FAGG
AFMPS
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen
en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

UW BRIEF VAN
UW REF.
ONZE REF. FAGG/KB 1041
DATUM 03. 05. 2007
BIJLAGE(N)

CONTACT Apr. Katrien Bernaert
TEL. 02/524.83.66
FAX 02/524.80.01
E-MAIL katrien.bernaert@health.fgov.be

Omzendbrief nr. 490

- aan de houders van een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor humaan gebruik
- aan de verantwoordelijken inzake geneesmiddelenbewaking (geneesmiddelen voor humaan gebruik)

BETREFT De inwerkingtreding van de nieuwe geneesmiddelenwetgeving: belangrijkste wijzigingen op vlak van geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor humaan gebruik :

1. Hernieuwing van een nationale vergunning voor het in de handel brengen
2. Periodieke veiligheidsverslagen van geneesmiddelen goedgekeurd volgens de nationale, MRP, DCP en gecentraliseerde procedure

Geachte mevrouw,
Geachte heer,

De huidige omzendbrief betreft de inwerkingtreding van de nieuwe geneesmiddelenwetgeving, met name de wet van 1 mei 2006 houdende herziening van de farmaceutische wetgeving en het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik.

Het doel van deze omzendbrief is de belangrijkste wijzigingen op vlak van geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor humaan gebruik toe te lichten en een overzicht te geven van de vereisten inzake de hernieuwing van nationale vergunningen voor het in de handel brengen / registraties, de periodieke veiligheidsverslagen en om te herinneren aan de vereisten het aanstellen van een verantwoordelijke voor de geneesmiddelenbewaking.

Deze bepalingen zijn van kracht vanaf 1 januari 2007, de inwerkingtreding van hoger genoemd uitvoeringsbesluit.

Deze omzendbrief vervangt de omzendbrieven nr. 387 en 418 en de omzendbrief van september 1996.

De rapportering van ernstige bijwerkingen wordt toegelicht in omzendbrief nr. 460.

De omzendbrief nr. 476 betreffende de e-submission van PSURs en ASRs blijft van toepassing.

I. Hernieuwing van een NATIONALE vergunning voor het in de handel brengen / NATIONALE registratie van een geneesmiddel voor humaan gebruik

Wettelijk kader

Volgens de bepalingen van artikel 6 § 1ter van de wet op de geneesmiddelen, is een vergunning voor het in de handel brengen (VHB) of registratie vijf jaar geldig.

De geldigheid van de VHB of registratie kan verlengd worden na verloop van die vijf jaar, op vraag van de vergunning- of registratiehouder. Na deze verlenging is de vergunning voor het in de handel brengen of registratie voor onbeperkte tijd geldig, tenzij op gerechtvaardigde gronden in verband met geneesmiddelenbewaking besloten wordt de VHB of de registratie eenmaal voor nogmaals vijf jaar te verlengen.

Artikel 37 van het koninklijk besluit van 14 december 2006 bepaalt dat de aanvraag tot hernieuwing van de VHB / registratie ten minste[1] zes maanden[2] vóór het verstrijken van de geldigheid ervan moet worden ingediend. Bij gebreke, wordt de VHB / registratie geschrapt overeenkomstig de bepalingen van artikel 8bis van de wet op de geneesmiddelen.

Zolang de Minister zich niet heeft uitgesproken over de hernieuwing van de VHB / registratie, blijft deze geldig, onverminderd de artikelen 7, 8 en 8bis van de wet op de geneesmiddelen.

In welke gevallen moet er een / moet er geen aanvraag tot hernieuwing worden ingediend vanaf 01/01/2007?

Gevallen waarbij een aanvraag tot hernieuwing **moet worden ingediend**	geneesmiddelen waarvoor: - nog geen aanvraag tot hernieuwing werd ingediend (eerste hernieuwing)

[1] De aanvraag kan ook vroeger worden ingediend, o.a. om de indiening van de hernieuwing beter af te stemmen op de normale PSUR cyclus, om eenzelfde hernieuwing in te dienen voor de verschillende farmaceutische vormen of sterktes van eenzelfde specialiteit, etc.

[2] Conform artikel 265 van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik, is er een overgangsperiode van 6 maanden na de inwerkingtreding van hoger genoemd besluit, gedurende dewelke de aanvraag tot hernieuwing ten minste drie maand voor het verstrijken van de geldigheid van de vergunning kan worden ingediend.

	- een tweede hernieuwing wordt gevraagd omwille van veiligheidsredenen

Gevallen waarbij er **geen** aanvraag tot hernieuwing **moet worden ingediend**	- geneesmiddelen waarvoor de aanvra(a)g(en) tot hernieuwing werd(en) ingediend in het verleden volgens de toen van kracht zijnde wetgeving en voor dewelke minstens 1 hernieuwing werd toegekend. De geldigheid van de VHB (onbeperkte geldigheid) zal aangepast worden bij het afsluiten van een variatie die een wijziging van de VHB met zich meebrengt.
	- geneesmiddelen waarvoor er nog een hernieuwing in behandeling is. De geldigheid van de VHB (onbeperkte geldigheid) zal aangepast worden bij het afsluiten van de aanvraag tot vijfjaarlijkse hernieuwing

Voor de aanvragen die vanaf 01/01/2007 werden ingediend waarvoor geen hernieuwing noodzakelijk was, zal er overgegaan worden tot een teruggave aan de provisie van de ontvangen vergoedingen.

Samenstelling van het dossier

Conform artikel 37 van hoger genoemd koninklijk besluit moet bij de aanvraag[3] een geconsolideerde versie van het dossier gevoegd worden, inclusief alle wijzigingen die zijn aangebracht sedert de VHB is verleend.

Dit dossier bestaat uit de documenten, vermeld op het aanvraagformulier voor de hernieuwing (zie bijlage).

[3] Deze aanvraag dient gericht te worden aan het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, afdeling Vigilantie.

De meest recente versie van het aanvraagformulier is beschikbaar op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG). Per VHB / registratie dient één formulier ingevuld te worden.

Het dossier dient volgens het CTD - formaat opgemaakt te worden en moet elektronisch ingediend worden, rekening houdend met de eSubmission Guidelines (zie website van het FAGG).

Wat betreft de GMP vereiste voor actieve substanties, is er een overgangsperiode voorzien van vijf jaar om zich te conformeren met deze GMP vereisten (KB van 14 december 2006, artikel 270) voor de geneesmiddelen die in de handel zijn vóór 1 januari 2007, of waarvoor een aanvraag tot VHB / registratie vóór die datum werd ingediend.

De samenvatting van de productkenmerken dient tenminste de veiligheidsinformatie weer te geven die in de "Company Core Safety Information" wordt vermeld. Elk verschil tussen de twee documenten dient gerechtvaardigd te worden.[4]
Wijzigingen van de samenvatting van de productkenmerken en / of de bijsluiter kunnen voorgesteld worden in het kader van de hernieuwing, voor zover deze voortvloeien uit het periodiek veiligheidsverslag, nieuwe richtlijnen e.a...
Dit ontslaat de vergunninghouder echter niet van zijn verplichting om de productinformatie continu up-to-date te houden door het indienen van variaties van zodra nieuwe gegevens een wijziging van de productinformatie zouden vereisen (wet op de geneesmiddelen, artikel 6 § 1quater).

Het periodiek veiligheidsverslag (PSUR) dient opgesteld te worden overeenkomstig de gedetailleerde richtsnoeren, bekendgemaakt door de Europese Commissie in de "Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie" (volume 9 - geneesmiddelenbewaking).
Het periodiek veiligheidsverslag moet betrekking hebben op de periode vanaf de vergunning / vanaf de gegevensafsluitingsdatum (het "data lock point" of DLP) van het voorgaande veiligheidsverslag[5] tot en met het DLP van de huidige PSUR.

---

[4] in het begeleidend schrijven of in de wetenschappelijke evaluatie door de verantwoordelijke voor de geneesmiddelenbewaking.
[5] Vroeger ingediende PSURs moeten niet opnieuw ingediend worden. De datum van indiening van deze PSURs dient in het begeleidend schrijven vermeld te worden.
Het samenvattend rapport (summary bridging report) dient wel de volledige periode te bestrijken (dus ook de vroeger ingediende PSUR's).

Het periodiek veiligheidsverslag (en dus de hernieuwing) moet binnen de zestig dagen na het DLP worden ingediend.

Bij overschrijden hiervan, kan een PSUR addendum rapport[6] gebruikt worden om de ontbrekende periode te overlappen. Hierin wordt een samenvatting gegeven van de veiligheidsgegevens, ontvangen gedurende deze periode, echter geen analyse[7].

Het indienen van meerdere afzonderlijke PSUR's (bijvoorbeeld zesmaandelijkse of jaarlijkse PSUR's) is aanvaardbaar, mits de vergunninghouder een samenvattend verslag (summary bridging report - SBR) bezorgt. Het samenvattend verslag dient ingedeeld te worden zoals een PSUR. De inhoud echter moet geen herhaling zijn van wat al in de PSUR's is opgenomen, maar dient zich te beperken tot het vermelden van de belangrijkste gegevens en het weergeven van overzichten (o.a. cumulatieve samenvattende tabellen) met verwijzing naar de desbetreffende onderdelen van de afzonderlijke PSUR's.

Het 'clinical expert statement' bevat een risico-batenanalyse van het geneesmiddel, gebaseerd op de gedurende de betreffende periode verzamelde gegevens over veiligheid en doeltreffendheid. Er dient verwezen te worden naar nieuwe relevante publicaties, (pre-)klinische studies, etc. die de risico-batenanalyse kunnen wijzigen.
De expert dient uitdrukkelijk te vermelden of de vergunning van het geneesmiddel voor onbeperkte tijd verlengd kan worden. Eventuele bijkomende aanbevelingen dienen beschreven en verantwoord te worden.
Verder dient de expert eveneens te bevestigen dat er geen nieuwe klinische gegevens beschikbaar zijn die de risico-batenverhouding van het geneesmiddel kunnen wijzigen.

---

[6] Het PSUR addendum rapport kan opgesteld worden zoals een PSUR, of kan volgende vereenvoudigde indeling volgen:
- inleiding (doel; verwijzing naar de meest recente PSUR)
- veranderingen aan de Company Core Safety Information (t.o.v. de CCSI in de laatste PSUR) dienen besproken te worden, en een kopie van de gewijzigde CCSI dient toegevoegd te worden.
- belangrijke veiligheidsmaatregelen door andere bevoegde overheden (wereldwijd).
- opsommingen (line listings) en / of samenvattende tabellen (summary tabulations)
- conclusies (beknopt overzicht van de nieuwe gegevens en impact op het "gekende" veiligheidsprofiel)

Opsommingen (line listings) en / of samenvattende tabellen (summary tabulations) kunnen gebruikt worden in plaats van het PSUR addendum rapport, samen met een verklaring over het al dan niet voorkomen van een nieuw of belangrijk risico tijdens deze periode, indien deze periode:
- minder dan 3 maanden is voor een 6-maandelijkse / jaarlijkse PSUR
- minder dan 6 maanden is voor een PSUR betreffende een periode langer dan één jaar.

[7] Een analyse van de gegevens in het PSUR addendum report dient toegevoegd te worden aan het "clinical expert statement"

De verantwoordelijke voor de geneesmiddelenbewaking in België becommentarieert het 'clinical expert statement' en voegt eventueel opmerkingen, specifiek van toepassing in België, toe. De noodzaak om al dan niet de SKP / bijsluiter aan te passen naar aanleiding van nieuwe veiligheidsgegevens dient eveneens besproken te worden.

Deze expert statements dienen getekend te worden. Het CV van de expert dient ook bij de aanvraag gevoegd te worden (module 1.4). De klinische expert kan eventueel dezelfde persoon zijn als de verantwoordelijke voor de geneesmiddelenbewaking in België. Indien dit niet het geval is, dan dient de verantwoordelijke voor de geneesmiddelenbewaking in België een getekende verklaring toe te voegen waarin hij / zij het 'clinical expert statement' becommentarieert en eventueel opmerkingen toevoegt die specifiek van toepassing zijn in België.
Conform ICH guideline E2C, bevat een PSUR ook een beknopte risico-batenanalyse. Deze analyse kan beschouwd worden als een annex bij het 'clinical expert statement'. In het geval van een meer uitvoerige analyse, kan de klinische expert nagaan of de risico-batenverhouding grondig geanalyseerd werd en deze onderschrijven / becommentariëren in het 'clinical expert statement'.

Het 'quality expert statement' bevat een verklaring dat de kwaliteit van het product voor wat betreft de fabricagewijze en de controlemethoden regelmatig via de variatieprocedure werd geactualiseerd om rekening te houden met de wetenschappelijke en technische vooruitgang overeenkomstig artikel 6, § 1quater van de wet op de geneesmiddelen en dat het product in overeenstemming is met de huidige kwaliteitsrichtsnoeren van het CHMP.
De kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling alsook de actueel goedgekeurde specificaties voor het actief bestanddeel en het afgewerkt product dienen te worden vermeld.

II. Periodieke veiligheidsverslagen van geneesmiddelen goedgekeurd volgens de NATIONALE, MRP, DCP en GECENTRALISEERDE procedure

Wettelijk kader

Zodra een geneesmiddel in de Europese Unie een vergunning / registratie heeft bekomen, is de vergunning- of registratiehouder wettelijk verplicht om periodieke veiligheidsverslagen betreffende alle vermoedelijke bijwerkingen in te dienen[8], ook als het geneesmiddel niet in de handel is.

[8] Deze verslagen dienen bezorgd te worden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, ingesteld bij het FAGG (dgg_psurh_dgm@health.fgov.be).

Volgens de bepalingen van artikel 70 van het koninklijk besluit van 14 december 2006 dient volgende PSUR cyclus gevolgd te worden:

- ten minste om de 6 maanden vanaf de vergunning / registratie totdat het geneesmiddel in de handel wordt gebracht in de Europese Unie;
- ten minste om de 6 maanden tijdens de eerste 2 jaar nadat het geneesmiddel voor het eerst in de handel is gebracht in de Europese Unie;
- de volgende twee jaar om de twaalf maanden;
- daarna om de 3 jaar;
- onmiddellijk op verzoek.

De indiening van PSUR's maakt deel uit van de voorwaarden van een VHB / registratie. Een frequentere indiening kan worden geëist als voorwaarde voor de toelating.
Indien de aanvrager een wijziging van de PSUR cyclus wenst te bekomen, dan dient een gemotiveerd verzoek tot wijziging van de PSUR cyclus bij de aanvraag van de VHB / registratie te worden gevoegd, die vervolgens deel gaat uitmaken van de voorwaarden voor toelating.
Indien ná toelating om een wijziging van PSUR cyclus wordt verzocht, dan dient een variatie type II te worden ingediend[9].

De overgangsbepalingen voor de toepassing van de gewijzigde PSUR cyclus worden beschreven in art. 268 van het koninklijk besluit van 14 december 2006.

- VHB's of registraties, toegekend voor de inwerkingtreding van dit besluit, die nog niet hernieuwd werden en waarvoor geen afwijking van de PSUR cyclus werd toegekend, kunnen de "oude"[10] PSUR cyclus blijven volgen tot de eerstvolgende hernieuwing.
- voor VHB's of registraties, toegekend voor de inwerkingtreding van dit besluit, die reeds hernieuwd werden voor die datum of die nog niet hernieuwd werden voor die datum maar waarvoor, ingevolge een wijziging van de PSUR cyclus, het eerste periodiek veiligheidsverslag slechts moest ingediend worden bij de hernieuwing, moet een PSUR worden ingediend ten laatste drie jaar na de inwerkingtreding van dit besluit, eventueel in het kader van de aanvraag tot (vervroegde[10]) vijfjaarlijkse hernieuwing.

---

[9] bij de dienst dispatching van het FAGG.

[10] "Oude" PSUR cyclus: - om de zes maanden gedurende de eerste twee jaar na de registratie
- nadien om het jaar tot de eerste vijfjaarlijkse hernieuwing.

Samenstelling

Hoger genoemde aanbevelingen betreffende het periodiek veiligheidsverslag zijn ook van toepassing voor PSURs die niet in het kader van een hernieuwing worden ingediend.

In de periodieke veiligheidsverslagen / wetenschappelijke evaluatie door de verantwoordelijke voor de geneesmiddelenbewaking wordt steeds een risico-batenanalyse van het geneesmiddel opgenomen. Indien hieruit blijkt dat het noodzakelijk is om de productinformatie te wijzigen, dient tegelijkertijd een aanvraag[11] tot wijziging van de productinformatie ingediend te worden. Indien dit niet mogelijk is, dient een tijdschema voor de indiening te worden opgegeven. Dit dient duidelijk vermeld te worden in het begeleidend schrijven van het periodiek veiligheidsverslag.

Zo lang het geneesmiddel niet gecommercialiseerd wordt, dient in het begeleidend schrijven eveneens vermeld te worden, of het geneesmiddel tijdens de volgende PSUR periode al dan niet gecommercialiseerd zal worden.

III. De verantwoordelijke voor de geneesmiddelenbewaking

Ter herinnering:

Artikel 67 van het koninklijk besluit van 14 december 2006 bepaalt dat vergunning - en registratiehouders voortdurend en zonder onderbreking bijgestaan dienen te worden door een voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon. Zijn of haar naam dient per brief te worden meegedeeld[12], ondertekend door de vergunninghouder en door de verantwoordelijke voor de geneesmiddelenbewaking.

De voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon heeft zijn woonplaats in de Gemeenschap en dient te zijn ingeschreven op een lijst die is opgesteld en die wordt bijgehouden door de Minister.

[11] bij de dienst dispatching van het FAGG.

[12] aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, ingesteld bij het FAGG.

F
AFMPS
G
G
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en
Gezondheidsproducten

Conform artikel 68 van hoger genoemd koninklijk besluit dienen hiervoor volgende documenten te worden bezorgd[14]:

- een brief waarin persoonlijk de erkenning als verantwoordelijke voor geneesmiddelenbewaking wordt aangevraagd, met vermelding van het domicilie-adres
- een afschrift van het diploma[13];
- een gedetailleerd getuigschrift met de beschrijving van de vervulde taken om een ervaring in de geneesmiddelenbewaking van minimum een jaar aan te tonen. Het getuigschrift wordt afgeleverd door de persoon of de instelling bij wie deze ervaring werd opgedaan.

De functie van verantwoordelijke inzake geneesmiddelenbewaking is onverenigbaar met deze van bestuurder van een farmaceutische onderneming.

Met hoogachting,

Piet VANTHEMSCHE
Administrateur – generaal

---

[13] Enkel de personen die houder zijn van het wettelijk diploma van hetzij apotheker of master in de farmaceutische wetenschappen, hetzij arts of master in de geneeskunde die behaald werden overeenkomstig de wetgeving op het toekennen van academische graden en het programma van de universitaire examens of die er wettelijk zijn van vrijgesteld, kunnen erkend worden als verantwoordelijke voor de geneesmiddelenbewaking.
De onderdanen van een andere Lidstaat die houder zijn van een gelijkwaardig diploma en die voldoen aan de vereisten bedoeld in de vorige leden kunnen eveneens worden erkend.

Referenties

1. Wet van 1 mei 2006 houdende herziening van de farmaceutische wetgeving
2. Koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik
3. Guideline on the processing of renewals in the mutual recognition and decentralised procedures [Eudralex, Notice to Applicants, volume 2C]
4. Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use [Eudralex, volume 9A]

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

FAGG AFMPS

AANVRAAG TOT HERNIEUWING VAN EEN NATIONALE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN / REGISTRATIE VAN EEN GENEESMIDDEL VOOR HUMAAN GEBRUIK

Opmerkingen:

- Per Vergunning voor het in de Handel Brengen (VHB) / Registratie dient één formulier ingevuld te worden.
- Gelieve het formulier in te vullen, rekening houdend met de "eSubmission Guidelines" (www.fagg.be).

Naam van het geneesmiddel: Actieve substantie(s)/hoeveelhe(i)d(en): Farmacotherapeutische indeling (Groep + ATC code): Farmaceutische vorm[1]: Verpakkingsmateriaal[1]- en grootte: Toedieningswijze[1]: Nummer van de vergunning of registratie :	Naam en adres van de vergunning- of registratiehouder: E-mail bedrijf[2]: Contactpersoon: Telefoonnummer: Faxnummer: E-mail:

Is het geneesmiddel momenteel in de handel in België? Ja ☐ Nee ☐

Is het in de handel in andere lidstaten? Ja ☐ Nee ☐

Zo ja, in welke lidstaten?

☐AT ☐CY ☐CZ ☐DE ☐DK ☐EE ☐EL ☐ES ☐FI ☐FR ☐HU ☐IE ☐IS ☐IT ☐LI ☐LT ☐ LU ☐LV
☐MT ☐NL ☐NO ☐PL ☐PT ☐SE ☐SI ☐SK ☐UK

[1] De farmaceutische vorm, de verpakking en de toedieningswijze moeten in overeenstemming zijn met de "Standaardtermen", gepubliceerd door de Raad van Europa (vigerende editie).

[2] E-mailadres voor ontvangst automatische mails van het FAGG, o.a. bij ontvangst elektronisch dossier, etc.

Datum van de eerste vergunning in België:

Datum waarop de huidige vergunning in België afloopt:

GOEDGEKEURDE FABRIKANTEN

Goedgekeurde fabrikant (of invoerder) verantwoordelijk voor de **vrijgifte van een lot** in de EER, overeenkomstig artikel 12bis, § 1, eerste en vijfde lid van de wet op de geneesmiddelen en artikel 86 van het Koninklijk Besluit betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik (zoals aangegeven op de bijsluiter en, waar van toepassing, op het etiket)

Naam:
Adres:
Land:
Telefoon: Telefax: E-mail:

In onderstaand tekstveld mogen nog andere fabrikanten verantwoordelijk voor de vrijgifte van een lot, in hetzelfde formaat zoals hierboven, worden ingevuld.

Uit menselijk bloed / plasma bereide geneesmiddelen en vaccins:
Een door de Minister of door een andere lidstaat erkend laboratorium of een officieel voor geneesmiddelencontroles erkend laboratorium, , verantwoordelijk voor de vrijgave van een lot, overeenkomstig artikel 112, artikel 88 en artikel 89 van het Koninklijk Besluit betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik

Naam:
Adres:
Land:
Telefoon: Telefax: E-mail:

In onderstaand tekstveld mogen nog andere fabrikanten verantwoordelijk voor de vrijgifte van een lot, in hetzelfde formaat zoals hierboven, worden ingevuld.

Plaats in de EER of in landen die een wederzijds erkenningsakkoord (MRA) of andere overeenkomsten hebben gesloten met de Europese Gemeenschap, waar **de loten gecontroleerd/geanalyseerd** worden overeenkomstig artikel 86 van het Koninklijk Besluit betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik, indien verschillend van die hierboven:

Naam:

Adres:
Land:
Telefoon: Telefax: E-mail:

In onderstaand tekstveld mogen nog andere plaatsen, in hetzelfde formaat als boven, worden ingevuld.

Fabrikant van het **geneesmiddel** en plaats van productie (met inbegrip van de plaatsen waar de verdunnings- en oplosmiddelen worden gefabriceerd):

Naam:
Adres:
Land:
Telefoon: Telefax: E-mail:

Beknopte omschrijving van de verschillende stappen die gedurende het fabricatieproces uitgevoerd worden door de fabrikant van het afgewerkt product / verpakker / etc.:

In onderstaand tekstveld mogen nog andere fabrikanten, in hetzelfde formaat zoals hierboven, worden ingevuld.

Fabrikant van de **actieve substantie**
Noot: alle fabricageplaatsen betrokken bij de fabricage van elke bron van actieve substantie, dienen vermeld te worden. Gegevens over broker of leverancier alleen zijn onvoldoende.

Naam:
Adres:
Land:
Telefoon: Telefax: E-mail:

In onderstaand tekstveld mogen nog andere fabrikanten van actieve substanties, in hetzelfde formaat zoals hierboven, worden ingevuld.

Verantwoordelijke firma voor de **invoer**:

Verantwoordelijke firma voor de **distributie**:

KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING: ACTIEVE SUBSTANTIE(S) EN EXCIPIEN(S)(TIA)

Er dient te worden aangegeven op welke hoeveelheid de samenstelling betrekking heeft (b.v. 1 capsule).

Naam van actieve substantie*(s)	Hoeveelheid	Eenheid	Analytische referentie
Naam van excipiën(s)*(tia)	Hoeveelheid	Eenheid	Analytische referentie

*Er hoeft slechts één naam te worden vermeld, in orde van voorrang: Algemene Internationale Benaming (INN), Ph. Eur., nationale farmacopee, algemene benaming, wetenschappelijke benaming. Van de actieve substantie dient de AIB te worden opgegeven, zo nodig samen met vermelding van zijn zout of hydraat.

Details van mogelijke overmaat mogen **niet** in de formulering zijn opgenomen maar dienen hieronder te worden opgegeven:
- actieve substantie(s)
- excipiën(s)(tia)

(Indien een wijziging van de productinformatie (SKP, bijsluiter of etikettering) wordt voorgesteld om tegemoet te komen aan de opmerkingen van de expert, geef dan de huidige en voorgestelde bewoordingen en onderstreep of markeer de gewijzigde tekst. Dit kan ook als een afzonderlijk document toegevoegd worden in module 1.3.1.

HUIDIGE PRODUCTINFORMATIE	VOORGESTELDE PRODUCTINFORMATIE

DOCUMENTEN DIE BIJ DEZE AANVRAAG ZIJN GEVOEGD

Module 1:	
☐ 1.0	Begeleidend schrijven. Gelieve alle aandieningsvormen (vormen, sterktes, ..), waarvoor een vijfjaarlijkse hernieuwing gevraagd wordt, in briefhoofd te vermelden.

☐ 1.1	Inhoudsopgave
☐ 1.2	Aanvraagformulier voor de vijfjaarlijkse hernieuwing met volgende bijlagen:
☐	Een overzicht (in tabelvorm) van alle aandieningsvormen van het geneesmiddel waarvoor een vijfjaarlijkse hernieuwing gevraagd wordt.
☐	Vergoedingsformulier
	Gegevens over de contactpersonen:
☐	• De verantwoordelijke voor geneesmiddelenbewaking in België, in toepassing van artikel 194 en 195 van het Koninklijk Besluit betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik (gelieve het erkenningsnummer te vermelden)
☐	• Contactpersoon binnen de EER die algemeen verantwoordelijk is voor product-defecten en recalls
☐	• De verantwoordelijke voor de voorlichting in België, in toepassing van het Koninklijk Besluit van 7 april 1995 betreffende de voorlichting en de reclame inzake geneesmiddelen voor menselijk gebruik (gelieve het erkenningsnummer te vermelden)
☐	Een overzicht van alle EER landen waar het geneesmiddel op de markt is, met vermelding van de aandieningsvorm en de datum van commercialisering
☐	Chronologische lijst van alle goedgekeurde of lopende aanvragen sinds de afgifte van de VHB / registratie of de laatst ingediende hernieuwing: type IA/IB en type II wijzigingen, uitbreiding van de VHB / registratie, Art 34 § 4 notificaties, dringende beperkende veiligheidsmaatregelen (USR), met vermelding van het dossiernummer (indien van toepassing), datum van indiening, datum van goedkeuring (indien van toepassing) en beknopte beschrijving van de wijziging
☐	Chronologische lijst van alle follow-up maatregelen sinds de afgifte van de VHB / registratie of de laatst ingediende hernieuwing, met vermelding van doel, status, datum van indiening, datum wanneer het probleem werd opgelost (indien van toepassing)
☐	Herwerkt overzicht van alle openstaande follow-up maatregelen / verbintenissen na verlening van de vergunning ("post-approval commitment") (indien van toepassing)
☐	GMP verklaring of een certificaat van goede fabricagepraktijk voor de fabrikant(en) (behalve voor producten gefabriceerd in België), afgeleverd door de bevoegde overheid van een EER land of van een land waarmee een wederzijds erkenningsakkoord (MRA) gesloten werd, niet ouder dan 3 jaar. Een verwijzing naar de EudraGMP databank zal volstaan, als deze operationeel zal zijn.
☐	Voor fabrikanten die in derde landen gevestigd zijn waarmee geen wederzijds erkenningsakkoord gesloten werd, een lijst van de meest recente GMP inspecties uitgevoerd door andere bevoegde instanties, met vermelding van datum, inspectieteam en resultaat
☐	Een verklaring[3] door de bevoegde persoon (QP) van de fabrikanten (gevestigd in de EER) die de actieve substantie(s) gebruiken als grondstof, dat de actieve substantie(s) vervaardigd word(t)(en) overeenkomstig de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij de vervaardiging van grondstoffen[4]

[3] Overgangsbepaling: Voor de geneesmiddelen die in de handel waren vóór 1/01/2007, of waarvoor een aanvraag tot VHB voor die datum werd ingediend, zal een periode van vijf jaar gelden om zich te conformeren met deze vereisten

[4] Noot: Indien meer dan één QP betrokken is, is één enkele verklaring door één van de QPs aanvaardbaar, op voorwaarde dat:

- Duidelijk blijkt uit de verklaring dat deze getekend werd in naam van alle betrokken QPs.

☐	Indien verschillend van hierboven, een verklaring[3] door de bevoegde persoon (QP) van de fabrikanten die verantwoordelijk zijn voor de vrijgave van een lot, dat de actieve substantie(s) vervaardigd word(t)(en) overeenkomstig de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij de vervaardiging van grondstoffen[3]
☐ 1.3.1	Nieuwe versie van de samenvatting van de productkenmerken, de bijsluiter en van de etikettering, indien gewijzigd.
☐ 1.3.5	Huidig goedgekeurde versie van de samenvatting van de productkenmerken, de bijsluiter en van de etikettering (enkel indien gecommercialiseerd)
1.4	Informatie over de expert
☐ 1.4.1	Kwaliteit (incl. handtekening + CV)
☐ 1.4.3	Klinisch (incl. handtekening + CV)
☐ additional	Kopie van huidig registratiebewijs (AMM)
☐ additional	Nieuw registratiebewijs (AMM)
Module 2	
☐ 2.3	Quality Expert Statement
☐ 2.5	Clinical Expert Statement en / of wetenschappelijke evaluatie door de verantwoordelijke voor de geneesmiddelenbewaking in België
Module 5:	
☐ 5.3.6	Periodiek geactualiseerd veiligheidsverslag (PSUR) en Summary Bridging Report (indien van toepassing)

Hierbij dien ik een aanvraag in voor de hernieuwing van de voormelde vergunning voor het in de handel brengen / registratie. Ik verklaar dat de kwaliteit van het product voor wat betreft de fabricagewijze en de controlemethoden regelmatig via de variatieprocedure werd geactualiseerd om rekening te houden met de wetenschappelijke en technische vooruitgang overeenkomstig artikel 6, § 1quater van de wet op de geneesmiddelen. Het product is in overeenstemming met de huidige kwaliteitsrichtsnoeren van het CHMP. Ik bevestig hierbij dat geen andere wijzigingen aan de productgegevens werden aangebracht dan deze die werden goedgekeurd.

Gemachtigd ondertekenaar_____ Functie

Naam in drukletters Datum

- Deze afspraken dienen ondersteund te zijn door een technische overeenkomst zoals beschreven in hoofdstuk 7 van de "GMP Guide" en de QP die de verklaring levert, is degene die in de overeenkomst de specifieke verantwoordelijkheid opneemt voor de GMP naleving door de fabrikanten van de actieve substantie(s).

Tweede ondertekenaar _____ *(indien van toepassing)* Naam in drukletters	Functie Datum