurele problemen (bijvoorbeeld de behandeling van overlappende aanvragen) mogelijk te maken, worden houders van vergunningen voor het in de handel brengen aangemoedigd om de referentielidstaat of het Europees Geneesmiddelenbureau (hierna „het Bureau” genoemd) <sup>(1)</sup> op de hoogte te stellen van wijzigingsaanvragen die de komende zes tot twaalf maanden worden ingediend. De houders van vergunningen voor het in de handel brengen wordt met name aanbevolen de referentielidstaat of het Bureau op zijn minst twee maanden van tevoren op de hoogte te stellen van de indiening van gegroepeerde wijzigingen die niet in bijlage III bij de verordening inzake wijzigingen vermeld staan, tezamen met een motivering van de groepering.

Als houders van vergunningen voor het in de handel brengen vragen hebben over een voorgenomen wijzigingsaanvraag, kunnen zij zich tot de referentielidstaat of het Bureau wenden. Zo nodig kan er vóór indiening een gesprek worden gevoerd met de referentielidstaat of het Bureau waarin specifiek aanvullend advies over de procedures en de regelgeving voor de voorgenomen aanvraag kan worden gegeven.

Er zij opgemerkt dat indien een groep wijzigingen bestaat uit verschillende typen, de groep moet worden ingediend en zal worden behandeld overeenkomstig het „hoogste” type in de groep. Een groep die bestaat uit een uitbreiding en een ingrijpende wijziging van type II zal worden behandeld als een uitbreidingsaanvraag; een groep die bestaat uit kleine wijzigingen van type IB en type IA zal worden behandeld als een kennisgeving van type IB.

Waar in deze richtsnoeren wordt verwezen naar de indiening van kennisgevingen van wijzigingen of van wijzigingsaanvragen, zal het aantal in te dienen exemplaren bekend worden gemaakt door het Bureau, indien het een gecentraliseerde procedure betreft. Gaat het om een nationale procedure, dan valt deze taak toe aan de coördinatiegroepen die zijn ingesteld ingevolge artikel 31 van Richtlijn 2001/82/EG voor wat betreft diergeneeskundige producten en ingevolge artikel 27 van Richtlijn 2001/83/EG voor wat betreft geneesmiddelen voor menselijk gebruik (hierna „de coördinatiegroep” genoemd).

Houders van vergunningen voor het in de handel brengen wordt aangeraden om alle informatie die verband houdt met de tenuitvoerlegging van een wijziging, onmiddellijk te verschaffen indien de ter zake bevoegde instantie hierom vraagt.

## 2.1. Kleine wijzigingen van type IA

Hier volgt een leidraad voor de toepassing van de artikelen 7, 8, 11, 14, 17, 23 en 24 van de verordening inzake wijzigingen op kleine wijzigingen van type IA.

In de verordening inzake wijzigingen en de „Richtsnoeren van de Commissie over de bijzonderheden van de verschillende categorieën wijzigingen” (hierna „de classificatierichtsnoeren van

de Commissie” genoemd) is een lijst opgenomen van veranderingen die moeten worden beschouwd als kleine wijzigingen van type IA. Dergelijke kleine veranderingen vereisen geen voorafgaande toestemming, maar dienen wel binnen twaalf maanden na tenuitvoerlegging door houders van vergunningen voor het in de handel brengen te worden gemeld („Doe en meld”-procedure). Sommige kleine wijzigingen van type IA vereisen echter onmiddellijke kennisgeving na tenuitvoerlegging, om continu toezicht op het geneesmiddel te waarborgen.

In de classificatierichtsnoeren van de Commissie wordt duidelijkheid verschaft over de voorwaarden waaronder voor een wijziging de kennisgevingsprocedure van type IA mag worden gevolgd en wordt gespecificeerd welke kleine wijzigingen van type IA onmiddellijk na tenuitvoerlegging ter kennis dienen te worden gebracht.

### 2.1.1. Indiening van kennisgevingen van type IA

Binnen twaalf maanden of onmiddellijk na de tenuitvoerlegging van een kleine wijziging van type IA moeten houders van vergunningen voor het in de handel brengen tegelijkertijd aan alle betrokken lidstaten of aan het Bureau een kennisgeving sturen. Houders van vergunningen voor het in de handel brengen kunnen een kleine wijziging van type IA die niet onmiddellijk ter kennis hoeft te worden gebracht, voegen bij een kleine wijziging van type IA waarop onmiddellijke kennisgeving van toepassing is, of bij enige andere wijziging. Er moet worden voldaan aan de voorwaarden in artikel 7, lid 2, onder a) en b), van de verordening inzake wijzigingen.

De termijn van twaalf maanden voor het ter kennis brengen van kleine wijzigingen van type IA biedt vergunninghouders de mogelijkheid een keer per jaar verscheidene kleine wijzigingen van type IA te melden die in de voorgaande twaalf maanden ten uitvoer zijn gelegd.

Houders van vergunningen voor het in de handel brengen kunnen verscheidene kleine wijzigingen van type IA in een enkele kennisgeving opnemen, zoals vastgesteld in artikel 7, lid 2, van de verordening inzake wijzigingen. De verordening voorziet in diverse oplossingen; de houder kan een groep kleine wijzigingen van type IA in de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen als enkele kennisgeving indienen, als hiervan tegelijkertijd aan dezelfde relevante instantie kennisgeving wordt gedaan. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen kan ook verscheidene kleine wijzigingen van type IA in de voorwaarden van verscheidene vergunningen voor het in de handel brengen als enkele kennisgeving indienen, als deze wijzigingen identiek zijn voor alle vergunningen voor het in de handel brengen en hiervan aan dezelfde relevante instantie kennisgeving wordt gedaan.

Indien jaarlijkse melding en het groeperen van kleine wijzigingen van type IA worden gecombineerd, kan het zo zijn dat het zogeheten „jaarverslag” verscheidene kennisgevingen bevat; sommige betreffen dan enkelvoudige kleine wijzigingen van type IA, andere betreffen een groep kleine wijzigingen van type IA in de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen, en weer andere betreffen een groep kleine wijzigingen van type IA in de voorwaarden van verscheidene vergunningen voor het in de handel brengen in de zin van artikel 7, lid 2, onder a), van de verordening inzake wijzigingen.

<sup>(1)</sup> In dit verband is de term „referentielidstaat” van toepassing op geneesmiddelen die volgens een nationale procedure zijn goedgekeurd. Indien wordt verwezen naar het Bureau, betreft het geneesmiddelen die volgens de gecentraliseerde procedure zijn goedgekeurd.

Als niet aan de voorwaarden voor groepering wordt voldaan, zal het jaarverslag per ingediende wijziging een kennisgeving bevatten.

De kennisgeving moet de onderdelen bevatten die vermeld staan in bijlage IV bij de verordening inzake wijzigingen, en als volgt worden gepresenteerd, in overeenstemming met de passende koppen en nummering van „The rules governing medicinal products in the European Community”, deel 2B, Notice to applicants (hierna „EU-CTD” genoemd), of de indeling van deel 6B van de Notice to applicants (voor diergeneeskundige producten, indien de EU-CTD-indeling niet beschikbaar is):

- Begeleidende brief;
- Het ingevulde EU-formulier voor een wijzigingsaanvraag (gepubliceerd in de Notice to applicants), met daarin ook de bijzonderheden van de betrokken vergunning(en) voor het in de handel brengen, alsmede een beschrijving van alle ingediende wijzigingen, samen met de datum van hun tenuitvoerlegging. Indien een wijziging het gevolg is van of verband houdt met een andere wijziging, dient er een beschrijving van het verband tussen deze wijzigingen te worden bijgeleverd, in het daarvoor bestemde deel van het aanvraagformulier;
- Verwijzing naar het deel van de classificatierichtsnoeren van de Commissie, waarbij wordt aangegeven dat aan alle voorwaarden en documentatievereisten is voldaan, of verwijzing naar de gepubliceerde artikel 5-aanbeveling, indien van toepassing, die voor de relevante aanvraag is gebruikt;
- Alle documentatie die in de classificatierichtsnoeren van de Commissie is gespecificeerd;
- Wanneer de wijzigingen van invloed zijn op de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering of de bijsluiters, worden de gewijzigde samenvatting van de productkenmerken, de etikettering of de bijsluiters (hierna „productinformatie” genoemd), in de passende indeling gepresenteerd. Als de wijziging van type IA van invloed is op het algehele ontwerp en de leesbaarheid van de buitenste en primaire verpakking of de bijsluiters, moeten modellen of monsters worden geleverd, overeenkomstig hoofdstuk 7 van deel 2A of 6A van de Notice to applicants, of zoals het met de referentielidstaat of het Bureau van geval tot geval is besproken.

Voor wijzigingen in de nationale procedure, moet de referentielidstaat bovendien een lijst van verzendingsdata ontvangen met vermelding van het type IA-wijzigingsprocedurenummer, de data waarop de aanvragen zijn verstuurd naar elke betrokken lidstaat en de bevestiging dat de verschuldigde vergoedingen zijn betaald zoals voorgeschreven door de bevoegde nationale instanties.

Voor wijzigingen in de gecentraliseerde procedure moet de verschuldigde vergoeding voor kleine wijziging(en) van type IA, zoals bepaald in Verordening (EG) nr. 297/95, worden betaald volgens de financiële procedure van het Bureau.

Voor gegroepeerde kleine wijzigingen van type IA betreffende verschillende vergunningen voor het in de handel brengen van dezelfde houder overeenkomstig artikel 7 van de verordening

inzake wijzigingen, moet een gemeenschappelijke begeleidende brief worden ingediend, samen met afzonderlijke ondersteunende documentatie en herziene productinformatie (indien van toepassing) voor elk betrokken geneesmiddel. Zo kunnen de relevante instanties zorg dragen voor de aanpassing van het dossier van elke vergunning die deel uitmaakt van de groep met de relevante gewijzigde of nieuwe informatie.

#### 2.1.2. Beoordeling van wijzigingen van type IA voor de nationale procedure

De referentielidstaat beoordeelt de kennisgeving van type IA binnen dertig dagen na ontvangst.

Uiterlijk op dag 30 stelt de referentielidstaat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de andere betrokken lidstaten op de hoogte van de uitkomst van de beoordeling. Indien het besluit tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen moet worden gewijzigd, passen alle lidstaten de vergunning voor het in de handel brengen aan, en wel binnen twee maanden na ontvangst van de uitkomst van de door de referentielidstaat verzonden beoordeling, of binnen zes maanden na ontvangst van de uitkomst van de door de referentielidstaat verzonden beoordeling voor kleine wijzigingen van type IA die onmiddellijke kennisgeving vereisen.

Indien één of meer kleine wijzigingen van type IA in één kennisgeving zijn opgenomen, laat de referentielidstaat de houder van de vergunning weten welke wijziging(en) is (zijn) geaccepteerd of verworpen na de beoordeling. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen staakt onmiddellijk de toepassing van de verworpen wijziging(en). Hoewel kleine wijzigingen van type IA niet noodzakelijkerwijs onmiddellijk worden verworpen als de aanvraag niet alle benodigde documentatie bevat, mits de aanvrager op verzoek van de desbetreffende instantie onmiddellijk de ontbrekende documentatie verstrekt, moet worden benadrukt dat een kleine wijziging van type IA onder bepaalde omstandigheden kan worden verworpen en dat de aanvrager in dat geval de reeds begonnen toepassing van de wijzigingen moet staken.

#### 2.1.3. Beoordeling van wijzigingen van type IA voor de gecentraliseerde procedure

Het Bureau beoordeelt de kennisgeving van type IA binnen dertig dagen na ontvangst, zonder bemoeienis van de rapporteur voor het betrokken product die is aangesteld door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik of het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Het Bureau stuurt de rapporteur wel een kopie van de type IA-kennisgeving.

Uiterlijk op dag 30 stelt het Bureau de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de Commissie op de hoogte van de uitkomst van de beoordeling en geeft uitsluitend over de vraag of het besluit van de Commissie tot toekenning van de vergunning moet worden gewijzigd. In een dergelijk geval past de Commissie de vergunning voor het in de handel brengen aan, en wel binnen twee maanden, of binnen zes maanden voor kleine veranderingen van type IA die onmiddellijke kennisgeving vereisen.

Indien verschillende kleine wijzigingen van type IA in één kennisgeving zijn opgenomen, laat het Bureau de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de Commissie duidelijk weten welke wijziging(en) na de beoordeling is (zijn) geaccepteerd en welke is (zijn) verworpen. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen staakt onmiddellijk de toepassing van de verworpen wijziging(en). Hoewel kleine wijzigingen van type IA niet noodzakelijkerwijs onmiddellijk worden verworpen als de aanvraag niet alle benodigde documentatie bevat, mits de aanvrager op verzoek van het Bureau onmiddellijk de ontbrekende documentatie verstrekt, moet worden benadrukt dat een kleine wijziging van type IA onder bepaalde omstandigheden kan worden verworpen en dat de aanvrager in dat geval de reeds begonnen toepassing van de wijzigingen moet staken.

Indien een groep kleine wijzigingen van type IA in de voorwaarden van één vergunning voor het in de handel brengen is goedgekeurd, past de Commissie de vergunning aan met een enkele beschikking waarmee alle kleine wijzigingen van type IA worden bestreken.

Indien een groep kleine wijzigingen van type IA in de voorwaarden van verscheidene vergunningen voor het in de handel brengen is goedgekeurd, past de Commissie de vergunning aan met een besluit per betrokken vergunning.

## 2.2. Kleine wijzigingen van type IB

Hier volgt een leidraad voor de toepassing van de artikelen 7, 9, 11, 15, 17, 23 en 24 van de verordening inzake wijzigingen betreffende kleine wijzigingen van type IB.

In de verordening inzake wijzigingen en de classificatierichtsnoeren van de Commissie is vastgesteld welke veranderingen moeten worden beschouwd als kleine wijzigingen van type IB. Dergelijke kleine wijzigingen moet voor hun tenuitvoerlegging ter kennis worden gebracht. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet dertig dagen wachten om er zeker van te zijn dat de kennisgeving aanvaardbaar wordt geacht door de relevante instanties, alvorens de verandering ten uitvoer te leggen. („Meld, wacht en doe”-procedure).

### 2.2.1. Indiening van kennisgevingen van type IB

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet tegelijkertijd bij alle betrokken lidstaten of bij het Bureau een kennisgeving van kleine wijzigingen van type IB indienen.

Houders van vergunningen voor het in de handel brengen kunnen de indiening van meerdere wijzigingen van type IB groeperen of de indiening van een kleine wijziging van type IB met andere kleine wijzigingen voor dezelfde vergunning groeperen tot één kennisgeving, mits dit overeenkomt met een van de gevallen die in bijlage III bij de verordening inzake wijzigingen zijn vermeld of wanneer dit eerder is overeengekomen met de referentielidstaat of het Bureau.

Indien dezelfde kleine wijziging van type IB of dezelfde groep kleine wijzigingen zoals hierboven vermeld van invloed is op verscheidene vergunningen van dezelfde houder, mag deze houder ervoor kiezen deze wijzigingen in te dienen als een aanvraag voor werkverdeling (zie punt 3 over „werkverdeling”).

De kennisgeving moet de onderdelen bevatten die vermeld staan in bijlage IV van de verordening, en als volgt worden gepresenteerd, in overeenstemming met de passende koppen en nummering van de EU-CTD of de indeling in deel 6B van de Notice to applicants (voor diergeneeskundige producten, indien de EU-CTD-indeling niet beschikbaar is):

- Begeleidende brief;
- Het ingevulde EU-formulier voor een wijzigingsaanvraag (gepubliceerd in de Notice to applicants), met daarin ook de bijzonderheden van de betrokken vergunning(en) voor het in de handel brengen. Indien een wijziging het gevolg is van of verband houdt met een andere wijziging, dient er een beschrijving van het verband tussen deze wijzigingen te worden bijgeleverd, in het daarvoor bestemde deel van het aanvraagformulier. Indien een wijziging als ongeclassificeerd wordt beschouwd, behoort een uitvoerige motivering voor de indiening als een type IB-kennisgeving te worden bijgevoegd;
- Verwijzing naar het deel van de classificatierichtsnoeren van de Commissie of verwijzing naar de gepubliceerde artikel 5-aanbeveling, indien van toepassing, die voor de relevante aanvraag is gebruikt;
- Relevante documentatie ter ondersteuning van de voorgestelde wijziging, waaronder documentatie die in de classificatierichtsnoeren van de Commissie is gespecificeerd;
- Voor wijzigingen waar de bevoegde instantie om heeft verzocht vanwege nieuwe ingediende gegevens, bijvoorbeeld ingevolge omstandigheden die na vergunning zijn opgetreden of in het kader van verplichtingen aangaande geneesmiddelenbewaking, dient een kopie van het verzoek bij de begeleidende brief te worden gevoegd;
- Wanneer de wijzigingen van invloed zijn op de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering of de bijsluiting, wordt de gewijzigde productinformatie in de passende indeling gepresenteerd. Als de kleine wijziging van type IB van invloed is op het algehele ontwerp en de leesbaarheid van de buitenste en primaire verpakking of de bijsluiting, moeten modellen of monsters worden geleverd, overeenkomstig hoofdstuk 7 van deel 2A of 6A van de Notice to applicants, of zoals het met de referentielidstaat of het Bureau van geval tot geval is besproken.

Voor wijzigingen in de nationale procedure moet de referentielidstaat bovendien een lijst van verzendingsdata ontvangen met vermelding van het type IB-wijzigingsprocedurenummer, de data waarop de aanvragen zijn verzonden naar elke betrokken lidstaat, en de bevestiging dat de verschuldigde vergoedingen zijn betaald zoals voorgeschreven door de bevoegde nationale instanties.

Voor wijzigingen in de gecentraliseerde procedure moet de verschuldigde vergoeding voor de kleine wijziging(en) van type IB, zoals bepaald in Verordening (EG) nr. 297/95, worden betaald volgens de financiële procedures van het Bureau.

### 2.2.2. *Beoordeling van wijzigingen van type IB voor de nationale procedure*

Na ontvangst van een type IB-kennisgeving, wordt de kennisgeving als volgt behandeld.

De referentielidstaat controleert binnen zeven kalenderdagen of de voorgestelde verandering als een kleine wijziging van type IB kan worden beschouwd en of de kennisgeving deugdelijk en volledig is („validering”) voordat de beoordelingsprocedure een aanvang neemt.

Indien de voorgestelde wijziging niet wordt beschouwd als een kleine wijziging van type IB ingevolge de classificatierichtsnoeren van de Commissie of niet is geclassificeerd als een kleine wijziging van type IB in een aanbeveling ingevolge artikel 5 van de verordening inzake wijzigingen en de referentielidstaat van mening is dat zij een aanzienlijk effect kan hebben op de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van het geneesmiddel, zal de referentielidstaat de andere betrokken lidstaten en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen onmiddellijk op de hoogte stellen.

Indien de andere betrokken lidstaten binnen zeven daaropvolgende kalenderdagen geen bezwaar aantekenen, zal de houder van de vergunning voor het in de handel brengen worden verzocht de wijzigingsaanvraag te herzien en aan te vullen zodat wordt voldaan aan de eisen voor een ingrijpende wijziging van type II. Na ontvangst van een geldige herziene wijzigingsaanvraag zal er een beoordelingsprocedure voor type II in gang worden gezet (zie punt 2.3.2).

Als de andere betrokken lidstaten het oneens zijn met de referentielidstaat, zal de referentielidstaat de uiteindelijke beslissing nemen over de classificatie van de voorgestelde wijziging, na de ontvangen opmerkingen in overweging te hebben genomen.

Wanneer de referentielidstaat van mening is dat de voorgestelde wijziging kan worden beschouwd als een kleine wijziging van type IB, wordt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen op de hoogte gesteld van de uitkomst van de validering en van de begindatum van de procedure.

Binnen dertig dagen na bevestiging van ontvangst van een geldige kennisgeving zal de referentielidstaat de houder van een vergunning voor het in de handel brengen van de uitkomst van de procedure op de hoogte stellen. Als de referentielidstaat de houder binnen dertig dagen na bevestiging van ontvangst van een geldige kennisgeving nog geen advies heeft gestuurd, wordt de kennisgeving aanvaardbaar geacht.

In geval van een ongunstige uitkomst kan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de kennisgeving binnen dertig dagen wijzigen om naar behoren rekening te houden met de redenen voor het verwerpen van de wijziging. Indien de houder van de vergunning niet binnen dertig dagen voldoet aan het verzoek om de kennisgeving te wijzigen, wordt deze door alle betrokken lidstaten als verworpen beschouwd.

Binnen dertig dagen na ontvangst van de gewijzigde kennisgeving stelt de referentielidstaat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen op de hoogte van de definitieve aanvaarding of verwerping (met opgave van redenen in het geval van een ongunstige uitkomst) van de wijziging(en). De andere betrokken lidstaten worden hiervan op de hoogte gesteld.

Indien in een kennisgeving een groep kleine wijzigingen is opgenomen, stelt de referentielidstaat de houder van een vergunning voor het in de handel brengen en de andere betrokken lidstaten ervan op de hoogte welke wijziging(en) ingevolge de beoordeling zijn aanvaard of verworpen.

Binnen zes maanden na afronding van de procedure door de referentielidstaat passen de relevante instanties de vergunning voor het in de handel brengen indien nodig aan. De aanvaarde kleine wijzigingen van type IB kunnen ten uitvoer worden gelegd zonder de aanpassing van de vergunning te hoeven afwachten.

### 2.2.3. *Beoordelingen van wijzigingen van type IB voor de gecentraliseerde procedure*

Na ontvangst van een kennisgeving van type IB behandelt het Bureau de kennisgeving als volgt.

Het Bureau controleert binnen zeven kalenderdagen of de voorgestelde verandering kan worden beschouwd als een kleine wijziging van type IB en of de kennisgeving deugdelijk en volledig is („validering”) voordat de beoordelingsprocedure een aanvang neemt.

Indien de voorgestelde wijziging niet wordt beschouwd als een kleine wijziging van type IB ingevolge de classificatierichtsnoeren van de Commissie, of niet is geclassificeerd als een kleine wijziging van type IB in een aanbeveling ingevolge artikel 5 van de verordening inzake wijzigingen, en het Bureau van mening is dat zij een aanzienlijk effect kan hebben op de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van het geneesmiddel, wordt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen daarvan op de hoogte gesteld en wordt hem verzocht de wijzigingsaanvraag te herzien en aan te vullen om te voldoen aan de eisen voor een ingrijpende wijziging van type II. Na ontvangst van de geldige wijzigingsaanvraag, wordt een beoordelingsprocedure voor type II in gang gezet (zie punt 2.3.4).

Wanneer het Bureau van mening is dat de voorgestelde wijziging kan worden beschouwd als een kleine wijziging van type IB, wordt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen op de hoogte gesteld van de uitkomst van de validering en van de begindatum van de procedure.

De rapporteur wordt betrokken bij de beoordeling van de kennisgeving van type IB.

Binnen dertig dagen na bevestiging van ontvangst van een geldige kennisgeving, brengt het Bureau de houder van een vergunning voor het in de handel brengen en de Commissie op de hoogte van de uitkomst van de procedure. Als het Bureau de houder zijn advies niet binnen dertig dagen na bevestiging van ontvangst van een geldige kennisgeving heeft toegestuurd, wordt de kennisgeving aanvaardbaar geacht.

In geval van een ongunstige uitkomst kan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de kennisgeving binnen dertig dagen wijzigen om naar behoren rekening te houden met de redenen voor het verwerpen van de wijziging. Indien de houder van de vergunning niet binnen dertig dagen aan het verzoek voldoet om de kennisgeving te wijzigen, wordt deze verworpen.

Binnen dertig dagen na ontvangst van de gewijzigde kennisgeving stelt het Bureau de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de Commissie op de hoogte van de definitieve aanvaarding of verwerping (met opgave van redenen in het geval van een ongunstige uitkomst) en van eventuele wijzigingen van het besluit van de Commissie tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen.

Indien in een kennisgeving een groep kleine wijzigingen is opgenomen, laat het Bureau de houder van de vergunning voor het in de handel brengen duidelijk weten welke wijziging(en) ingevolge de beoordeling zijn aanvaard of verworpen.

Indien nodig past de Commissie de vergunning voor het in de handel brengen binnen zes maanden na ontvangst van de kennisgeving van het Bureau aan. De kleine wijziging(en) van type IB die zijn aanvaard kunnen echter ten uitvoer worden gelegd zonder dat hoeft te worden gewacht op de zesmaandelijke aanpassing van de vergunning en de overeengekomen verandering(en) moeten deel uitmaken van de bijlagen van een daaropvolgende regelgevingsprocedure.

Indien goedkeuring is verleend voor een in één kennisgeving opgenomen groep kleine wijzigingen in de voorwaarden van één vergunning voor het in de handel brengen, past de Commissie deze vergunning aan met een enkel besluit, dat betrekking heeft op alle goedgekeurde kleine wijzigingen.

### 2.3. Ingrijpende wijzigingen van type II

Hier volgt een leidraad voor de toepassing van de artikelen 7, 10, 11, 13, 16, 17, 23 en 24 van de verordening inzake wijzigingen op ingrijpende wijzigingen van type II.

In de verordening inzake wijzigingen en de classificatierichtsnoeren van de Commissie is vastgesteld welke veranderingen moeten worden beschouwd als ingrijpende wijzigingen van type II. Zulke ingrijpende veranderingen vereisen voorafgaande toestemming, eer ze ten uitvoer kunnen worden gelegd („voorafgaande toestemming“-procedure).

#### 2.3.1. Indiening van type II-aanvragen

Voor een ingrijpende wijziging van type II moet de houder van een vergunning voor het in de handel brengen tegelijkertijd bij alle betrokken lidstaten of bij het Bureau een aanvraag indienen.

Houders van een vergunning voor het in de handel brengen kunnen verscheidene ingrijpende wijzigingen van type II in een aanvraag groeperen, of een aanvraag van een of meer ingrijpende wijzigingen van type II met andere, kleine, wijzigingen groeperen in een enkele aanvraag voor dezelfde vergunning voor het in de handel brengen, mits dit overeenkomt met een van de gevallen die in bijlage III bij de verordening inzake wijzigingen zijn vermeld of wanneer dit is overeengekomen met de referentielidstaat of het Bureau.

Indien dezelfde ingrijpende wijziging van type II of dezelfde groep wijzigingen zoals hierboven vermeld van invloed is op verscheidene vergunningen van dezelfde houder, mag deze houder ervoor kiezen deze wijzigingen in te dienen als een aanvraag voor werkverdeling (zie punt 3 over „werkverdeling“).

De aanvraag moet de onderdelen bevatten die vermeld staan in bijlage IV bij de verordening, en als volgt worden gepresenteerd,

in overeenstemming met de passende koppen en nummering van de EU-CTD-indeling of de indeling van deel 6B van de Notice to applicants (voor diergeneeskundige producten, indien de EU-CTD-indeling niet beschikbaar is):

- Begeleidende brief;
- Het ingevulde EU-formulier voor een wijzigingsaanvraag (gepubliceerd in de Notice to applicants), met daarin ook de bijzonderheden van de betrokken vergunning(en) voor het in de handel brengen. Indien een wijziging het gevolg is van of verband houdt met een andere wijziging, dient er een beschrijving van het verband tussen deze wijzigingen te worden bijgeleverd, in het daarvoor bestemde deel van het aanvraagformulier;
- Verwijzing naar het deel van de classificatierichtsnoeren van de Commissie of verwijzing naar de gepubliceerde artikel 5-aanbeveling, indien van toepassing, die voor de relevante aanvraag is gebruikt;
- Relevante documentatie ter ondersteuning van de voorgestelde wijziging(en);
- Een aanpassing van of een addendum bij kwaliteitssamenvattingen, niet-klinische en klinische verslagen (of deskundigenverslagen inzake diergeneeskundige producten), indien relevant. Wanneer niet-klinische of klinische onderzoeksverslagen worden ingediend, moeten de samenvattingen hiervan worden opgenomen in module 2, ook al betreft het slechts één verslag;
- Voor wijzigingen waar de bevoegde instantie om verzoekt vanwege nieuwe ingediende gegevens, bijvoorbeeld ingevolge omstandigheden die na vergunning zijn opgetreden of in het kader van verplichtingen aangaande geneesmiddelenbewaking, dient een kopie van het verzoek bij de begeleidende brief te worden gevoegd;
- Wanneer de wijzigingen van invloed zijn op de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering of de bijsluiting, wordt de gewijzigde productinformatie in de passende indeling gepresenteerd. Als de wijziging van type II van invloed is op het algehele ontwerp en de leesbaarheid van de buitenste en primaire verpakking of de bijsluiting, moeten modellen of monsters worden geleverd, overeenkomstig hoofdstuk 7 van deel 2A of 6A van de Notice to applicants, of zoals het met de referentielidstaat of het Bureau van geval tot geval is besproken.

Voor wijzigingen in de nationale procedure moet de referentielidstaat bovendien een lijst van verzendingsdata ontvangen met vermelding van het type II-wijzigingsprocedurenummer, van de data waarop de aanvragen zijn verzonden naar elke betrokken lidstaat en de bevestiging dat de verschuldigde vergoedingen zijn betaald, zoals voorgeschreven door de bevoegde nationale instanties.

Voor wijzigingen in de gecentraliseerde procedure moet de verschuldigde vergoeding voor de wijziging(en) van type II, zoals bepaald in Verordening (EG) nr. 297/95, worden betaald volgens de financiële procedures van het Bureau.

### 2.3.2. *Beoordeling van wijzigingen van type II voor de nationale procedure*

Na ontvangst van een type II-kennisgeving behandelt de referentielidstaat de kennisgeving als volgt.

Als de aanvraag tegelijkertijd bij alle betrokken lidstaten is ingediend en alle in punt 2.3.1 vermelde onderdelen bevat, bevestigt de referentielidstaat de ontvangst van een geldige aanvraag van een ingrijpende wijziging van type II. De procedure begint op de datum van bevestiging van ontvangst van een geldige kennisgeving door de referentielidstaat. Aan het begin van de procedure worden de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de andere betrokken lidstaten op de hoogte gesteld van het tijdpad.

Voor ingrijpende wijzigingen van type II geldt als algemene regel dat het tijdpad voor de beoordeling zestig dagen beslaat. De referentielidstaat kan deze periode verkorten als het om een urgente zaak gaat, in het bijzonder wanneer de veiligheid in het geding is, of tot negentig dagen verlengen voor wijzigingen betreffende veranderingen of toevoegingen aan de therapeutische indicatie. Voor de in deel 2 van bijlage V bij de verordening inzake wijzigingen bedoelde wijzigingen van diergeneeskundige producten geldt een tijdpad van negentig dagen.

De referentielidstaat stelt een ontwerpbeoordelingsverslag op overeenkomstig het opgegeven tijdpad en stuurt het naar de andere betrokken lidstaten voor opmerkingen, alsmede naar de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, ter informatie. Binnen de termijn die in het tijdpad wordt opgegeven, moeten de andere betrokken lidstaten de referentielidstaat hun opmerkingen over de ontwerpbeoordeling sturen.

Tijdens de beoordelingsperiode kan de referentielidstaat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen om aanvullende informatie verzoeken.

De procedure wordt opgeschort totdat de aanvullende informatie is ontvangen. Als algemene regel bedraagt de schorsingsperiode een maand. Voor een langere opschorting moet de houder van de vergunning een gemotiveerd verzoek sturen naar de referentielidstaat.

De beoordeling van de reacties kan dertig of zestig dagen in beslag nemen, afhankelijk van de complexiteit en de hoeveelheid van de gegevens die van de houder van de vergunning voor het in de handel worden verlangd.

Het verzoek om aanvullende informatie moet naar de houder van de vergunning voor het in de handel brengen worden gestuurd met vermelding van een tijdpad met de datum waarop de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de verlangde gegevens moet indienen en, indien van toepassing, de verlengde beoordelingsperiode.

Na ontvangst van het antwoord van de aanvrager stelt de referentielidstaat een ontwerpbeoordelingsverslag op overeenkomstig het opgegeven tijdpad en stuurt het naar de andere betrokken lidstaten voor opmerkingen, alsmede naar de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, ter informatie. Binnen de termijn die in het tijdpad wordt opgegeven moeten de

andere betrokken lidstaten de referentielidstaat hun opmerkingen over de ontwerpbeoordeling sturen.

### 2.3.3. *Uitkomst van de beoordeling van type II-wijzigingen voor de nationale procedure*

Aan het einde van de opgegeven beoordelingsperiode voltooit de referentielidstaat het beoordelingsverslag, met inbegrip van het besluit over de aanvraag, en stuurt hij deze naar de andere betrokken lidstaten.

Binnen dertig dagen na ontvangst van het beoordelingsverslag en het besluit, erkennen de andere betrokken lidstaten het besluit en laten dit de referentielidstaat weten.

Indien een van de andere betrokken lidstaat binnen dertig dagen na ontvangst van het beoordelingsverslag en het besluit een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid ontdekt, of in het geval van diergeneeskundige producten een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mens en dier of voor het milieu, waardoor het besluit niet kan worden erkend, stelt deze lidstaat de referentielidstaat hiervan in kennis en geeft hij een uitvoerige motivering van zijn standpunt.

De referentielidstaat legt de aanvraag voor aan de coördinatiegroepen voor de toepassing van artikel 33, leden 3, 4 en 5, van Richtlijn 2001/82/EG of artikel 29, leden 3, 4 en 5, van Richtlijn 2001/83/EG ter beoordeling van het geschilpunt en stelt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de andere betrokken lidstaten hiervan op de hoogte.

Indien een aanvraag van gegroepeerde wijzigingen wordt voorgelegd aan de coördinatiegroep, wordt de hele gegroepeerde aanvraag opgeschort totdat er een besluit is genomen, tenzij de referentielidstaat anders beslist. Alleen de betrokken wijziging(en), en niet de hele groep, worden besproken door de coördinatiegroep en, uiteindelijk, door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik of het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

Net als bij de oorspronkelijke vergunningsprocedure voor het in de handel brengen, zij opgemerkt dat de verordening inzake wijzigingen niet voorziet in doorverwijzing naar de coördinatiegroep door de aanvrager.

De referentielidstaat stelt de andere betrokken lidstaten en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen op de hoogte van de goedkeuring of verwerping (met opgave van redenen in het geval van een ongunstige uitkomst) van de wijziging(en). Indien verscheidene wijzigingen van type II of een groep wijzigingen van type II met andere kleine wijzigingen in één kennisgeving zijn ingediend, stelt de referentielidstaat de aanvrager en de andere betrokken lidstaten ervan op de hoogte welke wijziging(en) zijn aanvaard of verworpen. De aanvrager kan tijdens de procedure afzonderlijke wijzigingen uit de gegroepeerde aanvraag intrekken.

Na de bekendmaking van een gunstig besluit betreffende wijzigingen met veranderingen in de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering of de bijsluiter, dient de aanvrager binnen zeven dagen bij alle betrokken lidstaten vertalingen van de teksten met productinformatie in.

Na goedkeuring van de wijziging(en) passen de bevoegde instanties van de betrokken lidstaten de vergunning voor het in de handel brengen waar nodig aan de wijziging(en) aan, en wel binnen twee maanden, of dertig dagen wanneer de wijziging overeenkomstig artikel 36 van Verordening (EG) nr. 1901/2006 leidt tot een verlenging met zes maanden van het aanvullende beschermingscertificaat, zoals vermeld in artikel 13, leden 1 en 2, van Verordening (EEG) nr. 1768/92 van de Raad.

De aanvaarde ingrijpende wijziging(en) van type II kan (kunnen) dertig dagen nadat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen door de referentielidstaat op de hoogte is gesteld van de aanvaarding van de wijziging(en), ten uitvoer worden gelegd, mits de noodzakelijke documenten om de vergunning te wijzigen bij de betrokken lidstaat zijn ingediend.

Wijzigingen die verband houden met de veiligheid moeten binnen een door de referentielidstaat en de houder van de vergunning overeengekomen termijn ten uitvoer worden gelegd.

#### 2.3.4. Wijzigingen van type II voor de gecentraliseerde procedure

Na ontvangst van een type II-aanvraag behandelt het Bureau de aanvraag als volgt.

Als de bij het Bureau ingediende aanvraag alle in punt 2.3.1 vermelde onderdelen bevat, bevestigt het Bureau de ontvangst van een geldige aanvraag van een ingrijpende wijziging van type II. Het Bureau start de procedure op de datum van bevestiging van ontvangst van een geldige aanvraag. Aan het begin van de procedure wordt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen op de hoogte gesteld van het tijdpad.

Voor ingrijpende wijzigingen van type II geldt als algemene regel dat het tijdpad voor de beoordeling zestig dagen beslaat. Het Bureau kan deze periode verkorten als het om een urgente zaak gaat, in het bijzonder wanneer de veiligheid in het geding is, of tot negentig dagen verlengen voor wijzigingen betreffende veranderingen of toevoegingen aan de therapeutische indicatie. Voor de in deel 2 van bijlage V bij de verordening inzake wijzigingen bedoelde wijzigingen van diergeneeskundige producten geldt een tijdpad van negentig dagen.

Tijdens de beoordelingsperiode kan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik of het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik om aanvullende informatie verzoeken en een tijdpad instellen met vermelding van de datum waarop de houder van een vergunning voor het in de handel brengen de verzochte gegevens moet hebben ingediend, en, indien van toepassing, de verlengde beoordelingsperiode.

De procedure wordt opgeschort totdat de aanvullende informatie is ontvangen. Als algemene regel bedraagt de schorsingsperiode maximaal een maand. Voor een langere opschorting moet de houder van de vergunning een gemotiveerd verzoek sturen naar het Bureau, om goedkeuring van het desbetreffende comité te verkrijgen.

Voor elk volgend verzoek om aanvullende informatie geldt in het algemeen nog een procedurele schorsingsperiode van maximaal een maand; indien gemotiveerd, kunnen maximaal twee maanden worden toegevoegd.

De beoordeling van de reacties door het Comité kan dertig of zestig dagen in beslag nemen, afhankelijk van de complexiteit

en de hoeveelheid van de gegevens die van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen worden verlangd.

Het verzoek om aanvullende informatie of volgend verzoek moet naar de houder van de vergunning voor het in de handel brengen worden gestuurd, met vermelding van het tijdpad met de datum waarop de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de verlangde gegevens moet indienen en, indien van de toepassing, de verlengde beoordelingsperiode.

Op verzoek van het Comité of van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen kan er mondeling uitleg worden verschaft aan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik of het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

#### 2.3.5. Uitkomst van de beoordeling van wijzigingen van type II in de gecentraliseerde procedure

Na aanneming van het advies van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik of van het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, laat het Bureau de houder van de vergunning voor het in de handel brengen binnen vijftien dagen weten of het advies gunstig dan wel ongunstig is (en de redenen voor een ongunstige uitkomst), alsmede of het vergunningsbesluit van de Commissie wijzigingen behoeft. Indien in een aanvraag meer dan één wijziging van type II of een groep wijzigingen van type II en andere kleine wijzigingen zijn opgenomen, brengt het Bureau een advies uit dat de definitieve uitkomst van de procedure weergeeft. Een dergelijk advies vermeldt ook wijzigingen die niet aanvaardbaar worden geacht. De aanvrager kan tijdens de procedure afzonderlijke wijzigingen uit de gegroepeerde aanvraag intrekken.

De bezwaarprocedure zoals beschreven in artikel 9, lid 2, en artikel 34, lid 2, van Verordening (EG) nr. 726/2004 is ook van toepassing op de adviezen die zijn aangenomen voor aanvragen voor ingrijpende wijzigingen van type II.

Na ontvangst van het definitieve advies wijzigt de Commissie indien nodig de vergunning voor het in de handel brengen opdat de wijzigingen daarin tot uiting komen, en wel binnen twee maanden, of dertig dagen wanneer de wijziging leidt tot een verlenging met zes maanden van het aanvullende beschermingscertificaat.

Indien goedkeuring is verleend voor een in één kennisgeving opgenomen groep wijzigingen in de voorwaarden van één vergunning voor het in de handel brengen, past de Commissie deze vergunning aan met een enkel besluit dat betrekking heeft op alle goedgekeurde wijzigingen.

De goedgekeurde ingrijpende wijziging(en) van type II mogen pas ten uitvoer worden gelegd wanneer de Commissie het besluit tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen heeft gewijzigd en de houder hiervan in kennis heeft gesteld. Indien het besluit na de goedkeuring van een ingrijpende wijziging van type II niet hoeft te worden gewijzigd, mag de goedgekeurde wijziging pas ten uitvoer worden gelegd wanneer de houder van de vergunning voor het in de handel brengen daarvan door de Commissie op de hoogte is gesteld.

Wijzigingen die verband houden met de veiligheid moeten binnen een door de houder en de Commissie overeengekomen termijn ten uitvoer worden gelegd.



## 2.4. Uitbreidingen

Bijlage I bij de verordening inzake wijzigingen bevat een lijst van veranderingen die als uitbreidingen moeten worden beschouwd. Zoals is vastgesteld in artikel 19 van de verordening inzake wijzigingen, worden zulke aanvragen beoordeeld volgens dezelfde procedure als is toegepast voor de verlening van de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen waarop zij betrekking hebben. De uitbreiding wordt hetzij toegestaan door een nieuwe vergunning te verlenen, hetzij door de uitbreiding in de oorspronkelijke vergunning op te nemen.

### 2.4.1. Indiening van uitbreidingsaanvragen

Uitbreidingsaanvragen moeten bij alle betrokken lidstaten of bij het Bureau worden ingediend.

Houders van een vergunning voor het in de handel brengen kunnen ervoor kiezen om de indiening van één of meer uitbreidingen met een of meer wijzigingen voor hetzelfde product in één aanvraag onder te brengen, mits dit overeenkomt met een van de gevallen die in bijlage III bij de verordening inzake wijzigingen zijn vermeld of wanneer dit is overeengekomen met de referentielidstaat of het Bureau. De verordening inzake wijzigingen voorziet echter niet in werkdeling van uitbreidingsaanvragen.

De aanvraag moet als volgt worden gepresenteerd, in overeenstemming met de passende koppen en nummering van de EU-CTD-indeling of de indeling van deel 6B van de Notice to applicants (voor diergeneeskundige producten, indien de EU-CTD-indeling niet beschikbaar is):

- Begeleidende brief;
- Het ingevulde EU-formulier voor een wijzigingsaanvraag (gepubliceerd in de Notice to applicants);
- Ondersteunende gegevens met betrekking tot de voorgestelde uitbreiding. Enig advies over relevante aanvullende studies die nodig zijn voor uitbreidingsaanvragen is te vinden in aanhangsel IV bij hoofdstuk 1 van deel 2A of 6A van de Notice to applicants;
- Een volledige module 1 (deel 1 van diergeneeskundige geneesmiddelen) dient te worden bijgeleverd, met motiveringen voor de afwezigheid van gegevens of documenten, opgenomen in de relevante delen van module 1 of deel 1;
- Een actualisering van of een addendum bij kwaliteitssamenvattingen, niet-klinische en klinische overzichten (of deskundigenverslagen inzake diergeneeskundige producten), indien relevant. Wanneer niet-klinische of klinische onderzoeksverslagen worden ingediend, moeten de samenvattingen hiervan worden opgenomen in module 2, zelfs als het er maar een is;
- Indien de uitbreiding van invloed is op de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering of de bijsluiters: de herziene productinformatie, in de juiste indeling.

Voor uitbreidingsaanvragen in de nationale procedure moet de referentielidstaat bovendien een lijst van verzendingsdata ontvangen met aanduiding van het procedurenummer, de data waarop de aanvragen naar elke betrokken lidstaat zijn gestuurd

en de bevestiging dat de verschuldigde vergoedingen zijn betaald, zoals voorgeschreven door de nationale bevoegde instanties.

Voor uitbreidingen in de gecentraliseerde procedure moet de verschuldigde vergoeding voor de uitbreiding(en), zoals is voorzien in Verordening (EG) nr. 297/95 van de Raad, worden betaald volgens de financiële procedures van het Bureau.

### 2.4.2. Uitbreidingsbeoordeling voor de nationale procedure

Een uitbreidingsaanvraag wordt behandeld als een oorspronkelijke aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig Richtlijn 2001/82/EG of Richtlijn 2001/83/EG en hoofdstuk 2 van de Notice to applicants, deel 2A of 6A.

### 2.4.3. Uitbreidingsbeoordeling voor de gecentraliseerde procedure

Het Bureau behandelt een uitbreidingsaanvraag als een oorspronkelijke aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004.

## 2.5. Griepvaccins voor de mens

Hier volgt een leidraad voor de toepassing van de artikelen 12 en 18 van de verordening inzake wijzigingen op aanvragen voor de jaarlijkse aanpassing van griepvaccins voor de mens.

Vanwege de bijzonderheden die inherent zijn aan de vervaardiging van griepvaccins voor de mens, is er een speciale versnelde procedure van toepassing voor de jaarlijkse veranderingen in werkzame stof ten behoeve van de jaarlijkse aanpassing van een griepvaccin voor de mens om te voldoen aan de EU-aanbeveling voor de samenstelling van het vaccin betreffende menselijke griepvirusstam(men) voor het komende seizoen.

Elke wijziging van griepvaccins voor de mens die afwijkt van de jaarlijkse aanpassing geschiedt volgens de wijzigingsprocedure die beschreven is in andere punten van deze richtsnoeren. Overeenkomstig artikel 21 van de verordening inzake wijzigingen kunnen bij een pandemie dergelijke wijzigingen zo nodig echter volgens een speciale spoedprocedure worden behandeld.

De versnelde procedure bestaat uit twee stappen. Het eerste deel betreft de beoordeling van de administratieve en kwaliteitsgegevens die worden vermeld in bijlage IV (samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiters, en de chemische, farmaceutische en biologische documentatie). Het tweede deel betreft de beoordeling van de klinische gegevens en gegevens betreffende de houdbaarheid van het geneesmiddel.

Houders van vergunningen voor het in de handel brengen wordt aangeraden indiening van wijzigingen voor de jaarlijkse aanpassingen van te voren te bespreken met de referentielidstaat of het Bureau.

### 2.5.1. Indiening van wijzigingsaanvragen voor de jaarlijkse aanpassing van griepvaccins voor de mens

Wijzigingsaanvragen betreffende veranderingen aan de werkzame stof voor de jaarlijkse aanpassing van griepvaccins voor de mens moeten worden ingediend bij de referentielidstaat en bij alle betrokken lidstaten, of bij het Bureau.

De aanvraag moet als volgt worden gepresenteerd, in overeenstemming met de passende koppen en nummering van de EU-CTD-indeling:

- Begeleidende brief;
- Het ingevulde EU-formulier voor een wijzigingsaanvraag (gepubliceerd in de Notice to applicants);
- Een aanpassing van of een addendum bij kwaliteitssamenvattingen, klinische en niet-klinische verslagen, indien relevant. Wanneer niet-klinische of klinische onderzoeksverslagen worden ingediend, moeten de samenvattingen hiervan worden opgenomen in module 2, zelfs als het er maar een is. Chemisch-farmaceutisch-biologische ondersteunende gegevens inzake de voorgestelde wijziging:

Een herzien chemisch-farmaceutisch-biologisch deskundigenverslag of een addendum bij het huidige deskundigenverslag. Verder zijn de volgende gegevens vereist:

Samenstelling van het geneesmiddel;

Formulering(en) voor klinische proeven: huidige formulering (stammen voor het nieuwe seizoen);

Formuleringen van fabricage: huidige formulering;

Kopie van de goedgekeurde specificaties in een tabel;

Fabricageprocedé:

- „seed lots”: geschiedenis:
  - passage;
  - karakterisering van hemagglutinine en neuraminidase;
  - analytische protocollen (waaronder testresultaten bij „seed lots”);
- monovalente bulk:
  - fabricageprocedé;
  - stamspecifieke veranderingen;
  - validering van kritieke fabricagestadia (nieuwe stam);
    1. inactivering;
    2. doelmatigheid van splitsing;

Specifieke uitvoering kwaliteitscontrole: validering van SRD-test voor nieuwe stammen;

Resultaten van batchanalyse (monovalente bulken): resultaten van de eerste drie monovalente bulken van elke werkzame „seed lot” van nieuwe stammen (waaronder test voor neuraminidase);

Kopie van goedgekeurde specificaties en analytische methoden van routinetests in een tabel;

Houdbaarheidstests op werkzame stoffen: resultaten van monovalente bulken indien deze meer dan een jaar worden gebruikt;

Houdbaarheidstests op het eindproduct: resultaten van het vorige vaccin;

Verplichting om houdbaarheidsgegevens van het nieuwe vaccin te rapporteren indien deze buiten de specificaties vallen;

Jaarlijks testprotocol voor de houdbaarheid. Ondersteunende klinische gegevens met betrekking tot de voorgestelde wijziging:

Een gereviseerd klinisch-farmacologisch deskundigenverslag of een addendum bij het huidige deskundigenverslag;

Resultaten van klinische studies met het nieuwe vaccin moeten worden ingediend als een kort eindverslag, met inbegrip van:

- ruwe gegevens;
- kenmerken van de proefpersonen (demografisch, comorbiditeit, comedicatie);
- gestandaardiseerde tabellen voor immunogeniciteit en reactogeniciteit.

Het type uitgevoerde serologische test moet duidelijk worden vermeld.

De aanvragers worden aangemoedigd de volgende periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's — Periodic Safety Updated Reports) in het pakket klinische gegevens op te nemen:

- PSUR over de periode 1 september-30 april van het vorige seizoen;
- PSUR over de periode 1 mei-31 augustus van het voorlaatste seizoen;
- De herziene productinformatie, in de juiste indeling gepresenteerd.

Voor aanvragen voor de jaarlijkse aanpassing van de griepvaccins voor de mens in een nationale procedure moet de referentielidstaat daarnaast de lijst ontvangen van verzendingsdata met vermelding van het procedurenummer, de data waarop de aanvragen naar elke betrokken lidstaat zijn gestuurd en de bevestiging dat de verschuldigde vergoedingen zijn betaald zoals voorgeschreven door de bevoegde nationale instanties.

Voor aanvragen voor de jaarlijkse aanpassing van de griepvaccins voor de mens in een gecentraliseerde procedure wordt de verschuldigde vergoeding voor de wijzigingen betaald zoals bepaald in Verordening (EG) nr. 297/95, volgens de financiële procedures van het Bureau.

#### 2.5.2. Beoordeling van wijzigingen voor een nationale procedure

Na ontvangst van een aanvraag voor de jaarlijkse aanpassing van griepvaccins voor de mens behandelt de referentielidstaat de aanvraag als volgt.

De referentielidstaat bevestigt binnen zeven dagen de ontvangst van een geldige aanvraag voor de jaarlijkse aanpassing van het griepvaccin voor de mens en brengt de houder en de andere betrokken lidstaten op de hoogte van het begin van de procedure.

Binnen vijftien dagen vanaf het begin van de procedure stuurt de referentielidstaat de andere betrokken lidstaten een voorlopig beoordelingsverslag over de administratieve gegevens en de kwaliteitsdocumentatie. De betrokken andere lidstaten sturen hun opmerkingen over de voorlopige beoordeling binnen zes dagen op.

Tijdens de beoordelingsperiode kan de referentielidstaat de houder om aanvullende informatie verzoeken en de andere betrokken lidstaten hiervan op de hoogte stellen. Het document met de reactie moet binnen zeven dagen worden ingediend. De procedure wordt echter niet opgeschort.

Uiterlijk dertig dagen na het begin van de procedure stelt de referentielidstaat het definitieve beoordelingsverslag op, met daarin zijn besluit over de administratieve gegevens en het kwaliteitsgedeelte.

Binnen twaalf dagen erkennen de andere betrokken lidstaten het besluit over de administratieve en kwaliteitsgegevens en stellen de referentielidstaat daarvan op de hoogte. De referentielidstaat stelt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen op de hoogte van de uitkomst.

Na het besluit over de administratieve en kwaliteitsgegevens heeft de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, indien hij daartoe wordt verzocht door de referentielidstaat, maximaal twaalf dagen de tijd om de klinische documentatie en de gegevens betreffende de houdbaarheid van het geneesmiddel naar alle betrokken lidstaten te sturen.

Binnen zeven dagen na ontvangst van de klinische gegevens laat de referentielidstaat het beoordelingsverslag over de klinische documentatie met het definitieve besluit onder de andere betrokken lidstaten rondgaan.

Binnen de zeven dagen die daarop volgen erkennen de andere betrokken lidstaten dat definitieve besluit en nemen zij een besluit dat daarmee overeenkomt.

### 2.5.3. Beoordelingen van wijzigingen in een gecentraliseerde procedure

Na ontvangst van een aanvraag voor de jaarlijkse aanpassing van griepvaccins voor de mens behandelt het Bureau de aanvraag als volgt.

Het Bureau bevestigt binnen zeven dagen de ontvangst van een geldige aanvraag voor een jaarlijkse aanpassing van het griepvaccin voor de mens en stelt de houder op de hoogte van het begin van de procedure.

Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik heeft vanaf het begin van de procedure 45 dagen de tijd om zijn voorlopig advies over de ingediende kwaliteitsdocumentatie uit te brengen.

Op dag 30 moet het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik advies uitbrengen of om aanvullende informatie verzoeken. Indien het Comité om aanvullende informatie verzoekt, geeft de houder van een vergunning voor het in de handel brengen binnen drie dagen antwoord. Uiterlijk op dag

45 brengt het Comité een advies uit over de kwaliteitsdocumentatie. Dit advies wordt doorgegeven aan de Commissie, die zo nodig een op dat advies gebaseerd besluit goedkeurt over de wijziging van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen en de houder hiervan op de hoogte stelt.

Na het advies over de kwaliteitsgegevens dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, indien hij daartoe door het Bureau wordt verzocht, uiterlijk op dag 57 de klinische documentatie en de gegevens betreffende de houdbaarheid van het geneesmiddel bij het Bureau in. Na ontvangst van de gegevens heeft het Comité tien dagen de tijd om zijn definitieve advies aan te nemen. Dit zal binnen drie dagen door het Bureau naar de Commissie en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen worden doorgestuurd.

Indien nodig en op grond van het definitieve advies van het Comité, zal de Commissie overgaan tot wijziging van het besluit tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen en past zij het communautaire geneesmiddelenregister aan.

### 2.6. Urgente beperkende veiligheidsmaatregelen

Krachtens artikel 22 van de verordening inzake wijzigingen mag een houder van een vergunning voor het in de handel brengen tijdelijke „urgente beperkende veiligheidsmaatregelen” nemen bij een risico voor de volksgezondheid, in geval van geneesmiddelen voor menselijk gebruik, of in geval van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik bij een risico voor de gezondheid van mensen of dieren of voor het milieu.

Urgente beperkende veiligheidsmaatregelen betreffen tussentijdse veranderingen in de productinformatie als gevolg van een in het kader van geneesmiddelenbewaking afgegeven, preklinisch veiligheids- of kwaliteitssignaal dat aanleiding geeft tot ernstige zorg en dat volgens de houder van een vergunning voor het in de handel brengen een gevaar voor de gezondheid van mensen of dieren of voor milieu kan vormen en daarom onmiddellijk aan voorschrijvers en gebruikers moet worden meegedeeld; deze nieuwe informatie heeft betrekking op een veilig gebruik van het geneesmiddel, met name met betrekking tot een van de volgende punten in de samenvatting van de productkenmerken: therapeutische indicaties, dosering, contra-indicaties, waarschuwingen, doelsoorten en wachttijden na toediening. Deze urgente wijzigingen zullen vervolgens worden doorgevoerd via een desbetreffende wijziging in de vergunning voor het in de handel brengen.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet onmiddellijk alle betrokken lidstaten, of het Bureau en de Commissie, in kennis stellen van de door te voeren beperkingen.

Indien de relevante instantie of de Commissie binnen 24 uur na ontvangst van deze informatie geen bezwaar heeft aangetekend, worden de urgente beperkende veiligheidsmaatregelen geacht te zijn aanvaard. Zij moeten binnen door de Commissie of de referentielidstaat en de houder overeengekomen termijn ten uitvoer worden gelegd.

Dergelijke urgente beperkende veiligheidsmaatregelen kunnen ook worden opgelegd door de Commissie (bij geneesmiddelen waarvoor centraal een vergunning is afgegeven) of door de nationale bevoegde instanties (bij geneesmiddelen waarop een nationale vergunning van toepassing is) wanneer zich een risico voordoet voor de volksgezondheid in het geval van geneesmiddelen voor menselijk gebruik of wanneer zich een risico voordoet voor de gezondheid van mens en/of dier in het geval van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

De desbetreffende wijzigingsaanvraag waarin de urgente beperkende veiligheidsmaatregelen zijn vervat (op verzoek van de houder of op last van de Commissie of de nationale bevoegde instanties) moeten zo snel mogelijk worden ingediend, en in ieder geval binnen 15 dagen nadat de urgente beperkende veiligheidsmaatregelen zijn ingesteld.

### 3. PROCEDURELE LEIDRAAD VOOR WERKVERDELING

Op grond van artikel 20 van de verordening inzake wijzigingen kunnen houders van een vergunning voor het in de handel brengen in één aanvraag wijzigingen opnemen van hetzelfde type IB, wijzigingen van type II, of dezelfde groep wijzigingen die overeenkomen met een van de gevallen die in bijlage III zijn vermeld of die zijn overeengekomen met de referentielidstaat of het Bureau, die geen uitbreiding bevat, betrekking heeft op verscheidene vergunningen voor het in de handel brengen en in het bezit zijn van dezelfde houder.

Om dubbel werk te voorkomen bij de beoordeling van dergelijke wijzigingen, is er een werkverdelingsprocedure ingesteld aan de hand waarvan een instantie (de „referentie-instantie”), die gekozen is uit de bevoegde instanties van de lidstaten en het Bureau, de wijziging namens de andere betrokken instanties onderzoekt.

Indien ten minste een van de betrokken vergunningen volgens de gecentraliseerde procedure is verleend, wordt het Bureau de referentie-instantie (punt 3.4). In alle andere gevallen wordt de functie van referentie-instelling uitgeoefend door een nationale bevoegde instantie die wordt gekozen door de coördinatiegroep, waarbij rekening wordt gehouden met de aanbeveling van de houder (punt 3.2).

Om de planning van de procedure te vergemakkelijken, worden houders van een vergunning voor het in de handel brengen aangemoedigd het Bureau of de coördinatiegroep en de voorgestelde referentie-instantie ten minste drie maanden van te voren op de hoogte te stellen van de indiening van een wijziging of een groep wijzigingen waarop een werkverdelingsprocedure wordt toegepast.

Om te kunnen profiteren van een werkverdelingsprocedure, wordt verwacht dat dezelfde veranderingen van toepassing zullen zijn op de diverse betrokken geneesmiddelen, met geen of slechts beperkte noodzaak tot een beoordeling van een mogelijk producteigen effect. Wanneer voor „dezelfde” verandering(en) van verschillende vergunningen voor het in de handel brengen afzonderlijke reeksen ondersteunende gegevens voor elk betrokken geneesmiddel moeten worden ingediend en afzonderlijke producteigen beoordelingen moeten worden verricht, is hiervoor geen werkverdeling mogelijk.

#### 3.1. Indiening van wijzigingsaanvragen betreffende werkverdeling

Een wijziging of groep wijzigingen die voor werkverdeling wordt voorgelegd, moet worden ingediend zoals hierboven beschreven in de punten 2.2-2.3 en moet worden geleverd als een

geïntegreerd pakket van alle wijzigingen voor alle geneesmiddelen. Hiertoe behoren een gemeenschappelijke begeleidende brief en aanvraagformulier, met afzonderlijke ondersteunende documentatie voor elk betrokken geneesmiddel en herziene productinformatie (indien van toepassing) voor elk betrokken geneesmiddel. Op basis daarvan kunnen het Bureau en de nationale bevoegde instanties het dossier van elke vergunning voor het in de handel brengen die deel uitmaakt van de werkverdelingsprocedure aanpassen aan de relevante gewijzigde of nieuwe informatie.

De aanvraag voor werkverdeling moet bij alle relevante instanties worden ingediend, d.w.z. voor de gecentraliseerde procedure bij het Bureau en bij alle lidstaten waar vergunningen voor de betrokken producten zijn afgegeven.

#### 3.2. Beoordeling van de werkverdeling voor een nationale procedure

Wanneer de houder van een vergunning voor het in de handel brengen de coördinatiegroep op de hoogte stelt van een komende werkverdelingsprocedure, beslist de coördinatiegroep op de volgende bijeenkomst over de referentie-instelling, waarbij rekening wordt gehouden met het voorstel van de houder en, indien van toepassing ingevolge artikel 20, lid 3, van de verordening inzake wijzigingen, een andere relevante instantie om de referentie-instelling bij te staan. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen wordt door de coördinatiegroep op de hoogte gesteld van het besluit welke nationale bevoegde instantie als referentie-instantie zal optreden.

Na ontvangst van de aanvraag voor werkverdeling behandelt de referentie-instantie de aanvraag als volgt.

De referentie-instantie bevestigt de ontvangst van een geldige aanvraag voor werkverdeling. Onmiddellijk daarna begint de referentie-instantie de procedure. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de betrokken lidstaten worden aan het begin van de procedure op de hoogte gesteld van het tijdpad.

In het algemeen volgen werkverdelingsprocedures een beoordelingstijdpad van zestig dagen, of van negentig dagen voor wijzigingen die vermeld staan in deel 2 van bijlage V bij de verordening inzake wijzigingen. De referentie-instantie kan deze periode echter verkorten als het om een urgente zaak gaat, in het bijzonder wanneer de veiligheid in het geding is, of tot negentig dagen verlengen indien wijzigingen die vermeld staan in deel 1 van bijlage V bij de verordening inzake wijzigingen deel uitmaken van de werkverdelingsprocedure.

De referentie-instelling stelt een ontwerpbeoordelingsverslag op overeenkomstig het opgegeven tijdpad, laat dit rondgaan onder de andere betrokken lidstaten voor opmerkingen en stuurt het tevens ter informatie naar de houder van een vergunning voor het in de handel brengen. De andere betrokken lidstaten sturen hun opmerkingen over het ontwerpbeoordelingsverslag binnen de in het tijdpad opgegeven termijn op.

Tijdens de beoordelingsperiode kan de referentie-instelling de houder van een vergunning voor het in de handel brengen om aanvullende informatie verzoeken.

De procedure wordt opgeschort totdat de aanvullende informatie is ontvangen. Als algemene regel bedraagt de schorsingsperiode maximaal een maand. Voor een langere opschorting moet de houder van een vergunning voor het in de handel brengen een gemotiveerd verzoek sturen naar de referentie-instantie.

De beoordeling van de reacties kan dertig of zestig dagen in beslag nemen, afhankelijk van de complexiteit en de hoeveelheid van de gegevens die van de houder van een vergunning voor het in de handel brengen worden verlangd.

Het verzoek om aanvullende informatie moet naar de houder van een vergunning voor het in de handel brengen worden gestuurd, met vermelding van een tijdpad met de datum waarop de houder van een vergunning voor het in de handel brengen de verlangde gegevens moet indienen en, indien van toepassing, de verlengde beoordelingsperiode.

Na ontvangst van de reactie van de aanvrager, voltooit de referentie-instelling het ontwerpbeoordelingsverslag en laat het rondgaan onder de andere betrokken lidstaten en stuurt het tevens ter informatie op naar de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, binnen de termijn die in het tijdpad is opgegeven. De andere betrokken lidstaten sturen hun opmerkingen over het definitieve beoordelingsverslag binnen de in het tijdpad opgegeven termijn op.

### 3.3. Uitkomst van de beoordeling voor een nationale procedure

Na voltooiing van de beoordeling van de aan een werkverdelingsprocedure onderworpen wijzigingen, maakt de referentie-instantie haar advies met de definitieve uitkomst bekend.

Bij een gunstig besluit over de aanvraag voor werkverdeling stelt de referentie-instelling de aanvrager en de andere betrokken lidstaten op de hoogte van de goedkeuring van de werkverdeling. Een dergelijk advies vermeldt ook wijzigingen (bijvoorbeeld als onderdeel van een groep, of voor een specifiek geneesmiddel) die als af te keuren worden aangemerkt.

In het geval van een ongunstig besluit stelt de referentie-instantie de aanvrager en de andere betrokken lidstaten op de hoogte van de weigering van de aanvraag voor werkverdeling (met de redenen voor de ongunstige uitkomst).

Binnen dertig dagen na de ontvangst van het advies stemmen de andere betrokken lidstaten in met het advies, stellen de referentielidstaat hiervan op de hoogte en wijzigen de betrokken vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig.

Indien een van de andere betrokken lidstaten binnen dertig dagen na ontvangst van het advies een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid ontdekt, of, in het geval van diergeneeskundige geneesmiddelen, een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mensen en dieren of voor het milieu, stelt deze lidstaat de referentie-instantie hiervan in kennis en legt de referentie-instantie de aanvraag voor aan de coördinatiegroep voor de toepassing van artikel 33, leden 3, 4 en 5, van Richtlijn 2001/82/EG of artikel 29, leden 3, 4 en 5, van Richtlijn 2001/83/EG ter beoordeling van het geschilpunt.

De verordening inzake wijzigingen voorziet niet in een verwijzing naar de coördinatiegroep door de aanvrager.

Na de bekendmaking van een gunstig advies betreffende wijzigingen met veranderingen in de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering of de bijsluiter dient de aanvrager binnen zeven dagen bij alle betrokken lidstaten vertalingen van de teksten met productinformatie in.

Kleine wijziging(en) van type IB die zijn goedgekeurd volgens een werkverdelingsprocedure, kunnen na ontvangst van het gunstige advies van de referentie-instantie ten uitvoer worden gelegd.

Ingrijpende wijziging(en) van type II (waaronder de wijzigingen die gegroepeerde kleine wijzigingen van type IB bevatten) die zijn goedgekeurd volgens een werkverdelingsprocedure, kunnen dertig dagen na ontvangst van het gunstige advies van de referentie-instantie ten uitvoer worden gelegd, tenzij de aanvraag is voorgelegd aan de coördinatiegroep voor de toepassing van artikel 33, leden 3, 4 en 5, van Richtlijn 2001/82/EG of artikel 29, leden 3, 4 en 5, van Richtlijn 2001/83/EG ter beoordeling van het geschilpunt.

Wijzigingen die verband houden met de veiligheid moeten binnen een door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de referentie-instantie overeengekomen termijn ten uitvoer worden gelegd.

### 3.4. Beoordeling van de werkverdeling voor de gecentraliseerde procedure

Na ontvangst van een aanvraag voor werkverdeling behandelt het Bureau de aanvraag als volgt.

Het Bureau bevestigt de ontvangst van een geldige aanvraag voor werkverdeling. Onmiddellijk daarna begint het Bureau de procedure. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen wordt aan het begin van de procedure op de hoogte gesteld van het tijdpad.

Het Bureau stelt een rapporteur aan (en in sommige gevallen een corapporteur) om leiding te geven aan de beoordelingsprocedure.

In het algemeen volgen werkverdelingsprocedures een beoordelingstijdpad van zestig dagen of een beoordelingstijdpad van negentig dagen voor wijzigingen die vermeld staan in deel 2 van bijlage V bij de verordening inzake wijzigingen. De referentie-instantie kan deze periode echter verkorten als het om een urgente zaak gaat, in het bijzonder wanneer de veiligheid in het geding is, of tot negentig dagen verlengen indien wijzigingen die vermeld staan in deel 1 van bijlage V bij de verordening inzake wijzigingen deel uitmaken van de werkverdelingsprocedure.

Tijdens de beoordelingsperiode kan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik of het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik om aanvullende informatie verzoeken en een tijdpad instellen met vermelding van de datum waarop de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de verlangde gegevens moet hebben ingediend, en, indien van toepassing, de verlengde beoordelingsperiode.

De procedure wordt opgeschort totdat de aanvullende informatie is ontvangen. Als algemene regel bedraagt de schorsingsperiode maximaal een maand. Voor een langere opschorting moet de houder van een vergunning voor het in de handel brengen een gemotiveerd verzoek sturen naar het Bureau, om goedkeuring te verkrijgen van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik of het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

Voor een volgend verzoek om aanvullende informatie geldt in het algemeen nog een procedurele schorsingsperiode van maximaal een maand; indien gemotiveerd, kunnen maximaal twee maanden worden toegevoegd.

De beoordeling van reacties door het Comité kan dertig of zestig dagen in beslag nemen, afhankelijk van de complexiteit en de hoeveelheid van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen geleverde gegevens.

Het verzoek om aanvullende informatie of volgend verzoek moet naar de houder van een vergunning voor het in de handel brengen worden gestuurd, met vermelding van een tijdspad met de datum waarop de houder de verlangde gegevens moet indienen en, indien van toepassing, de verlengde beoordelingsperiode.

Op verzoek van het Comité of van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen kan er mondeling uitleg worden verschaft aan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik of het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

### **3.5. Uitkomst van de beoordeling in een gecentraliseerde procedure**

Na voltooiing van de beoordeling van de aan een werkverdelingsprocedure onderworpen wijzigingen, maakt het Bureau zijn advies met de definitieve uitkomst bekend. Een dergelijk advies vermeldt ook wijzigingen (bijvoorbeeld als onderdeel van een groep, of voor een specifiek geneesmiddel) die als af te keuren worden aangemerkt.

Na aanneming van het advies van het Comité over de procedure voor werkverdeling, stelt het Bureau de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, alsmede de Commissie en de betrokken lidstaten (indien van toepassing), ervan op de hoogte of het advies gunstig of ongunstig is (met de redenen voor een ongunstige uitkomst), en of het besluit tot verlening

van een EU-vergunning voor het in de handel brengen moet worden gewijzigd.

De bezwaarprocedure, zoals beschreven in artikel 9, lid 2, en artikel 34, lid 2, van Verordening (EG) nr. 726/2004, is ook van toepassing op de adviezen die zijn aangenomen voor werkverdelingsprocedures.

Na ontvangst van het definitieve advies wijzigt de Commissie, zo nodig, binnen dertig dagen de EU-vergunningen. De betrokken lidstaten (indien van toepassing) stemmen in met het definitieve advies, stellen het Bureau daarvan op de hoogte en wijzigen indien nodig de nationale vergunningen voor het in de handel brengen, dit alles binnen dertig dagen, tenzij binnen dertig dagen na ontvangst van het definitieve advies een verwijzingsprocedure overeenkomstig artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG of artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG is ingeleid.

Voor een aanvraag voor werkverdeling betreffende de voorwaarden van verscheidene vergunningen voor het in de handel brengen die aan dezelfde houder toebehoren, is het besluit van de Commissie slechts van toepassing op de producten waarvoor een gecentraliseerde vergunning is verleend. Indien de wijziging betrekking heeft op meer dan één product waarvoor een gecentraliseerde vergunning is verleend, zal de aanpassing van vergunningen voor het in de handel brengen plaatsvinden door middel van één besluit per geneesmiddel waarvoor een gecentraliseerde vergunning is verleend.

Kleine wijzigingen van type IB die zijn goedgekeurd volgens de procedure voor werkverdeling, kunnen ten uitvoer worden gelegd na ontvangst van het gunstige advies.

Ingrijpende wijziging(en) van type II (met inbegrip van gegroepeerde kleine wijziging(en) van type IB) die zijn goedgekeurd volgens een werkverdelingsprocedure kunnen dertig dagen na ontvangst van het gunstige advies van het Bureau ten uitvoer worden gelegd, tenzij binnen dertig dagen na ontvangst van het definitieve advies een verwijzingsprocedure overeenkomstig artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG of artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG is ingeleid.

Wijzigingen in verband met de veiligheid moeten binnen een door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de Commissie overeengekomen termijn ten uitvoer worden gelegd.