

Onderstaande tekst dient louter ter informatie en is juridisch niet bindend. De EU-instellingen zijn niet aansprakelijk voor de inhoud. Alleen de besluiten die zijn gepubliceerd in het Publicatieblad van de Europese Unie (te raadplegen in EUR-Lex) zijn authentiek. Deze officiële versies zijn rechtstreeks toegankelijk via de links in dit document

► **B** VERORDENING (EG) Nr. 1394/2007 VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD

van 13 november 2007

betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004

(Voor de EER relevante tekst)

(PB L 324 van 10.12.2007, blz. 121)

Gewijzigd bij:

		Publicatieblad		
		nr.	blz.	datum
► <u>M1</u>	Verordening (EU) nr. 1235/2010 van het Europees Parlement en de Raad van 15 december 2010	L 348	1	31.12.2010
► <u>M2</u>	Verordening (EU) 2019/1243 van het Europees Parlement en de Raad van 20 juni 2019	L 198	241	25.7.2019

Gerectificeerd bij:

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



**VERORDENING (EG) Nr. 1394/2007 VAN HET EUROPEES
PARLEMENT EN DE RAAD**

van 13 november 2007

**betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot
wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG)
nr. 726/2004**

(Voor de EER relevante tekst)

HOOFDSTUK 1

ONDERWERP EN DEFINITIES

Artikel 1

Onderwerp

In deze verordening worden specifieke regels vastgesteld voor het verlenen van vergunningen, het toezicht en de geneesmiddelenbewaking met betrekking tot geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.

Artikel 2

Definities

1. Naast de definities in artikel 1 van Richtlijn 2001/83/EG en artikel 3, onder a) tot en met l), en onder o) tot en met q), van Richtlijn 2004/23/EG, gelden voor de toepassing van deze verordening de volgende definities:

- a) onder „geneesmiddel voor geavanceerde therapie” wordt verstaan elk van de volgende geneesmiddelen voor menselijk gebruik:
- een geneesmiddel voor genterapie, als gedefinieerd in bijlage I, deel IV, bij Richtlijn 2001/83/EG,
 - een geneesmiddel voor somatische celtherapie, als gedefinieerd in bijlage I, deel IV, bij Richtlijn 2001/83/EG,
 - een weefselmanipulatieproduct, als gedefinieerd onder b);
- b) onder „weefselmanipulatieproduct” wordt verstaan een product dat:
- geheel of gedeeltelijk uit gemanipuleerde cellen of weefsels bestaat, en
 - wordt aangediend als hebbende eigenschappen om menselijk weefsel te regenereren, te herstellen of te vervangen of daarvoor bij de mens wordt gebruikt dan wel aan de mens wordt toegediend.

Een weefselmanipulatieproduct kan cellen of weefsels van menselijke of dierlijke oorsprong, dan wel van menselijke en dierlijke oorsprong bevatten. De cellen of weefsels kunnen levensvatbaar of niet-levensvatbaar zijn. Het kan ook aanvullende stoffen bevatten, zoals cellulaire producten, biomoleculen, biomaterialen, chemische stoffen, scaffolds of matrices.

Producten die niet-levensvatbare menselijke of dierlijke cellen en/of weefsels bevatten dan wel geheel daarvan zijn vervaardigd, die geen levensvatbare cellen of weefsels bevatten en die niet voornamelijk een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect bewerkstelligen, vallen niet onder deze definitie;

- c) cellen of weefsels worden beschouwd als zijnde „gemanipuleerd” wanneer zij aan ten minste een van de volgende voorwaarden voldoen:
- de cellen of weefsels zijn wezenlijk gemanipuleerd, waarbij hun voor de beoogde regeneratie, reparatie of vervanging relevante biologische eigenschappen, fysiologische functies of structurele eigenschappen zijn verwezenlijkt. Met name de in de bijlage I opgesomde manipulaties worden niet beschouwd als wezenlijke manipulaties;

▼B

- de cellen of weefsels zijn niet bestemd om bij de ontvanger voor dezelfde essentiële functie(s) te worden gebruikt als die waarvoor zij bij de donor dienden;
- d) onder „gecombineerd geneesmiddel voor geavanceerde therapie” wordt verstaan een geneesmiddel voor geavanceerde therapie dat aan de volgende voorwaarden voldoet:
- het moet als integrerend deel van het product een of meer medische hulpmiddelen in de zin van artikel 1, lid 2, onder a), van Richtlijn 93/42/EEG of een of meer actieve implanteerbare medische hulpmiddelen in de zin van artikel 1, lid 2, onder c), van Richtlijn 90/385/EEG omvatten, en
 - het uit cellen of weefsels bestaande gedeelte ervan moet levensvatbare cellen of weefsels bevatten, of
 - het uit cellen of weefsels bestaande gedeelte ervan dat niet-levensvatbare cellen of weefsels bevat, moet een werking op het menselijk lichaam kunnen hebben die kan worden beschouwd als primair voor de werking van de bedoelde hulpmiddelen.
2. Indien een product levensvatbare cellen of weefsels bevat, wordt de farmacologische, immunologische of metabolische werking van deze cellen of weefsels beschouwd als de voornaamste werkingwijze van het product.
3. Een geneesmiddel voor geavanceerde therapie dat zowel autologe (van de patiënt zelf afkomstige) als allogene (van een andere mens afkomstige) cellen of weefsels bevat, wordt beschouwd als een geneesmiddel voor allogeen gebruik.
4. Een geneesmiddel dat zowel onder de definitie van een „weefselmanipulatieproduct” als onder de definitie van een geneesmiddel voor somatische celtherapie kan vallen, wordt beschouwd als een weefselmanipulatieproduct.
5. Een product dat kan vallen onder de definitie van:
- een „geneesmiddel voor somatische celtherapie” of een „weefselmanipulatieproduct”, en
 - een „geneesmiddel voor genterapie”
- wordt beschouwd als een geneesmiddel voor genterapie.

HOOFDSTUK 2

VOORSCHRIFTEN BETREFFENDE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN*Artikel 3***Doneren, verkrijgen en testen**

Wanneer een geneesmiddel voor geavanceerde therapie menselijke cellen of weefsels bevat, worden deze cellen of weefsels overeenkomstig Richtlijn 2004/23/EG gedoneerd, verkregen en getest.

*Artikel 4***Klinische proeven**

1. De voorschriften voor geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie in artikel 6, lid 7, en artikel 9, leden 4 en 6, van Richtlijn 2001/20/EG zijn van toepassing op weefselmanipulatieproducten.
2. De Commissie stelt na raadpleging van het bureau specifieke gedetailleerde richtsnoeren inzake goede klinische praktijken op voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.

▼B*Artikel 5***Goede praktijken bij het vervaardigen**

De Commissie stelt na raadpleging van het bureau specifieke richtsnoeren op overeenkomstig de beginselen inzake goede praktijken bij het vervaardigen voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.

*Artikel 6***Specifieke aspecten voor medische hulpmiddelen**

1. Medische hulpmiddelen die deel uitmaken van gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, moeten voldoen aan de essentiële eisen in bijlage I bij Richtlijn 93/42/EEG.
2. Actieve implanteerbare medische hulpmiddelen die deel uitmaken van gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, moeten voldoen aan de essentiële eisen in bijlage 1 bij Richtlijn 90/385/EEG.

*Artikel 7***Specifieke voorschriften voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die hulpmiddelen bevatten**

Vergunningaanvragen voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die medische hulpmiddelen, biomaterialen, scaffolds of matrices bevatten, moeten naast de in artikel 6, lid 1, van Verordening (EG) nr. 726/2004 bedoelde gegevens en bescheiden ook een beschrijving van de fysieke eigenschappen en prestaties van het product en een beschrijving van de methoden voor het ontwerpen van het product, overeenkomstig bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG, bevatten.

HOOFDSTUK 3

PROCEDURE VOOR HET VERLENEN VAN VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN*Artikel 8***Beoordelingsprocedure**

1. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (hierna „het bureau” genoemd) raadpleegt het Comité voor geavanceerde therapieën over wetenschappelijke beoordelingen van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die nodig zijn voor de opstelling van de in artikel 5, leden 2 en 3, van Verordening (EG) nr. 726/2004 bedoelde wetenschappelijke adviezen. Het Comité voor geavanceerde therapieën wordt ook geraadpleegd in geval van heronderzoek van het advies uit hoofde van artikel 9, lid 2, van Verordening (EG) nr. 726/2004.
2. Bij de opstelling van een ontwerp-advies voor definitieve goedkeuring door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, streeft het Comité voor geavanceerde therapieën naar wetenschappelijke consensus. Als deze niet kan worden bereikt, keurt het Comité voor geavanceerde therapieën het standpunt van de meerderheid van zijn leden goed. In het ontwerpadvies worden de afwijkende standpunten en de redenen waarop deze zijn gebaseerd, vermeld.

▼B

3. Het ontwerp-advies dat het Comité voor geavanceerde therapieën uit hoofde van lid 1 uitbrengt, worden tijdig naar de voorzitter van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik gezonden, zodat de in artikel 6, lid 3, of artikel 9, lid 2, van Verordening (EG) nr. 726/2004 vermelde uiterste termijn kan worden nageleefd.
4. Wanneer het uit hoofde van artikel 5, leden 2 en 3, van Verordening (EG) nr. 726/2004 door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik opgestelde advies afwijkt van het ontwerp-advies van het Comité voor geavanceerde therapieën, voegt het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik een gedetailleerde uiteenzetting van de wetenschappelijke redenen voor de verschillen als bijlage bij zijn advies.
5. Het bureau stelt specifieke procedures voor de toepassing van de leden 1 tot en met 4 vast.

*Artikel 9***Gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie**

1. In het geval van gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie wordt het volledige geneesmiddel onderworpen aan een eindbeoordeling door het bureau.
2. Bij de vergunningsaanvraag voor een gecombineerd geneesmiddel voor geavanceerde therapie moet worden aangetoond dat wordt voldaan aan de essentiële eisen zoals bedoeld in artikel 6.
3. De aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van een gecombineerd geneesmiddel voor geavanceerde therapie gaat vergezeld van de resultaten, indien beschikbaar, van de beoordeling overeenkomstig Richtlijn 93/42/EEG of Richtlijn 90/385/EEG van het medische hulpmiddel of actief implanteerbare medische hulpmiddel dat er deel van uitmaakt, door een aangemelde instantie.

Het bureau erkent bij de beoordeling van het gecombineerde geneesmiddel de resultaten van de beoordeling door die aangemelde instantie.

Het bureau kan de betrokken aangemelde instantie verzoeken informatie over de resultaten van haar beoordeling te verstrekken. De aangemelde instantie zendt deze informatie binnen een maand.

Als de aanvraag niet vergezeld gaat van de resultaten van een dergelijke beoordeling, verzoekt het bureau een samen met de aanvrager aangewezen aangemelde instantie advies uit te brengen over de conformiteit van het medische-hulpmiddelgedeelte met bijlage I bij Richtlijn 93/42/EEG of bijlage 1 bij Richtlijn 90/385/EEG, tenzij het Comité voor geavanceerde therapieën op advies van zijn deskundigen op het gebied van medische hulpmiddelen besluit dat de inschakeling van een aangemelde instantie niet vereist is.

HOOFDSTUK 4

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT, ETIKETTERING EN BIJSLUITER*Artikel 10***Samenvatting van de kenmerken van het product**

In afwijking van artikel 11 van Richtlijn 2001/83/EG bevat de samenvatting van de kenmerken van het product voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie de in bijlage II bij deze verordening genoemde informatie, in de daarin vermelde volgorde.

▼B*Artikel 11***Etikettering van buitenverpakking en primaire verpakking**

In afwijking van artikel 54 en artikel 55, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG worden de in bijlage III bij deze verordening genoemde gegevens op de buitenverpakking, of indien er geen buitenverpakking is op de primaire verpakking, van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie vermeld.

*Artikel 12***Speciale primaire verpakking**

Naast de in artikel 55, leden 2 en 3, van Richtlijn 2001/83/EG genoemde gegevens worden op de primaire verpakking van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie de volgende gegevens vermeld:

- a) de unieke codes voor de donatie en het product, als bedoeld in artikel 8, lid 2, van Richtlijn 2004/23/EG;
- b) in geval van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie voor auto-loog gebruik, de unieke identificatiegegevens van de patiënt en de vermelding „Uitsluitend voor autoloog gebruik”.

*Artikel 13***Bijsluiter**

1. In afwijking van artikel 59, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG bevat de overeenkomstig de samenvatting van de kenmerken van het product opgestelde bijsluiter van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie de in bijlage IV genoemde informatie, in de daarin vermelde volgorde.
2. Bij de opstelling van de bijsluiter wordt rekening gehouden met de resultaten van raadplegingen van groepen patiënten die tot de doelgroep behoren om ervoor te zorgen dat de bijsluiter leesbaar, duidelijk en gebruiksvriendelijk is.

HOOFDSTUK 5

VOORSCHRIFTEN VOOR DE PERIODE NA TOELATING*Artikel 14***Follow-up van de werkzaamheid en de negatieve effecten, en risicobeheer na toelating**

1. Onverminderd de voorschriften voor geneesmiddelenbewaking in de artikelen 21 tot en met 29 van Verordening (EG) nr. 726/2004 zet de aanvrager in de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen de voorgenoemde vervolgmaatregelen uiteen waarmee de werkzaamheid en de negatieve effecten van het geneesmiddel voor geavanceerde therapie wordt gecontroleerd.
2. Wanneer er bijzondere redenen tot zorg zijn, verlangt de Commissie op advies van het bureau in het kader van de vergunning voor het in de handel brengen dat de vergunninghouder een risicobeheerssysteem opzet om de risico's die verbonden zijn aan geneesmiddelen voor geavanceerde therapie te bepalen, te karakteriseren, te vermijden of tot een minimum te beperken, met inbegrip van de beoordeling van de doeltreffendheid van dat systeem, of specifieke studies na het in de handel brengen uitvoert en ter beoordeling aan het bureau voorlegt.

▼B

Het bureau kan bovendien verlangen dat aanvullende verslagen worden ingediend waarin de doeltreffendheid van een eventueel risicobeheersysteem en de resultaten van de eventueel uitgevoerde studies worden geëvalueerd.

Een evaluatie van de doeltreffendheid van het eventuele risicobeheersysteem en van de resultaten van de eventueel uitgevoerde studies wordt opgenomen in de bijgewerkte periodieke veiligheidsverslagen, als bedoeld in artikel 24, lid 3, van Verordening (EG) nr. 726/2004.

3. Indien het bureau vaststelt dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen niet aan de in lid 2 bedoelde voorschriften heeft voldaan, stelt het de Commissie daarvan onverwijld in kennis.

4. Het bureau stelt gedetailleerde richtsnoeren op voor de toepassing van de leden 1, 2 en 3.

5. Indien een gecombineerd geneesmiddel voor geavanceerde therapie serieuze negatieve resultaten of effecten heeft, brengt het bureau de ter zake bevoegde nationale instanties die verantwoordelijk zijn voor de tenuitvoerlegging van Richtlijnen 90/385/EEG, 93/42/EEG en 2004/23/EG daarvan op de hoogte.

*Artikel 15***Traceerbaarheid**

1. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel voor geavanceerde therapie moet een systeem opzetten en bijhouden waarmee wordt gewaarborgd dat elk individueel geneesmiddel en de uitgangsmaterialen en grondstoffen ervan, met inbegrip van alle stoffen die met de weefsels of cellen die het eventueel bevat in contact komen, kunnen worden getraceerd gedurende het hele proces van de keuze van de bron, de vervaardiging, het verpakken, de opslag, het vervoer en de aflevering bij het ziekenhuis, de instelling of de particuliere praktijk waar het wordt gebruikt.

2. Het ziekenhuis, de instelling of de particuliere praktijk waar het geneesmiddel voor geavanceerde therapie wordt gebruikt, moet een patiënt- en producttraceringssysteem opzetten en bijhouden. Dat systeem moet voldoende gedetailleerd zijn om voor elk product te kunnen nagaan bij welke patiënt het is gebruikt, en omgekeerd.

3. Wanneer een geneesmiddel voor geavanceerde therapie menselijke cellen of weefsels bevat, waarborgen de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en het ziekenhuis, de instelling of de particuliere praktijk waar het geneesmiddel wordt gebruikt, dat de overeenkomstig de leden 1 en 2 van dit artikel opgezette tracersystemen complementair en verenigbaar zijn met de voorschriften in de artikelen 8 en 14 van Richtlijn 2004/23/EG ten aanzien van menselijke cellen en weefsels met uitzondering van bloedcellen, en in de artikelen 14 en 24 van Richtlijn 2002/98/EG ten aanzien van menselijke bloedcellen.

4. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen bewaart de in lid 1 bedoelde gegevens ten minste gedurende 30 jaar na afloop van de uiterste gebruiksdatum van het product, of langer indien de Commissie dit in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen verlangt.

5. Bij faillissement of opheffing van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen worden de in lid 1 bedoelde gegevens aan het bureau overgedragen, tenzij de vergunning voor het in de handel brengen aan een andere rechtspersoon wordt overgedaan.

▼B

6. Wanneer de vergunning voor het in de handel brengen wordt geschorst of ingetrokken, blijven de in de leden 1, 3 en 4 bedoelde verplichtingen gelden voor de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

7. De Commissie stelt gedetailleerde richtsnoeren op voor de toepassing van de leden 1 tot en met 6, met name betreffende het soort en de hoeveelheid van de in lid 1 bedoelde gegevens.

HOOFDSTUK 6

STIMULERINGSMAATREGELEN

*Artikel 16***Wetenschappelijk advies**

1. De aanvrager of houder van een vergunning voor het in de handel brengen kan het bureau om advies vragen over de opzet en de uitvoering van de geneesmiddelenbewaking en het in artikel 14 bedoelde risicobeheersysteem.

2. In afwijking van artikel 8, lid 1, van Verordening (EG) nr. 297/95 van de Raad van 10 februari 1995 inzake de vergoedingen die aan het Europees Geneesmiddelenbureau dienen te worden betaald ⁽¹⁾, wordt de vergoeding die aan het bureau moet worden betaald voor ingevolge lid 1 van dit artikel en artikel 57, lid 1, onder n), van Verordening (EG) nr. 726/2004 gegeven wetenschappelijk advies betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, met 90 % verlaagd voor kleine en middelgrote ondernemingen en met 65 % voor andere aanvragers.

*Artikel 17***Wetenschappelijke aanbeveling over de indeling van geavanceerde therapieën**

1. Aanvragers die een product op basis van genen, cellen of weefsels ontwikkelen, kunnen het bureau om een wetenschappelijke aanbeveling vragen teneinde te bepalen of het product op wetenschappelijke gronden onder de definitie van een geneesmiddel voor geavanceerde therapie valt. Het bureau doet deze aanbeveling na raadpleging van de Commissie en binnen 60 dagen na ontvangst van de aanvraag.

2. Het bureau publiceert samenvattingen van de aanbevelingen die het overeenkomstig lid 1 doet, waarbij alle commercieel vertrouwelijke informatie wordt weggelaten.

*Artikel 18***Certificering van de kwalitatieve en niet-klinische gegevens**

Kleine en middelgrote ondernemingen die een geneesmiddel voor geavanceerde therapie ontwikkelen, kunnen alle relevante kwalitatieve, en in voorkomend geval niet-klinische, gegevens die overeenkomstig bijlage I, modules 3 en 4, bij Richtlijn 2001/83/EG vereist zijn, met het oog op wetenschappelijke beoordeling en certificering aan het bureau voorleggen.

⁽¹⁾ PB L 35 van 15.2.1995, blz. 1. Verordening laatstelijk gewijzigd bij Verordening (EG) nr. 1905/2005 (PB L 304 van 23.11.2005, blz. 1).

▼B

De Commissie stelt bepalingen voor de beoordeling en certificering van deze gegevens vast volgens de in artikel 26, lid 2, bedoelde regelgevingsprocedure met toetsing.

*Artikel 19***Verlaging van de vergoeding voor de vergunning voor het in de handel brengen**

1. In afwijking van Verordening (EG) nr. 297/95 wordt de vergoeding voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen met 50 % verlaagd, wanneer de aanvrager een hospitaal of een klein of middelgroot bedrijf is en kan aantonen dat er in de Gemeenschap een bijzonder belang voor de openbare gezondheidszorg bestaat bij het betrokken geneesmiddel voor geavanceerde therapie.
2. Lid 1 geldt tevens voor vergoedingen die het bureau in rekening brengt voor activiteiten na toelating in het eerste jaar na het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor geavanceerde therapie.
3. De leden 1 en 2 zijn van toepassing gedurende de overgangperiodes bedoeld in artikel 29.

HOOFDSTUK 7

COMITÉ VOOR GEAVANCEERDE THERAPIEËN*Artikel 20***Comité voor geavanceerde therapieën**

1. Binnen het bureau wordt een Comité voor geavanceerde therapieën ingesteld.
2. Op het Comité voor geavanceerde therapieën is Verordening (EG) nr. 726/2004 van toepassing tenzij in deze verordening anders is bepaald.

▼M1

3. De directeur van het bureau zorgt voor passende coördinatie tussen het Comité voor geavanceerde therapieën en de andere comités van het bureau, met name het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking en het Comité voor weesgeneesmiddelen, de werkgroepen van die comités en eventuele overige wetenschappelijke adviesgroepen.

▼B*Artikel 21***Samenstelling van het Comité voor geavanceerde therapieën**

1. Het Comité voor geavanceerde therapieën bestaat uit de volgende leden:
 - a) vijf leden of gecoöpteerde leden van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, uit vijf lidstaten, met plaatsvervangers die ofwel door hun lidstaat worden voorgesteld, ofwel — in het geval van de gecoöpteerde leden van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik — door dit laatste worden gekozen op advies van het overeenkomstige gecoöpteerde lid. Deze vijf leden en hun plaatsvervangers worden benoemd door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik;

▼ B

- b) één lid en één plaatsvervanger die worden benoemd door elke lidstaat waarvan de nationale bevoegde autoriteit niet wordt vertegenwoordigd door de leden en plaatsvervangers die door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik zijn benoemd;
- c) twee leden en twee plaatsvervangers die worden benoemd door de Commissie op basis van een openbare oproep tot het indienen van blijken van belangstelling en na raadpleging van het Europees Parlement, als vertegenwoordigers van de ziekenhuisartsen;
- d) twee leden en twee plaatsvervangers die worden benoemd door de Commissie op basis van een openbare oproep tot het indienen van blijken van belangstelling en na raadpleging van het Europees Parlement, als vertegenwoordigers van de patiëntenorganisaties.

De plaatsvervangers wonen de vergaderingen bij en hebben stemrecht in geval van afwezigheid van het betrokken vaste lid.

2. Alle leden van het Comité voor geavanceerde therapieën worden gekozen vanwege hun wetenschappelijke kwalificaties of ervaring op het gebied van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie. Voor de toepassing van lid 1, onder b), werken de lidstaten, onder coördinatie van de directeur van het bureau, samen om te waarborgen het Comité voor geavanceerde therapieën uiteindelijk zodanig is samengesteld dat alle wetenschapsgebieden die van belang zijn voor geavanceerde therapieën, waaronder medische hulpmiddelen, weefselmanipulatie, gentherapie, celtherapie, biotechnologie, chirurgie, geneesmiddelenbewaking, risicobeheer en ethiek, op passende en evenwichtige wijze worden bestreken.

Tenminste twee leden en twee plaatsvervangers van het Comité voor geavanceerde therapieën moeten over wetenschappelijke deskundigheid op het gebied van medische apparatuur beschikken.

3. De leden van het Comité voor geavanceerde therapieën worden benoemd voor een termijn van drie jaar, met mogelijkheid tot verlenging. Zij mogen op vergaderingen van het Comité voor geavanceerde therapieën door deskundigen worden vergezeld.

4. Het Comité voor geavanceerde therapieën kiest een van zijn leden als voorzitter voor een termijn van drie jaar, met mogelijkheid tot eenmalige verlenging.

5. De namen en wetenschappelijke kwalificaties van alle leden worden door het bureau openbaar gemaakt, met name op de website van het bureau.

*Artikel 22***Belangenconflicten**

Naast de eisen die zijn neergelegd in artikel 63 van Verordening (EG) nr. 726/2004 mogen de leden en plaatsvervangers van het Comité voor geavanceerde therapieën geen financiële of andere belangen in de sector medische hulpmiddelen of de biotechnologiesector hebben waardoor hun onpartijdigheid in het gedrang kan komen. Alle indirecte belangen die verband kunnen houden met deze sectoren worden opgenomen in het in artikel 63, lid 2, van Verordening (EG) nr. 726/2004 bedoelde register.

▼B*Artikel 23***Taken van het Comité voor geavanceerde therapieën**

Het Comité voor geavanceerde therapieën heeft de volgende taken:

- a) een ontwerp-advies over de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van een geneesmiddel voor geavanceerde therapie opstellen, met het oog op de uiteindelijke goedkeuring door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, en dit comité adviseren over de gegevens die bij de ontwikkeling van dat geneesmiddel zijn verkregen;
- b) het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik overeenkomstig artikel 17 advies verstrekken over de vraag of een product onder de definitie van een geneesmiddel voor geavanceerde therapie valt;
- c) op verzoek het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik over een geneesmiddel adviseren wanneer deskundigheid op een van de in artikel 21, lid 2, genoemde wetenschapsgebieden vereist is om de kwaliteit, de veiligheid of de werkzaamheid van dat geneesmiddel te kunnen beoordelen;
- d) op verzoek van de directeur van het bureau of de Commissie advies geven over vraagstukken betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie;
- e) wetenschappelijke ondersteuning bieden bij de opstelling van documenten in verband met de verwezenlijking van de doelstellingen van deze verordening;
- f) op verzoek van de Commissie wetenschappelijke deskundigheid ter beschikking stellen en advies geven in verband met communautaire initiatieven met betrekking tot de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen en therapieën, wanneer deskundigheid op een van de in artikel 21, lid 2, genoemde wetenschapsgebieden vereist is.
- g) bijdragen tot de procedures inzake wetenschappelijk advies die genoemd worden in artikel 16 van deze verordening en artikel 57, lid 1, letter n), van Verordening (EG) nr. 726/2004.

HOOFDSTUK 8

ALGEMENE BEPALINGEN EN SLOTBEPALINGEN

▼M2*Artikel 24***Wijzigingen in de bijlagen**

De Commissie is bevoegd om overeenkomstig artikel 25 bis gedelegeerde handelingen vast te stellen tot wijziging van de bijlagen teneinde deze aan te passen aan de wetenschappelijke en technische vooruitgang, na raadpleging van het bureau.

▼B*Artikel 25***Verslag en herziening**

De Commissie publiceert uiterlijk op 30 december 2012 een algemeen verslag over de toepassing van deze verordening, waarin uitgebreide informatie wordt gegeven over de verschillende soorten geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die overeenkomstig deze verordening zijn toegelaten.

▼ B

In dit verslag beoordeelt de Commissie de effecten van de technische vooruitgang op de toepassing van deze verordening. Het zal ook een herziening omvatten van de werkingssfeer van deze verordening en met name van het regelgevende kader voor gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapieën.

▼ M2*Artikel 25 bis***Uitoefening van de bevoegdheidsdelegatie**

1. De bevoegdheid om gedelegeerde handelingen vast te stellen, wordt aan de Commissie toegekend onder de in dit artikel neergelegde voorwaarden.
2. De in artikel 24 bedoelde bevoegdheid om gedelegeerde handelingen vast te stellen, wordt aan de Commissie toegekend voor een termijn van vijf jaar met ingang van 26 juli 2019. De Commissie stelt uiterlijk negen maanden voor het einde van de termijn van vijf jaar een verslag op over de bevoegdheidsdelegatie. De bevoegdheidsdelegatie wordt stilzweigend met termijnen van dezelfde duur verlengd, tenzij het Europees Parlement of de Raad zich uiterlijk drie maanden voor het einde van elke termijn tegen deze verlenging verzet.
3. Het Europees Parlement of de Raad kan de in artikel 24 bedoelde bevoegdheidsdelegatie te allen tijde intrekken. Het besluit tot intrekking beëindigt de delegatie van de in dat besluit genoemde bevoegdheid. Het wordt van kracht op de dag na die van de bekendmaking ervan in het *Publicatieblad van de Europese Unie* of op een daarin genoemde latere datum. Het laat de geldigheid van de reeds van kracht zijnde gedelegeerde handelingen onverlet.
4. Vóór de vaststelling van een gedelegeerde handeling raadpleegt de Commissie de door elke lidstaat aangewezen deskundigen overeenkomstig de beginselen die zijn neergelegd in het Interinstitutioneel Akkoord van 13 april 2016 over beter wetgeven ⁽¹⁾.
5. Zodra de Commissie een gedelegeerde handeling heeft vastgesteld, doet zij daarvan gelijktijdig kennisgeving aan het Europees Parlement en de Raad.
6. Een overeenkomstig artikel 24 vastgestelde gedelegeerde handeling treedt alleen in werking indien het Europees Parlement noch de Raad daartegen binnen een termijn van twee maanden na de kennisgeving van de handeling aan het Europees Parlement en de Raad bezwaar heeft gemaakt, of indien zowel het Europees Parlement als de Raad voor het verstrijken van die termijn de Commissie hebben medegedeeld dat zij daartegen geen bezwaar zullen maken. Die termijn wordt op initiatief van het Europees Parlement of de Raad met twee maanden verlengd.

▼ B*Artikel 26***Comitéprocedure**

1. De Commissie wordt bijgestaan door het bij artikel 121, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG ingestelde Permanente Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

⁽¹⁾ PB L 123 van 12.5.2016, blz. 1.

▼B

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

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

▼M2

▼B*Artikel 27***Wijzigingen in Verordening (EG) nr. 726/2004**

Verordening (EG) nr. 726/2004 wordt als volgt gewijzigd:

1) Artikel 13, lid 1, eerste alinea, eerste zin wordt vervangen door:

„Onverminderd artikel 4, leden 4 en 5 van Richtlijn 2001/83/EG is een vergunning voor het in de handel brengen die overeenkomstig deze verordening is afgeleverd, in de hele Gemeenschap geldig.”.

2) Artikel 56 wordt als volgt gewijzigd:

a) in lid 1 wordt het volgende punt ingevoegd:

„d *bis*) het Comité voor geavanceerde therapieën;”;

b) in lid 2, eerste alinea, eerste zin, worden de woorden „lid 1, onder a) tot en met d)” vervangen door „lid 1, onder a) tot en met d *bis*)”.

3) De bijlage wordt als volgt gewijzigd:

a) het volgende punt wordt ingevoegd:

„1 *bis*. Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, zoals gedefinieerd in artikel 2 van Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad van 13 november 2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (*).

(*) PB L 324 van 10.12.2007, blz. 121.”;

b) de tweede alinea van punt 3 wordt vervangen door volgende tekst:

„Na 20 mei 2008 kan de Commissie, na raadpleging van het bureau, eventuele passende voorstellen indienen tot wijziging van dit punt, waarover het Europees Parlement en de Raad overeenkomstig het Verdrag besluiten.”.



Artikel 28

Wijzigingen in Richtlijn 2001/83/EG

Richtlijn 2001/83/EG wordt als volgt gewijzigd:

1) Aan artikel 1 wordt het volgende punt toegevoegd:

„4 *bis*. Geneesmiddel voor geavanceerde therapie:

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

(*) PB L 324 van 10.12.2007, blz. 121.”.

2) Aan artikel 3 wordt het volgende punt toegevoegd:

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

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

(*) PB L 136 van 30.4.2004, blz. 1. Verordening gewijzigd bij Verordening (EG) nr. 1901/2006 (PB L 378 van 27.12.2006, blz. 1).”.

3) Aan artikel 4 wordt het volgende lid toegevoegd:

„5. Deze richtlijn en alle verordeningen waarnaar in deze richtlijn wordt verwezen, laten de toepassing onverlet van de nationale wetgeving waarbij het gebruik van specifieke soorten menselijke of dierlijke cellen dan wel de verkoop, de verstrekking of het gebruik van geneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit dergelijke cellen bestaan of daaruit zijn bereid, wordt verboden of beperkt om redenen die niet aan de orde worden gesteld in voornoemde communautaire wetgeving. De lidstaten delen de desbetreffende nationale wetgeving aan de Commissie mede. De Commissie maakt deze informatie openbaar in een register.”.

▼ C1

4) Artikel 6, lid 1, eerste alinea, wordt vervangen door:

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

(*) PB L 378 van 27.12.2006, blz. 1.”.

▼ B*Artikel 29***Overgangperiode**

1. Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, uitgezonderd producten vervaardigd uit weefsels, die op 30 december 2008 overeenkomstig de nationale of communautaire wetgeving rechtmatig in de Gemeenschap in de handel waren, moeten uiterlijk op 30 december 2011 aan deze verordening voldoen.
2. Producten vervaardigd uit weefsels die regelmatig op de markt van de Gemeenschap in de handel waren overeenkomstig de nationale of communautaire wetgeving op 30 december 2008 moeten uiterlijk op 30 december 2012 aan de bepalingen van deze verordening voldoen.
3. In afwijking van artikel 3, lid 1, van Verordening (EG) nr. 297/95 is voor vergunningaanvragen voor de in lid 1 en lid 2 bedoelde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie geen vergoeding aan het bureau verschuldigd.

*Artikel 30***Inwerkingtreding**

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

Zij is van toepassing met ingang van 30 december 2008.

Deze verordening is verbindend in al haar onderdelen en is rechtstreeks toepasselijk in elke lidstaat.

▼B

BIJLAGE I

In artikel 2, lid 1, onder c), eerste streepje, bedoelde manipulaties

- snijden;
- malen;
- vormen;
- centrifugeren;
- onderdompelen in antibiotische of antimicrobiële oplossingen;
- steriliseren;
- bestralen;
- scheiden, concentreren of reinigen van cellen;
- filtreren;
- lyofiliseren;
- invriezen;
- cryopreserveren;
- vitrificeren.

*BIJLAGE II***Samenvatting van de kenmerken van het product bedoeld in artikel 10**

1. Naam van het geneesmiddel.
2. Samenstelling van het geneesmiddel:
 - 2.1. algemene beschrijving van het product, zo nodig geïllustreerd met tekeningen of foto's;
 - 2.2. kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling wat werkzame stoffen en andere bestanddelen van het product betreft waarvan de kennis onmisbaar is om het product op juiste wijze te gebruiken, toe te dienen of te implanteren. Indien het product cellen of weefsels bevat, moet een gedetailleerde beschrijving van deze cellen of weefsels en van hun specifieke oorsprong worden gegeven, met inbegrip van de diersoort in gevallen van niet-menselijke oorsprong.

Voor de lijst van excipiënten, zie punt 6.1.
3. Farmaceutische vorm.
4. Klinische gegevens:
 - 4.1. therapeutische indicaties;
 - 4.2. dosering en gedetailleerde aanwijzingen voor gebruik, aanbrenging, implantatie of toediening bij volwassenen en, zo nodig, kinderen of andere bijzondere populaties, zo nodig geïllustreerd met tekeningen of foto's;
 - 4.3. contra-indicaties;
 - 4.4. bijzondere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij gebruik, met inbegrip van bijzondere voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen door degenen die met deze producten omgaan en ze aan patiënten toedienen of bij patiënten implanteren, alsmede voorzorgsmaatregelen die eventueel door de patiënt moeten worden genomen;
 - 4.5. interactie met andere geneesmiddelen en andere interacties;
 - 4.6. gebruik tijdens zwangerschap en lactatie;
 - 4.7. invloed op de bekwaamheid om een voertuig te besturen en machines te bedienen;
 - 4.8. bijwerkingen;
 - 4.9. overdosering (symptomen, spoedbehandelingen).
5. Farmacologische eigenschappen:
 - 5.1. farmacodynamische eigenschappen;
 - 5.2. farmacokinetische eigenschappen;
 - 5.3. preklinische veiligheidsgegevens.
6. Kwalitatieve gegevens:
 - 6.1. lijst van excipiënten waaronder conserveringssystemen;
 - 6.2. onverenigbaarheden;
 - 6.3. houdbaarheid, zo nodig na reconstitutie van het geneesmiddel of wanneer de primaire verpakking voor het eerst wordt geopend;
 - 6.4. bijzondere voorzorgsmaatregelen bij opslag;
 - 6.5. aard en inhoud van de recipiënt en bijzondere apparatuur voor het gebruik, de toediening of de implantatie, zo nodig met toelichting in de vorm van tekeningen en afbeeldingen;
 - 6.6. bijzondere voorzorgsmaatregelen en aanwijzingen voor de behandeling en verwijdering van gebruikte geneesmiddelen voor geavanceerde therapie of afvalmaterialen van dergelijke producten, indien van toepassing en, zo nodig, met toelichting in de vorm van tekeningen en afbeeldingen.

▼B

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen.
8. Nummer(s) van de vergunning(en) voor het in de handel brengen.
9. Datum waarop de eerste vergunning is verleend of datum waarop de vergunning is verlengd.
10. Datum waarop de tekst is aangepast.

*BIJLAGE III***Etikettering van buitenverpakking en primaire verpakking bedoeld in artikel 11**

- a) Naam van het geneesmiddel en, in voorkomend geval, vermelding of het geneesmiddel bedoeld is voor baby's, kinderen of volwassen; de internationale generieke benaming (INN) moet worden vermeld of, bij ontstentenis daarvan, de algemene benaming.
- b) Een kwalitatieve en kwantitatieve beschrijving van de werkzame stof(fen), waarbij voor producten die cellen of weefsels bevatten de tekst „Dit product bevat cellen van menselijke/dierlijke (naar gelang van het geval) oorsprong” wordt vermeld en een korte beschrijving van deze cellen of weefsels en van de specifieke oorsprong ervan wordt gegeven, met inbegrip van de diersoort in gevallen van niet-menselijke oorsprong.
- c) De farmaceutische vorm en indien van toepassing de inhoud per gewicht, volume of aantal doses van het geneesmiddel.
- d) Een lijst excipiënten, met inbegrip van conserveringssytemen.
- e) De wijze van gebruik, aanbrenging, toediening of implantatie en, zo nodig, de toedieningsweg. In voorkomend geval moet ruimte worden opengelaten waar de voorgeschreven dosering kan worden vermeld.
- f) Een speciale waarschuwing dat het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen dient te worden bewaard.
- g) Eventuele bijzondere waarschuwingen die voor het specifieke geneesmiddel nodig zijn.
- h) Begrijpelijke aanduiding van de uiterste gebruiksdatum (maand en jaar, en in voorkomend geval dag).
- i) Zo nodig, de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor bewaring.
- j) Specifieke voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van niet-gebruikte geneesmiddelen of afvalmaterialen van geneesmiddelen, indien van toepassing, en een vermelding van het eventueel hiervoor bestaande verzamelstelsel.
- k) Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en, in voorkomend geval, naam van degene die de houder heeft aangewezen om hem te vertegenwoordigen.
- l) Nummers van de vergunning(en) voor het in de handel brengen.
- m) Het chargennummer van de fabrikant en de unieke codes voor de donatie en het product, als bedoeld in artikel 8, lid 2, van Richtlijn 2004/23/EG.
- n) In geval van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie voor autoloog gebruik, de unieke identificatiegegevens van de patiënt en de vermelding „Uitsluitend voor autoloog gebruik”.

*BIJLAGE IV***Bijsluiter bedoeld in artikel 13**

- a) Ter identificatie van het geneesmiddel voor geavanceerde therapie:
- i) naam van het geneesmiddel voor geavanceerde therapie en, zo nodig, vermelding of het geneesmiddel bedoeld is voor baby's, kinderen of volwassenen. De algemene benaming moet worden vermeld;
 - ii) de farmacotherapeutische categorie of het soort werking, in voor de patiënt gemakkelijk te begrijpen bewoordingen;
 - iii) indien het product cellen of weefsels bevat, een beschrijving van deze cellen of weefsels en van hun specifieke oorsprong, met inbegrip van de diersoort in gevallen van niet-menselijke oorsprong;
 - iv) wanneer het geneesmiddel medische hulpmiddelen bevat of actieve implanteerbare medische hulpmiddelen, een beschrijving van deze hulpmiddelen en van hun specifieke oorsprong.
- b) De therapeutische indicaties.
- c) Een lijst met informatie waarover men moet beschikken alvorens het geneesmiddel te gebruiken, waaronder:
- i) contra-indicaties;
 - ii) de nodige voorzorgsmaatregelen bij gebruik;
 - iii) interactie met andere geneesmiddelen en andere interacties (bijvoorbeeld met alcohol, tabak of levensmiddelen) die de werking van het geneesmiddel kunnen beïnvloeden;
 - iv) speciale waarschuwingen;
 - v) in voorkomend geval, mogelijke effecten op de bekwaamheid om een voertuig te besturen en machines te bedienen;
 - vi) de excipiënten waarvan de kennis belangrijk is om het geneesmiddel veilig en doelmatig te kunnen gebruiken en die zijn vermeld in de gedetailleerde richtsnoeren die uit hoofde van artikel 65 van Richtlijn 2001/83/EG zijn gepubliceerd.
- Bij de opstelling van de lijst moet ook rekening worden gehouden met de bijzondere situatie van bepaalde gebruikersgroepen, zoals kinderen, vrouwen tijdens de zwangerschap of de lactatie, ouderen en personen die aan specifieke ziekten lijden.
- d) De aanwijzingen die nodig en gebruikelijk zijn voor een goed gebruik, in het bijzonder:
- i) de dosering;
 - ii) de wijze van gebruik, aanbrenging, toediening of implantatie en, zo nodig, de toedieningsweg;
- en, in voorkomend geval, afhankelijk van de aard van het product:
- iii) de toedieningsfrequentie, waarbij zo nodig het juiste tijdstip waarop het geneesmiddel kan of moet worden toegediend, wordt vermeld;
 - iv) de duur van de behandeling, indien hiervoor een beperking geldt;
 - v) maatregelen in geval van overdosering (zoals symptomen en spoedbehandelingen);
 - vi) informatie over de maatregelen die moeten worden genomen indien een of meer doses niet zijn toegediend;
 - vii) een specifiek advies om in voorkomend geval de arts of apotheker te raadplegen indien men vragen heeft over het gebruik van het product.

▼B

- e) Een beschrijving van de bijwerkingen die kunnen optreden bij een normaal gebruik van het geneesmiddel en, in voorkomend geval, van de maatregelen die dan moeten worden genomen; de patiënt wordt uitdrukkelijk verzocht zijn arts of apotheker elke bijwerking mede te delen die niet in de bijsluiter wordt genoemd.
- f) Een verwijzing naar de uiterste gebruiksdatum op de verpakking met:
 - i) een waarschuwing tegen overschrijding van deze datum;
 - ii) zo nodig, bijzondere voorzorgsmaatregelen in verband met de bewaring;
 - iii) in voorkomend geval, een waarschuwing betreffende bepaalde zichtbare tekenen van bederf;
 - iv) de volledige kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling;
 - v) naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en, in voorkomend geval, naam van zijn vertegenwoordigers in de lidstaten;
 - vi) naam en adres van de fabrikant.
- g) De datum waarop de bijsluiter voor het laatst herzien is.