

RICHTLIJNEN

RICHTLIJN 2009/9/EG VAN DE COMMISSIE

van 10 februari 2009

tot wijziging van Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

(Voor de EER relevante tekst)

DE COMMISSIE VAN DE EUROPESE GEMEENSCHAPPEN,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap,

Gelet op Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik ⁽¹⁾, en met name op artikel 88,

Overwegende hetgeen volgt:

- (1) Voordat een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in de Gemeenschap op de markt kan worden gebracht, wordt door een bevoegde autoriteit een vergunning voor het in de handel brengen ervan afgeven. Hiertoe wordt een aanvraagdossier ingediend met de gegevens en bescheiden betreffende de resultaten van onderzoeken en proeven op het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik.
- (2) Bijlage I bij Richtlijn 2001/82/EG heeft tot doel om gedetailleerde wetenschappelijke en technische voorschriften vast te stellen inzake proeven op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik aan de hand waarvan de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van het geneesmiddel dienen te worden beoordeeld. Ook bevat die bijlage voorschriften betreffende de indeling en inhoud van het aanvraagdossier.
- (3) De gedetailleerde wetenschappelijke en technische voorschriften van bijlage I bij Richtlijn 2001/82/EG dienen aan de vorderingen op het gebied van wetenschap en techniek en in het bijzonder aan een reeks nieuwe eisen die uit recente wetgeving voortvloeien, te worden aangepast. De indeling en de inhoud van het aanvraagdossier voor een vergunning voor het in de handel brengen worden verbeterd om de beoordeling en het gebruik van bepaalde delen van het dossier die voor meer geneesmiddelen gelden te vergemakkelijken.
- (4) Om de bestaande procedures voor de beoordeling van vaccins voor diergeneeskundig gebruik te vereenvoudigen, zowel voor de verlening van een eerste vergunning

voor het in de handel brengen als bij latere wijzigingen van vergunningen door veranderingen van het fabricageprocedé en van het onderzoek naar afzonderlijke antigenen die in gecombineerde vaccins worden gebruikt, wordt voor vaccins met meerdere antigenen een nieuw systeem ingevoerd dat gebaseerd is op het concept van een basisdossier vaccinantigeneen (Vaccine Antigen Master File, VAMF).

- (5) Om de vergunningverlening voor vaccins tegen virussen met antigeenvariatie op zodanige wijze mogelijk te maken dat de Gemeenschap snel de meest doeltreffende maatregelen tegen de insleep of verspreiding van epizoötische ziekten kan treffen, dient het begrip meerstamendossier te worden geïntroduceerd. Hierdoor wordt tevens de garantie geboden dat vergunningen voor het in de handel brengen op grond van objectieve wetenschappelijke kwaliteits-, veiligheids- en werkzaamheidscriteria worden verleend.
- (6) De in deze richtlijn vervatte maatregelen zijn in overeenstemming met het advies van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik,

HEEFT DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

Artikel 1

Bijlage I bij Richtlijn 2001/82/EG wordt vervangen door de tekst in de bijlage bij deze richtlijn.

Artikel 2

De lidstaten doen de nodige wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen in werking treden om uiterlijk 6 september 2009 aan deze richtlijn te voldoen. Zij delen de Commissie de tekst van die bepalingen onverwijld mede, alsmede een tabel ter weergave van het verband tussen die bepalingen en deze richtlijn.

Wanneer de lidstaten die bepalingen aannemen, wordt in die bepalingen naar deze richtlijn verwezen of wordt hiernaar verwezen bij de officiële bekendmaking van die bepalingen. De regels voor die verwijzing worden vastgesteld door de lidstaten.

⁽¹⁾ PB L 311 van 28.11.2001, blz. 1.

Artikel 3

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

Artikel 4

Deze richtlijn is gericht tot de lidstaten.

Gedaan te Brussel, 10 februari 2009.

Voor de Commissie
Günter VERHEUGEN
Vicevoorzitter

BIJLAGE

„BIJLAGE I

**CHEMISCHE, FARMACEUTISCHE EN ANALYTISCHE NORMEN, VEILIGHEIDS- EN RESIDUONDERZOEK EN
PREKLINISCHE EN KLINISCHE PROEVEN TEN BEHOEVE VAN ONDERZOEK NAAR GENEESMIDDELEN
VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK**

INHOUD

INLEIDING EN ALGEMENE BEGINSELEN	17
TITEL I	
VOORSCHRIFTEN VOOR ANDERE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK DAN IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK	18
DEEL 1: SAMENVATTING VAN HET DOSSIER	18
A. ADMINISTRatieve INFORMATIE	18
B. SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT, ETIKETTERING EN BIJSLUITER	18
C. UITVOERIGE EN KRITISCHE SAMENVATTINGEN	18
DEEL 2: FARMACEUTISCHE (FYSISCH-CHEMISCHE, BIOLOGISCHE OF MICROBIOLOGISCHE) INFORMATIE (KWALITEIT)	19
Basisbeginselen en eisen	19
A. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN DE BESTANDDELEN	20
1. Kwalitatieve samenstelling	20
2. Algemeen gebruikelijke termen	20
3. Kwantitatieve samenstelling	20
4. Farmaceutisch onderzoek	21
B. BESCHRIJVING VAN DE FABRICAGEWIJZE	21
C. CONTROLE VAN DE GRONDSTOFFEN	22
1. Algemene voorschriften	22
1.1. Werkzame stoffen	22
1.1.1. In farmacopees opgenomen werkzame stoffen	23
1.1.2. Niet in farmacopees opgenomen werkzame stoffen	24
1.1.3. Fysisch-chemische eigenschappen die de biologische beschikbaarheid kunnen beïnvloeden	24
1.2. Excipiënten	24
1.3. Sluitsystemen van de recipiënt	25
1.3.1. <i>Werkzame stof</i>	25
1.3.2. <i>Eindproduct</i>	25
1.4. Stoffen van biologische herkomst	25
D. CONTROLES OP DE TUSSENPRODUCTEN TIJDENS DE FABRICAGE	26

E.	CONTROLES OP HET EINDPRODUCT	26
1.	Algemene eigenschappen van het eindproduct	27
2.	Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de werkzame stof(fen)	27
3.	Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van excipiënten	28
4.	Veiligheidstests	28
F.	HOUDBAARHEIDSPROEVEN	28
1.	Werkzame stof(fen)	28
2.	Eindproduct	28
G.	OVERIGE INFORMATIE	29
DEEL 3:	VEILIGHEIDS- EN RESIDUONDERZOEK	29
A.	Veiligheidsonderzoek	29
	HOOFDSTUK I: UITVOERING VAN ONDERZOEKEN	29
1.	Een exacte beschrijving van het geneesmiddel en van de werkzame stof(fen) ervan	29
2.	Farmacologie	30
2.1.	Farmacodynamica	30
2.2.	Farmacokinetica	30
3.	Toxicologie	30
3.1.	Toxiciteit bij eenmalige toediening	31
3.2.	Toxiciteit bij herhaalde toediening	31
3.3.	Tolerantie bij het doeldier	32
3.4.	Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit	32
3.4.1.	<i>Onderzoek naar de uitwerking op de voortplanting</i>	32
3.4.2.	<i>Onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit</i>	32
3.5.	Genotoxiciteit	32
3.6.	Carcinogeniteit	33
3.7.	Uitzonderingen	33
4.	Overige voorschriften	33
4.1.	Speciale studies	33
4.2.	Microbiologische eigenschappen van residuen	33
4.2.1.	<i>Mogelijke uitwerking op de menselijke darmflora</i>	33
4.2.2.	<i>Mogelijke uitwerking op micro-organismen die bij de industriële verwerking van levensmiddelen worden gebruikt</i>	33
4.3.	Waarnemingen bij de mens	33
4.4.	Ontwikkeling van resistentie	34
5.	Veiligheid van de toediener	34

	6.	Milieurisicobeoordeling	34
	6.1.	Milieurisicobeoordeling van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die niet geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan	34
	6.2.	Milieurisicobeoordeling van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan	34
		HOOFDSTUK II: OVERLEGGING VAN DE GEGEVENS EN BESCHEIDEN	34
	B.	Residuonderzoek	35
		HOOFDSTUK I: UITVOERING VAN ONDERZOEKEN	35
	1.	Inleiding	35
	2.	Metabolisme en kinetiek van residuen	36
	2.1.	Farmacokinetica (absorptie, distributie, metabolisme, uitscheiding)	36
	2.2.	Depletie van residuen	36
	3.	Analysemethode voor residuen	36
		HOOFDSTUK II: OVERLEGGING VAN DE GEGEVENS EN BESCHEIDEN	37
	1.	Beschrijving van het product	37
DEEL 4:		PREKLINISCHE EN KLINISCHE PROEVEN	38
		HOOFDSTUK I: PREKLINISCHE EISEN	38
	A.	Farmacologie	38
	A.1.	Farmacodynamica	38
	A.2.	Ontwikkeling van resistentie	38
	A.3.	Farmacokinetica	38
	B.	Tolerantie bij de doelsiersoort	39
		HOOFDSTUK II: KLINISCHE EISEN	39
	1.	Algemene beginselen	39
	2.	Uitvoering van klinische proeven	40
		HOOFDSTUK III: GEGEVENS EN BESCHEIDEN	40
	1.	Resultaten van preklinische onderzoeken	40
	2.	Resultaten van klinische onderzoeken	41
		TITEL II	
		VOORSCHRIFTEN VOOR IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK	43
DEEL 1:		SAMENVATTING VAN HET DOSSIER	43
	A.	ADMINISTRATIEVE INFORMATIE	43
	B.	SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT, ETIKETTERING EN BIJSLUITER	43
	C.	UITVOERIGE EN KRITISCHE SAMENVATTINGEN	43

DEEL 2:	CHEMISCHE, FARMACEUTISCHE, BIOLOGISCHE/ MICROBIOLOGISCHE INFORMATIE (KWALITEIT)	44
A.	KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN DE BESTANDDELEN	44
1.	Kwalitatieve samenstelling	44
2.	„Algemeen gebruikelijke termen”	44
3.	Kwantitatieve samenstelling	45
4.	Productontwikkeling	45
B.	BESCHRIJVING VAN DE FABRICAGEWIJZE	45
C.	PRODUCTIE EN CONTROLE VAN DE GRONDSTOFFEN	45
1.	In farmacopees opgenomen grondstoffen	46
2.	Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen	46
2.1.	Grondstoffen van biologische herkomst	46
2.2.	Grondstoffen van niet-biologische herkomst	47
D.	CONTROLE TIJDENS HET FABRICAGEPROCÉDÉ	47
E.	CONTROLE OP HET EINDPRODUCT	48
1.	Algemene eigenschappen van het eindproduct	48
2.	Kwalitatieve bepaling van de werkzame stof(fen)	48
3.	Titer of potentie van de charge	48
4.	Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van hulpstoffen	48
5.	Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de excipiënten	48
6.	Veiligheidsonderzoek	48
7.	Steriliteits- en zuiverheidstest	48
8.	Vochtresiduen	49
9.	Inactivering	49
F.	CONSTANTE SAMENSTELLING VAN DE VERSCHILLENDE CHARGES	49
G.	HOUDBAARHEIDSONDERZOEK	49
H.	OVERIGE INFORMATIE	49
DEEL 3:	VEILIGHEIDSONDERZOEK	49
A.	INLEIDING EN ALGEMENE VOORSCHRIFTEN	49
B.	LABORATORIUMONDERZOEK	50
1.	Veiligheid bij toediening van één dosis	50
2.	Veiligheid bij een toediening van een overdosis	50
3.	Veiligheid bij herhaalde toediening van een dosis	50
4.	Onderzoek van de voortplantingsfunctie	51
5.	Onderzoek van immunologische functies	51
6.	Speciale voorschriften betreffende levende vaccins	51
6.1.	Verspreiding van de vaccinstam	51
6.2.	Verspreiding in het gevaccineerde dier	51

6.3.	Terugkeer naar virulentie van verzwakte vaccins	51
6.4.	Biologische eigenschappen van de vaccinstam	51
6.5.	Recombinatie of genoom-herschikking van stammen	51
7.	Veiligheid van de toediener	51
8.	Onderzoek van residuen	52
9.	Interacties	52
C.	PRAKTIJKONDERZOEK	52
D.	MILIEURISICOBEOORDELING	52
E.	BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK DIE GEHEEL OF GEDEELTELIJK UIT GENETISCH GEMODIFICEERDE ORGANISMEN BESTAAN	53
DEEL 4:	WERKZAAMHEIDSTESTEN	53
	HOOFDSTUK I	53
	1. Algemene beginselen	53
	2. Uitvoering van het onderzoek	53
	HOOFDSTUK II	53
	A. Algemene voorschriften	53
	B. Laboratoriumproeven	54
	C. Praktijkonderzoek	54
DEEL 5:	GEGEVENS EN BESCHEIDEN	55
	A. INLEIDING	55
	B. LABORATORIUMONDERZOEK	55
	C. PRAKTIJKONDERZOEK	56
DEEL 6:	LITERATUUROPGAVE	57
TITEL III		
	VEREISTEN VOOR SPECIFIEKE AANVRAGEN VAN VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN . . .	57
	1. Generieke geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik	57
	2. Gelijkwaardige biologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik	57
	3. Langdurig gebruik in de diergeneeskundige praktijk	58
	4. Combinatiegeneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik	59
	5. Aanvragen voor toestemming op grond van informatie	59
	6. Documentatie voor aanvragen in uitzonderlijke omstandigheden	59
	7. Gemengde aanvragen	59
TITEL IV		
	VEREISTEN VOOR AANVRAGEN VAN VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN VAN SPECIFIEKE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK	59
	1. IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK	60
	2. HOMEOPATHISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK	60

INLEIDING EN ALGEMENE BEGINSELEN

1. De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 12 tot en met artikel 13 quinquies bij een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen worden gevoegd, worden ingediend in overeenstemming met de vereisten van deze bijlage en met inachtneming van de richtsnoeren die de Commissie heeft gepubliceerd in *The rules governing medicinal products in the European Union*, deel 6 B, Notice to applicants, Veterinary medicinal products, Presentation and content of the dossier.
2. Bij de samenstelling van het dossier voor een aanvraag van een vergunning houdt de aanvrager ook rekening met de huidige stand van kennis op het gebied van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en de wetenschappelijke richtsnoeren ten aanzien van de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die door het Europees Geneesmiddelenbureau („het Bureau”) zijn gepubliceerd, alsook met de overige farmaceutische richtsnoeren van de Gemeenschap die door de Commissie in de verschillende delen van *The rules governing medicinal products in the European Union* zijn gepubliceerd.
3. Voor andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik dan immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik gelden voor het kwalitatieve (farmaceutische) gedeelte (fysisch-chemisch, biologisch en microbiologisch onderzoek) van het dossier alle relevante monografieën, met inbegrip van algemene monografieën en de algemene hoofdstukken van de *Europese Farmacopee*. Voor immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik zijn voor de gedeelten van het dossier betreffende kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid alle relevante monografieën, met inbegrip van algemene monografieën en de algemene hoofdstukken van de *Europese Farmacopee* van toepassing.
4. Het fabricageprocedé voldoet aan de eisen van Richtlijn 91/412/EEG van de Commissie ⁽¹⁾ tot vastlegging van beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, alsook aan de beginselen en richtsnoeren voor goede manieren van produceren die de Commissie in *The rules governing medicinal products in the European Union*, deel 4, heeft gepubliceerd.
5. Alle al dan niet gunstige informatie die van belang is voor de beoordeling van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt bij de aanvraag gevoegd. Met name worden alle relevante gegevens over onvoltooide of gestaakte onderzoeken of proeven met betrekking tot het geneesmiddel overgelegd.
6. Er wordt farmacologisch, toxicologisch, residu- en veiligheidsonderzoek verricht volgens de beginselen van goede laboratoriumpraktijken („GLP”) die zijn vastgesteld in de Richtlijnen 2004/10/EG van het Europees Parlement en de Raad ⁽²⁾ en 2004/9/EG van het Europees Parlement en de Raad ⁽³⁾.
7. De lidstaten zien erop toe dat alle dierproeven worden uitgevoerd overeenkomstig Richtlijn 86/609/EEG van de Raad ⁽⁴⁾.
8. Met het oog op het toezicht op de verhouding tussen risico's en voordelen worden alle nieuwe, niet in de oorspronkelijke aanvraag opgenomen gegevens en alle gegevens over de geneesmiddelenbewaking aan de bevoegde autoriteit verstrekt. Nadat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, worden eventuele veranderingen van de gegevens in het dossier aan de bevoegde autoriteiten overgelegd in overeenstemming met de Verordeningen (EG) nr. 1084/2003 ⁽⁵⁾ of (EG) nr. 1085/2003 ⁽⁶⁾ van de Commissie, voor zover het geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik betreft waarvoor op grond van artikel 1 van die verordeningen vergunning is verleend.
9. De beoordeling van het milieurisico in verband met de vrijgeving van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die geheel of gedeeltelijk bestaan uit gemodificeerde organismen („ggo's”) in de zin van artikel 2 van Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad ⁽⁷⁾ wordt in het dossier opgenomen. De informatie wordt overeenkomstig Richtlijn 2001/18/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 ⁽⁸⁾ ingediend, waarbij rekening wordt gehouden met door de Commissie gepubliceerde richtsnoeren.

⁽¹⁾ PB L 228 van 17.8.1991, blz. 70.

⁽²⁾ PB L 50 van 20.2.2004, blz. 44.

⁽³⁾ PB L 50 van 20.2.2004, blz. 28.

⁽⁴⁾ PB L 358 van 18.12.1986, blz. 1.

⁽⁵⁾ PB L 159 van 27.6.2003, blz. 1.

⁽⁶⁾ PB L 159 van 27.6.2003, blz. 24.

⁽⁷⁾ PB L 106 van 17.4.2001, blz. 1.

⁽⁸⁾ PB L 136 van 30.4.2004, blz. 1.

10. Bij aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die bestemd zijn voor bepaalde diersoorten en bij indicaties waarvoor weinig marktmogelijkheden bestaan, kan een flexibeler benadering worden gehanteerd. In dergelijke gevallen worden relevante wetenschappelijke richtsnoeren en/of wetenschappelijk advies in aanmerking genomen.

Deze bijlage is verdeeld in vier titels:

Titel I bevat een beschrijving van de gestandaardiseerde vereisten voor aanvragen van vergunningen voor het in de handel brengen van andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik dan immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

Titel II bevat een beschrijving van de gestandaardiseerde vereisten voor aanvragen voor immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

Titel III bevat een beschrijving van specifieke soorten dossiers en de daarbij behorende vereisten voor vergunningen voor het in de handel brengen.

Titel IV bevat een beschrijving van dossiervereisten voor bijzondere soorten geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

TITEL I

VOORSCHRIFTEN VOOR ANDERE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK DAN IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

De volgende voorschriften gelden voor andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik dan immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, behalve indien anders bepaald in titel III.

DEEL 1: *SAMENVATTING VAN HET DOSSIER*

A. ADMINISTRATIEVE INFORMATIE

Van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik waarvoor de aanvraag wordt ingediend, wordt de naam en wordt (worden) de naam/namen van de werkzame stof(fen) vermeld, alsmede de dosering en de farmaceutische vorm ervan, de wijze van toediening en de wijze van gebruik (zie artikel 12, lid 3, onder f), van de richtlijn) en wordt een beschrijving gegeven van de uiteindelijke aanbiedingsvorm van het geneesmiddel, met inbegrip van de verpakking, etikettering en bijsluiters (zie artikel 12, lid 3, onder l), van de richtlijn).

Verder worden de naam en het adres van de aanvrager vermeld, alsook de naam en het adres van de fabrikanten en van de locaties die betrokken zijn bij de verschillende fabricagestadia, proeven en het vrijgeven (met inbegrip van de fabrikant van het eindproduct en de fabrikant(en) van de werkzame stof(fen)), alsook, indien van toepassing, de naam en het adres van de importeur.

De aanvrager vermeldt het aantal en de titels van de delen van de documentatie die ter ondersteuning van de aanvraag worden ingediend en geeft aan welke monsters eventueel tevens worden verstrekt.

Bij de gegevens van administratieve aard wordt door de aanvrager een document gevoegd, waaruit blijkt dat de fabrikant vergunning heeft verkregen voor het vervaardigen van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in kwestie overeenkomstig artikel 44, alsmede een lijst van landen waar een vergunning is verleend, kopieën van alle door de lidstaten goedgekeurde samenvattingen van de kenmerken van het product overeenkomstig artikel 14 en een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend of geweigerd.

B. SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT, ETIKETTERING EN BIJSLUITER

De aanvrager legt overeenkomstig artikel 14 een samenvatting van de kenmerken van het product over.

Overeenkomstig titel V van deze richtlijn wordt een tekst voorgesteld voor de etikettering van de primaire en de buitenverpakking, alsook een bijsluiters indien dit overeenkomstig artikel 61 vereist is. Voorts verstrekt de aanvrager een of meer monsters of imitaties van de uiteindelijke aanbiedingsvorm(en) van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in ten minste een van de officiële talen van de Europese Unie; indien de bevoegde autoriteit hiervoor vooraf toestemming heeft gegeven, mag de imitatie in zwart-wit en langs elektronische weg worden aangeboden.

C. UITVOERIGE EN KRITISCHE SAMENVATTINGEN

Krachtens artikel 12, lid 3, worden er uitvoerige, kritische samenvattingen verstrekt over de resultaten van het farmaceutisch (fysisch-chemisch, biologisch of microbiologisch) onderzoek, het veiligheids- en residuonderzoek, de preklinische en klinische proeven en de evaluatie van de risico's die het geneesmiddel voor het milieu inhoudt.

Elke uitvoerige, kritische samenvatting wordt opgesteld in het licht van de stand van de wetenschap op het tijdstip van de indiening van de aanvraag. De samenvatting bevat een evaluatie van de verschillende proeven en onderzoeken die het dossier van de vergunning voor het in de handel brengen vormen, waarbij wordt ingegaan op alle aspecten die voor de beoordeling van de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik van belang zijn. Ook bevat de samenvatting gedetailleerde resultaten van de overgelegde proeven en onderzoeken en een nauwkeurige literatuuropgave.

Alle belangrijke gegevens worden in een bijlage beknopt, indien mogelijk in tabellen of grafieken, samengevat. De uitvoerige, kritische samenvattingen en de bijlagen bevatten exacte verwijzingen naar de informatie in de hoofddocumentatie.

De uitvoerige, kritische samenvattingen worden ondertekend en gedateerd en gaan vergezeld van informatie omtrent de opleiding, scholing en beroepservaring van de auteur. Vermeld wordt of er beroepshalve een relatie bestaat tussen de auteur en de aanvrager.

Wanneer de werkzame stof is opgenomen in een geneesmiddel voor menselijk gebruik dat is toegelaten overeenkomstig bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad ⁽¹⁾, kan de algemene samenvatting betreffende de kwaliteit van module 2, punt 2.3, van die bijlage de samenvatting betreffende de documentatie inzake de werkzame stof respectievelijk het geneesmiddel vervangen, als dat relevant is.

Wanneer de bevoegde autoriteit publiekelijk bekend heeft gemaakt dat de chemische, farmaceutische en biologische/microbiologische informatie betreffende het eindproduct slechts in de vorm van het gemeenschappelijk technisch document (Common Technical Document („CTD”)) in het dossier mag worden opgenomen, mag de uitvoerige, kritische samenvatting inzake de resultaten van farmaceutische tests in de vorm van de algemene samenvatting betreffende de kwaliteit worden aangeboden.

Bij een aanvraag voor een bepaalde diersoort of voor indicaties waarvoor weinig marktmogelijkheden bestaan, kan het formaat van de algemene samenvatting betreffende de kwaliteit zonder voorafgaande toestemming van de bevoegde autoriteiten worden gebruikt.

DEEL 2: FARMACEUTISCHE (FYSISCH-CHEMISCHE, BIOLOGISCHE OF MICROBIOLOGISCHE) INFORMATIE (KWALITEIT)

Basisbeginselen en eisen

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder j), eerste streepje, bij de aanvraag om een vergunning worden gevoegd, voldoen aan de voorschriften hieronder.

De farmaceutische (fysisch-chemische, biologische en microbiologische) gegevens omvatten voor de werkzame stof(fen) en voor het eindproduct onder meer informatie over het fabricageproces, de kenmerken en eigenschappen, de procedures en eisen betreffende de kwaliteitscontrole, de houdbaarheid, een beschrijving van de samenstelling en de ontwikkeling en de aanbestedingsvorm van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik.

Alle monografieën, met inbegrip van algemene monografieën en de algemene hoofdstukken van de *Europese Farmacopee*, of, bij het ontbreken hiervan, van een lidstaat, zijn van toepassing.

Alle onderzoeksprocedures voldoen aan de criteria voor de analyse en de controle van de kwaliteit van de grondstoffen en het eindproduct, met inachtneming van bestaande richtsnoeren en vereisten. De resultaten van het validatieonderzoek worden vermeld.

Alle onderzoeksprocedures worden dusdanig uitvoerig beschreven dat zij bij op verzoek van de bevoegde autoriteit verrichte controles reproduceerbaar zijn; bijzondere apparatuur die daarbij mogelijkerwijs wordt gebruikt, wordt nauwkeurig beschreven, indien mogelijk met toevoeging van een schema. De formules van de in het laboratorium gebruikte reagentia worden zo nodig aangevuld met een beschrijving van de bereidingswijze. Voor onderzoeksprocedures die zijn opgenomen in de *Europese Farmacopee* of de farmacopee van een lidstaat, kan deze beschrijving worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

In voorkomend geval wordt chemisch en biologisch referentiemateriaal van de *Europese Farmacopee* gebruikt. Wanneer andere referentiepreparaten en -standaarden worden gebruikt, worden deze gedetailleerd aangeduid en beschreven.

⁽¹⁾ PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67.

Wanneer de werkzame stof is opgenomen in een geneesmiddel voor menselijk gebruik dat is toegelaten overeenkomstig de voorschriften van bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG, kan de in module 3 van die richtlijn bedoelde chemische, farmaceutische en biologische/microbiologische informatie de documentatie over de werkzame stof respectievelijk het eindproduct vervangen, als dat van toepassing is.

De chemische, farmaceutische en biologische/microbiologische informatie betreffende de werkzame stof of het eindproduct mag slechts in CTD-formaat in het dossier worden opgenomen indien de bevoegde autoriteit heeft bekendgemaakt dat dit is toegestaan.

Bij een aanvraag voor een diersoort of voor indicaties waarvoor weinig marktmogelijkheden bestaan, kan het CTD-formaat zonder voorafgaande toestemming van de bevoegde autoriteiten worden gebruikt.

A. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN DE BESTANDDELEN

1. Kwalitatieve samenstelling

Onder „kwalitatieve samenstelling” van alle bestanddelen van het geneesmiddel wordt verstaan de benaming of de beschrijving van:

- de werkzame stof(fen);
- de bestanddelen van de excipiënten, ongeacht de aard ervan en de gebruikte hoeveelheid, met inbegrip van kleurstoffen, conserveermiddelen, hulpstoffen, stabilisatoren, verdikkingsmiddelen, emulgatoren, smaakverbeterende en aromatische stoffen;
- de bestanddelen die aan de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik zijn farmaceutische vorm geven en die met het middel worden ingenomen of anderszins aan dieren worden toegediend, zoals capsules en gelatinecapsules.

Deze gegevens worden aangevuld met alle relevante gegevens over de primaire verpakking en, indien van toepassing, de secundaire verpakking en eventueel over de wijze van sluiten, alsmede bijzonderheden omtrent instrumenten waarmee het geneesmiddel zal worden gebruikt of toegediend en die met het geneesmiddel zullen worden geleverd.

2. Algemeen gebruikelijke termen

Onder algemeen gebruikelijke termen ter aanduiding van de bestanddelen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden, niettegenstaande de overige bepalingen in artikel 12, lid 3, onder c), verstaan:

- voor bestanddelen die voorkomen in de *Europese Farmacopee* of, indien dit niet het geval is, in de nationale farmacopee van een van de lidstaten: de hoofdbenaming in de titel van de desbetreffende monografie, waarbij wordt verwezen naar de betrokken farmacopee,
- voor de overige bestanddelen: de door de Wereldgezondheidsorganisatie („WHO”) aanbevolen algemene internationale benaming („INN”), die gecombineerd kan worden met een andere algemene benaming of, indien deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; bestanddelen zonder algemene internationale of exacte wetenschappelijke benaming worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van bereiding, zo nodig aangevuld met alle andere relevante bijzonderheden,
- voor kleurstoffen: het „E-nummer”, zoals dat aan deze stoffen is toegekend in Richtlijn 78/25/EEG⁽¹⁾ van de Raad.

3. Kwantitatieve samenstelling

3.1. Ter aanduiding van de „kwantitatieve samenstelling” van alle werkzame stoffen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik wordt, al naargelang van de farmaceutische vorm, voor elke werkzame stof de massa of het aantal eenheden van biologische activiteit aangegeven, hetzij per eenheid van dosering hetzij per massa- of volume-eenheid.

⁽¹⁾ PB L 11 van 14.1.1978, blz. 18.

Eenheden van biologische activiteit worden gebruikt voor stoffen die niet chemisch kunnen worden gedefinieerd. Wanneer de Wereldgezondheidsorganisatie een internationale eenheid van biologische activiteit heeft gedefinieerd, wordt deze gebruikt. Wanneer geen internationale eenheid is gedefinieerd, worden de eenheden van biologische activiteit zodanig uitgedrukt dat ondubbelzinnige informatie wordt verstrekt over de activiteit van de stoffen door eventueel de eenheden van de *Europese Farmacopee* te gebruiken.

De biologische activiteit wordt zoveel mogelijk per massa- of volume-eenheid vermeld. Deze gegevens worden aangevuld:

- bij preparaten voor eenmalige toediening: met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elke werkzame stof per recipiënt, rekening houdend met het volume van het product dat, eventueel na reconstitutie e.d., kan worden gebruikt,
- bij geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die in druppelvorm worden toegediend: met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elke werkzame stof per druppel of corresponderend met het aantal druppels per milliliter of per gram van de bereiding,
- bij siropen, emulsies, granula en andere farmaceutische vormen van geneesmiddelen die volgens een bepaalde maat worden toegediend: met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elke werkzame stof per maat-eenheid.

3.2. Werkzame stoffen in de vorm van verbindingen of van derivaten worden kwantitatief aangegeven met hun totale massa en, indien zulks noodzakelijk of belangrijk is, met de massa van het werkzame molecuulgedeelte of van de werkzame molecuulgedeelten.

3.3. Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die een werkzame stof bevatten waarvoor in een lidstaat voor het eerst een aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend, wordt de kwantitatieve opgave van een werkzame stof die een zout of hydraat is, systematisch uitgedrukt in termen van de massa van het werkzame deel of de werkzame delen in het molecuul. Voor alle geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvoor later in de lidstaten een vergunning wordt verleend, wordt de kwantitatieve samenstelling voor dezelfde werkzame stof op dezelfde wijze aangegeven.

4. Farmaceutisch onderzoek

Op de keuze van samenstelling, bestanddelen, de primaire verpakking, eventuele verdere verpakking, indien van toepassing de buitenverpakking, de beoogde functie van de excipiënten van het eindproduct en de fabricagewijze van het eindproduct wordt een toelichting verstrekt. Deze toelichting is gebaseerd op wetenschappelijke gegevens uit farmaceutisch onderzoek. Een overdosering wordt vermeld en gemotiveerd. Bewezen moet zijn dat de microbiologische eigenschappen (de microbiologische zuiverheid en de antimicrobiële werking) en de gebruiksaanwijzing geschikt zijn voor het beoogde gebruik van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, zoals aangegeven in het aanvraagdossier van een vergunning voor het in de handel brengen.

B. BESCHRIJVING VAN DE FABRICAGEWIJZE

Van elke fabrikant worden de naam, het adres en de verantwoordelijkheid vermeld, en tevens worden alle voorgestelde productielocaties en -faciliteiten vermeld die bij de fabricage en de controles zijn betrokken.

In de krachtens artikel 12, lid 3, onder d), bij de aanvraag om een vergunning gevoegde beschrijving van de fabricagewijze wordt een adequaat inzicht gegeven in de aard van de verrichte handelingen.

Hiertoe bevat de beschrijving ten minste:

- de verschillende fabricagestadia, zodat kan worden nagegaan of de voor de farmaceutische vorm gebruikte methoden niet kunnen leiden tot verandering van de bestanddelen,
- in geval van continuproduktie, alle inlichtingen over de waarborgen betreffende de homogeniteit van het eindproduct,

- het daadwerkelijk gebruikte fabricagevoorschrift, met kwantitatieve opgaven van alle gebruikte stoffen, waarbij de hoeveelheden excipiënten evenwel bij benadering kunnen worden opgegeven, voor zover de farmaceutische vorm dit nodig maakt; stoffen die gedurende de fabricage verdwijnen, worden vermeld; overdosering wordt vermeld en gemotiveerd,
- de opgave van de fabricagestadia waarin monsternemingen plaatsvinden met het oog op procesbewaking en grenswaarden, wanneer dit blijkt uit andere gegevens uit het dossier noodzakelijk is voor kwaliteitscontrole van het eindproduct,
- experimentele studies die de juistheid van het fabricageproces aantonen en, indien nodig, een procesvalidatieschema voor charges op productieschaal,
- voor steriele geneesmiddelen worden, indien er sprake is van niet in een farmacopee opgenomen normale sterilisatiecondities, bijzonderheden vermeld ten aanzien van de gebruikte sterilisatieprocedures en/of aseptische procedures.

C. CONTROLE VAN DE GRONDSTOFFEN

1. Algemene voorschriften

In de zin van dit hoofdstuk wordt onder „grondstoffen” verstaan: alle bestanddelen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en, indien nodig, van de recipiënt, met inbegrip van de afsluiting daarvan, zoals vermeld in rubriek A, punt 1.

Het dossier bevat de specificaties en informatie over de tests die ten behoeve van de kwaliteitscontrole op alle charges van grondstoffen worden uitgevoerd.

De op elke charge grondstoffen uit te voeren routinetests worden vermeld in de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen. Als van andere tests dan de in de farmacopee vermelde gebruik wordt gemaakt, wordt dit gerechtvaardigd door aan te tonen dat de grondstoffen voldoen aan de kwaliteitseisen van die farmacopee.

Wanneer het European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare een goedkeuringscertificaat voor een grondstof, werkzame stof of excipiëns heeft afgegeven, vormt dit certificaat de verwijzing naar de desbetreffende monografie van de *Europese Farmacopee*.

Wanneer er naar een goedkeuringscertificaat wordt verwezen, geeft de fabrikant de aanvrager schriftelijk een verzekering dat het fabricageprocedé niet is gewijzigd sinds het verlenen van het goedkeuringscertificaat door het European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare.

Er worden voor de grondstoffen analysecertificaten overgelegd om aan te tonen dat aan de vastgestelde specificatie wordt voldaan.

1.1. Werkzame stoffen

Van elke fabrikant worden de naam, het adres en de verantwoordelijkheid vermeld, en tevens worden alle voorgestelde productielocaties en -faciliteiten vermeld die bij de fabricage en de controles zijn betrokken.

Voor een duidelijk omschreven werkzame stof kan de fabrikant van de werkzame stof of de aanvrager ervoor zorgen dat de fabrikant van de werkzame stof de bevoegde autoriteiten de volgende informatie rechtstreeks in een afzonderlijk document als basisdossier werkzame stof toezendt:

- a) een gedetailleerde beschrijving van het fabricageprocedé;
- b) een beschrijving van de kwaliteitscontrole tijdens de fabricage;
- c) een beschrijving van de procesvalidatie.

In dit geval verstrekt de fabrikant de aanvrager echter alle gegevens die voor laatstgenoemde nodig kunnen zijn om de verantwoordelijkheid voor het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik op zich te nemen. De fabrikant bevestigt de aanvrager schriftelijk dat hij ervoor zal zorgen dat de verschillende charges een constante samenstelling hebben en dat hij het fabricageprocedé of de specificaties niet zal wijzigen zonder de aanvrager hiervan op de hoogte te stellen. Er worden bescheiden en gegevens ter ondersteuning van de aanvraag voor een dergelijke verandering aan de bevoegde autoriteiten verstrekt, alsook aan de aanvrager, voor zover deze bescheiden en gegevens betrekking hebben op zijn gedeelte van het basisdossier werkzame stoffen.

Bovendien wordt informatie over de fabricagewijze, de kwaliteitscontrole, verontreinigingen en bewijsstukken betreffende de molecuulstructuur verstrekt indien het goedkeuringscertificaat voor de werkzame stof niet beschikbaar is.

1. De informatie over het fabricageprocedé van de werkzame stof omvat een beschrijving van het fabricageprocedé dat de verbintenis van de aanvrager voor de vervaardiging van de werkzame stof vormt. Alle voor de vervaardiging van de werkzame stof(fen) benodigde materialen worden vermeld, met opgave van de fase waarin elk materiaal wordt gebruikt. Er wordt informatie gegeven over de kwaliteit en de controle van die materialen. Ook wordt informatie gegeven waaruit blijkt dat de materialen voldoen aan normen die passen bij het beoogde gebruik ervan.
2. De informatie betreffende de kwaliteitscontrole omvat bij elke cruciale stap uitgevoerde proeven (met inbegrip van acceptatiecriteria), gegevens over de kwaliteit en de controle van tussenproducten en over procesvalidatie en/of beoordelingsonderzoeken. Ook kunnen validatiegegevens voor de bij de werkzame stof toegepaste analysemethoden ertoe behoren.
3. Bij de informatie over verontreinigingen worden de te verwachten verontreinigingen en de gehalten aan en de aard van verontreinigingen aangegeven. Eveneens wordt zo nodig informatie over de veiligheid van deze verontreinigingen gegeven.
4. Voor biotechnologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden als bewijs van de molecuulstructuur ook de schematische aminozuursequentie en de relatieve molecuulmassa vermeld.

1.1.1. In farmacopees opgenomen werkzame stoffen

De algemene en de specifieke monografieën van de *Europese Farmacopee* zijn bindend voor alle daarin voorkomende werkzame stoffen.

Voor toepassing van het bepaalde in artikel 12, lid 3, onder i), is het voldoende dat de bestanddelen in overeenstemming zijn met de voorschriften van de *Europese Farmacopee* of van de farmacopee van een van de lidstaten. In dit geval kan de beschrijving van de analysemethoden en -procedures in elke relevante rubriek worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

Wanneer de specificatie in een monografie van de *Europese Farmacopee* of in de nationale farmacopee van een lidstaat onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van het product te waarborgen, kunnen de bevoegde autoriteiten van de aanvrager adequater specificaties verlangen, waaronder met door middel van gevalideerde testprocedures bepaalde grenswaarden voor specifieke verontreinigingen.

De bevoegde autoriteiten stellen de voor de betrokken farmacopee verantwoordelijke autoriteiten hiervan op de hoogte. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekt de autoriteiten van die farmacopee de bijzonderheden van de gesignaleerde ontoereikendheid alsmede de aangebrachte aanvullende specificaties.

Wanneer er geen monografie van de *Europese Farmacopee* voor een werkzame stof bestaat en deze stof in de farmacopee van een lidstaat wordt beschreven, kan deze worden gebruikt.

Wanneer een werkzame stof noch in de *Europese Farmacopee* noch in de farmacopee van een lidstaat wordt beschreven, kan het aanvaardbaar zijn dat de monografie van een farmacopee van een derde land wordt gevolgd indien de deugdelijkheid ervan is aangetoond; in dat geval legt de aanvrager een kopie van de monografie over, zo nodig vergezeld van een vertaling. Voor werkzame stoffen wordt de mogelijkheid van adequate controle van de kwaliteit ervan via de monografie aan de hand van gegevens aangetoond.

1.1.2. Niet in farmacopees opgenomen werkzame stoffen

Bestanddelen die in geen enkele farmacopee voorkomen, worden beschreven in een monografie met de volgende rubrieken:

- a) de benaming van het bestanddeel, overeenkomstig rubriek A, punt 2, wordt aangevuld met de handelsnaam of de wetenschappelijke synoniemen;
- b) de definitie van de stof, op dezelfde wijze opgesteld als in de *Europese Farmacopee*, gaat vergezeld van alle nodige bewijsstukken, met name betreffende de molecuulstructuur. Bij stoffen die slechts door hun fabricagewijze kunnen worden gedefinieerd, wordt deze zo nauwkeurig beschreven dat een in samenstelling en werking constante stof kan worden gekarakteriseerd;
- c) de identificatietests kunnen worden beschreven als volledige technieken, zoals deze werden gebezigd voor de vervaardiging van de werkzame stof, of als testen die routinematig worden verricht;
- d) de zuiverheidstests worden beschreven in relatie tot alle afzonderlijke te verwachten verontreinigingen, met name verontreinigingen die een schadelijke werking kunnen hebben, en, zo nodig, verontreinigingen die, gezien de samenstelling van het geneesmiddel waarop de aanvraag betrekking heeft, de stabiliteit van het geneesmiddel of de resultaten van het analytisch onderzoek ongunstig kunnen beïnvloeden;
- e) tests en grenswaarden om de parameters te bewaken die van belang zijn voor het eindproduct, zoals deeltjesgrootte en steriliteit, worden beschreven en, indien van toepassing, gevalideerd;
- f) bij samengestelde stoffen van plantaardige of dierlijke oorsprong wordt onderscheid gemaakt tussen het geval waarin een eenvoudige farmacologische werking een chemische, fysische of biologische controle van de voornaamste bestanddelen nodig maakt, en het geval van stoffen die een of meer groepen van bestanddelen met soortgelijke werking bevatten die als één geheel mogen worden bepaald.

Aan de hand van deze gegevens wordt aangetoond dat de voorgestelde reeks onderzoeksprocedures voldoende is om de kwaliteit van de werkzame stof vanaf de omschreven bron te bewaken.

1.1.3. Fysisch-chemische eigenschappen die de biologische beschikbaarheid kunnen beïnvloeden

Onderstaande gegevens met betrekking tot al dan niet in een farmacopee opgenomen werkzame stoffen worden als onderdeel van de algemene beschrijving van de werkzame stoffen vermeld, indien de biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik daarvan afhankelijk is:

- kristalvormen en oplosbaarheidscoëfficiënten,
- deeltjesgrootte, eventueel na verpulvering,
- hydratatietoestand,
- verdelingscoëfficiënt voor olie/water,
- de pK/pH-waarden.

De eerste drie streepjes zijn niet van toepassing op stoffen die uitsluitend in opgeloste vorm worden gebruikt.

1.2. Excipiënten

De algemene en de specifieke monografieën van de *Europese Farmacopee* zijn bindend voor alle daarin voorkomende stoffen.

De excipiënten voldoen aan de vereisten van de desbetreffende monografie van de *Europese Farmacopee*. Wanneer een dergelijke monografie niet bestaat, mag worden verwezen naar de farmacopee van een lidstaat. Mocht een dergelijke monografie niet bestaan, dan kan worden verwezen naar de farmacopee van een derde land. In dit geval wordt de deugdelijkheid van deze monografie aangetoond. Zo nodig worden de voorschriften van de monografie door extra tests aangevuld om parameters, als deeltjesgrootte, steriliteit en oplosmiddelresten te bewaken. Als er geen monografie van een farmacopee bestaat, wordt een specificatie voorgesteld en gemotiveerd. Hierbij worden de specificaties van rubriek 1.1.2 (onder a) tot en met e)) gevolgd. De voorgestelde methoden en de ondersteunende validatiegegevens ervan worden overgelegd.

Kleurstoffen die bestemd zijn om aan geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te worden toegevoegd voldoen aan de voorschriften van Richtlijn 78/25/EEG, met uitzondering van voor lokale toepassing bestemde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, zoals vlooienslangen en vliegenoormerken, wanneer het gebruik van andere kleurstoffen gerechtvaardigd is.

De kleurstoffen voldoen aan de zuiverheidseisen van Richtlijn 95/45/EG van de Commissie (1).

Van nieuwe excipiënten, d.w.z. excipiënten die voor de eerste keer in een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik of via een nieuwe wijze van toediening worden gebruikt, worden alle bijzonderheden betreffende de fabricage, de typering en de controles overgelegd, waarbij wordt verwezen naar niet-klinische en klinische ondersteunende gegevens over de veiligheid.

1.3. Sluitsystemen van de recipiënt

1.3.1. Werkzame stof

Er wordt informatie verstrekt over het sluitsysteem van de recipiënt van de werkzame stof. De benodigde hoeveelheid informatie wordt bepaald door de fysische toestand (vloeibaar, vast) van de werkzame stof.

1.3.2. Eindproduct

Er wordt informatie verstrekt over het sluitsysteem van de recipiënt van het eindproduct. De benodigde hoeveelheid informatie wordt bepaald door de wijze van toediening van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en de fysische toestand (vloeibaar, vast) van de doseringsvormen.

De verpakkingsmaterialen voldoen aan de voorschriften van de desbetreffende monografie van de *Europese Farmacopee*. Wanneer een dergelijke monografie niet bestaat, mag worden verwezen naar de farmacopee van een lidstaat. Mocht een dergelijke monografie niet bestaan, dan kan worden verwezen naar de farmacopee van een derde land. In dit geval wordt de deugdelijkheid van deze monografie aangetoond.

Als er geen monografie van een farmacopee bestaat, wordt een specificatie voor het verpakkingsmateriaal voorgesteld en gemotiveerd.

De wetenschappelijke gegevens betreffende de keuze en geschiktheid van het verpakkingsmateriaal worden overgelegd.

Voor nieuwe verpakkingsmaterialen die in aanraking komen met het product, wordt informatie over de samenstelling, de fabricage en de veiligheid ervan overgelegd.

Er worden specificaties en, zo nodig, prestatiegegevens verstrekt voor elk bij het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik geleverde doserings- en toedieningshulpmiddel.

1.4. Stoffen van biologische herkomst

Wanneer uitgangsstoffen zoals micro-organismen, weefsels van plantaardige of dierlijke oorsprong, cellen of vloeistoffen (met inbegrip van bloed) van menselijke of dierlijke oorsprong of biotechnologische celpreparaten bij de fabricage van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden gebruikt, worden de herkomst en bewerking van de grondstoffen beschreven en gedocumenteerd.

Bij de beschrijving van de grondstoffen wordt het fabricageprocedé vermeld, alsmede procedures voor zuivering/inactivering met de validatie daarvan en alle procedures voor procesbewaking die zijn bedoeld om de kwaliteit, de veiligheid en de constante samenstelling van de verschillende charges van het eindproduct te garanderen.

Wanneer celbanken zijn gebruikt, wordt aangetoond dat de celkarakteristieken van de bij de productie en ook daarna gebruikte celpassage onveranderd zijn gebleven.

Seed-materiaal, celbanken, serumpools en, indien mogelijk, de uitgangsstoffen waaruit deze zijn verkregen, dienen te worden onderzocht op extern materiaal.

(1) PB L 226 van 22.9.1995, blz. 1.

Wanneer grondstoffen van menselijke of dierlijke oorsprong wordt gebruikt, worden maatregelen beschreven om de afwezigheid van mogelijk pathogeen materiaal te garanderen.

Indien de aanwezigheid van mogelijk pathogeen extern materiaal onvermijdelijk is, wordt het materiaal alleen gebruikt wanneer verwijdering en/of inactivering ervan bij de verdere bewerking ervan gewaarborgd is, en dit wordt aangetoond.

Er wordt documentatie verstrekt aan de hand waarvan wordt aangetoond dat het seed-materiaal, de seeds voor cellen, serumcharges en ander materiaal dat afkomstig is van diersoorten die TSE kunnen overdragen in overeenstemming zijn met de Richtsnoeren om het risico van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken ⁽¹⁾ en met de corresponderende monografie van de *Europese Farmacopee*. Door het European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare afgegeven goedkeuringscertificaten waarin wordt verwezen naar de desbetreffende monografie van de *Europese Farmacopee* kunnen worden gebruikt om aan te tonen dat de voorschriften worden nageleefd.

D. CONTROLES OP DE TUSSENPRODUCTEN TIJDENS DE FABRICAGE

Het dossier bevat gegevens over de controles van tussenproducten die tijdens het fabricageprocedé kunnen worden verricht om de bestendigheid van de technologische eigenschappen en het regelmatige verloop van de fabricage te waarborgen.

Deze tests zijn noodzakelijk om de controle op de overeenstemming van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik met de formule mogelijk te maken, wanneer de aanvrager, bij wijze van uitzondering, voor het eindproduct een analysemethode indient die niet de kwantitatieve analyse van alle werkzame stoffen (of van alle bestanddelen van het excipiëns waarvoor dezelfde eisen gelden als voor de werkzame stoffen) omvat.

Hetzelfde geldt wanneer procesbewaking bepalend is voor de kwaliteitscontrole van het eindproduct, met name wanneer het geneesmiddel in belangrijke mate wordt bepaald door de wijze van vervaardiging.

Wanneer een tussenproduct mag worden opgeslagen voor verdere verwerking of primaire assemblage, wordt de houdbaarheidstermijn voor het tussenproduct vastgesteld aan de hand van de gegevens van houdbaarheidsstudies.

E. CONTROLES OP HET EINDPRODUCT

Voor de controle van het eindproduct omvat een charge van een eindproduct alle eenheden in een bepaalde farmaceutische vorm, die zijn vervaardigd van dezelfde oorspronkelijke hoeveelheid materiaal en zijn onderworpen aan dezelfde reeks fabricage- en/of sterilisatiebewerkingen, of, in het geval van een continuproductieproces, alle eenheden die in een bepaald tijdsbestek zijn vervaardigd.

In de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen wordt vermeld welke onderzoeken routinematig bij elke charge van het eindproduct worden uitgevoerd. Voor onderzoeken die niet bij elke charge worden uitgevoerd, wordt de frequentie aangegeven. Tijdslimieten voor vrijgeving worden vermeld.

Het dossier bevat gegevens over de controles op het eindproduct bij vrijgeving. Zij worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

De bepalingen van de relevante monografieën en de algemene hoofdstukken van de *Europese Farmacopee* of, bij het ontbreken hiervan, van de farmacopee van een lidstaat zijn van toepassing op alle daarin gedefinieerde geneesmiddelen.

Wanneer andere onderzoeksprocedures en grenswaarden worden gebruikt dan zijn vermeld in de relevante monografieën en algemene hoofdstukken van de *Europese Farmacopee* of, bij het ontbreken hiervan, in de farmacopee van een lidstaat, wordt dit gerechtvaardigd door aan te tonen dat het eindproduct, als het volgens die monografieën zou worden onderzocht, zou voldoen aan de kwaliteitseisen van die farmacopee voor de betrokken farmaceutische vorm.

⁽¹⁾ PB C 24 van 28.1.2004, blz. 6.

1. Algemene eigenschappen van het eindproduct

Bepaalde controles op algemene eigenschappen zijn een verplicht onderdeel van het onderzoek naar het eindproduct. Deze controles hebben, telkens wanneer dit nodig is, betrekking op de bepaling van de gemiddelde massa en de toegelede spreiding, op mechanische, fysische of microbiologische tests, op organoleptische eigenschappen, op fysische eigenschappen zoals dichtheid, pH en brekingsindex. Voor elk van deze eigenschappen worden door de aanvrager in elk afzonderlijk geval kenmerken, normen en aanvaardbaarheids grenzen omschreven.

De testomstandigheden, de gebruikte apparatuur en de normen worden, indien nodig, nauwkeurig beschreven wanneer zij niet voorkomen in de *Europese Farmacopee* of de farmacopees van de lidstaten; dit geldt ook voor de gevallen waarin de in dergelijke farmacopees voorgeschreven methoden niet van toepassing zijn.

Bovendien worden de langs orale weg toe te dienen farmaceutische vormen in vaste vorm onderworpen aan onderzoek in vitro naar het vrijkomen en de oplosbaarheid van de werkzame stof(fen), tenzij gemotiveerd wordt waarom dit op een andere manier wordt gedaan. Dit onderzoek wordt ook uitgevoerd in geval van toediening langs een andere weg, indien de bevoegde autoriteiten van de betrokken lidstaat dit nodig achten.

2. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de werkzame stof(fen)

De kwalitatieve en kwantitatieve analyses van de werkzame stof(fen) worden uitgevoerd bij een voor de fabricagecharge representatief monster of bij een aantal afzonderlijk geanalyseerde doseringseenheden.

De maximaal toelaatbare afwijkingen van het gehalte van de werkzame stoffen in het eindproduct mogen op het tijdstip van de fabricage niet groter zijn dan $\pm 5\%$, tenzij hiervoor een acceptabele reden bestaat.

Op basis van houdbaarheidsproeven dient de fabrikant de maximaal toelaatbare tolerantiegrenzen van het gehalte aan werkzame stoffen in het eindproduct, die van kracht zijn tot aan het einde van de voorgestelde houdbaarheidsstermijn, voor te stellen en te rechtvaardigen.

In bepaalde gevallen van uitzonderlijk ingewikkelde mengsels, waarbij de gehaltebepaling van de werkzame stoffen, doordat er veel zijn of hun gehalte gering is, een gecompliceerd onderzoek vereist, dat bezwaarlijk voor elke charge uitvoerbaar is, wordt toegestaan dat een of meer werkzame stoffen niet in het eindproduct worden bepaald, onder de uitdrukkelijke voorwaarde echter dat deze gehaltebepalingen plaatsvinden in tussenproducten tijdens de vervaardiging. Deze vereenvoudigde methode mag niet worden uitgebreid tot de typering van genoemde stoffen. Deze methode wordt in dat geval aangevuld met een methode voor kwantitatieve beoordeling, die de bevoegde autoriteiten in staat stelt na te gaan of het in de handel gebrachte geneesmiddel overeenstemt met de formule.

Een biologische bepaling in vivo of in vitro is verplicht, wanneer met fysisch-chemische methoden geen afdoende informatie over de kwaliteit van het geneesmiddel kan worden verkregen. Bij een dergelijke bepaling worden zo mogelijk referentiematerialen gebruikt en statistische analyses uitgevoerd, zodat berekening van de betrouwbaarheids grenzen mogelijk is. Indien deze bepalingen niet bij het eindproduct kunnen worden gedaan, kunnen zij bij een tussenstap, zo laat mogelijk in het fabricageproces, worden uitgevoerd.

Wanneer zich afbraak voordoet tijdens de vervaardiging van het eindproduct, worden de maximaal aanvaardbare gehalten van de afzonderlijke en de totale afbraakproducten onmiddellijk na de vervaardiging aangegeven.

Wanneer uit de in rubriek B vermelde gegevens blijkt dat bij de vervaardiging van het geneesmiddel een aanzienlijke overmaat van een werkzame stof wordt gebruikt of wanneer uit de houdbaarheidsgegevens blijkt dat de kwantitatieve analyse van de werkzame stof bij opslag vermindert, is in de beschrijving van de methoden voor de controle op het eindproduct eventueel een chemisch onderzoek of zelfs een toxicologisch-farmacologisch onderzoek opgenomen naar de verandering die de werkzame stof heeft ondergaan, eventueel vergezeld van een kwalitatieve en/of kwantitatieve analyse van de afbraakproducten.

3. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van excipiënten

Een kwalitatieve bepaling en een controle van de onderste en bovenste grenswaarde zijn verplicht voor elk afzonderlijk antimicrobiologisch conserveermiddel en voor elk excipiënt dat de biologische beschikbaarheid van een werkzame stof kan beïnvloeden, tenzij de biologische beschikbaarheid door andere in aanmerking komende proeven wordt gewaarborgd. Een kwalitatieve bepaling en een controle van de bovenste grenswaarde zijn verplicht voor elke antioxidant en voor elk excipiënt die fysiologische functies ongunstig kunnen beïnvloeden, waarbij ook een controle verplicht is van de onderste grenswaarde voor antioxidanten op het tijdstip dat zij vrijkomen.

4. Veiligheidstests

Afgezien van de toxicologisch-farmacologische tests die met de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen worden overgelegd, zijn in het analytische gedeelte van het dossier de controles opgenomen die zijn verricht inzake veiligheid, zoals steriliteit en bacteriële endotoxinen, wanneer deze tests als routinetests nodig zijn ter controle van de kwaliteit van het geneesmiddel.

F. HOUDBAARHEIDSPROEVEN

1. Werkzame stof(fen)

Een heronderzoekstermijn en de opslagcondities voor de werkzame stof worden vermeld, behalve wanneer de werkzame stof wordt behandeld in een monografie van de *Europese Farmacopee* en wanneer de fabrikant van het eindproduct de werkzame stof onmiddellijk voorafgaand aan het gebruik ervan bij de vervaardiging van het eindproduct aan een volledig heronderzoek onderwerpt

Houdbaarheidsgegevens worden overgelegd om de vastgelegde heronderzoekstermijn en de opslagcondities te bevestigen. De aanvrager verstrekt informatie over het soort uitgevoerde houdbaarheidsstudies, de gebruikte protocollen, de gehanteerde analyseprocedures en de validatie daarvan, alsook de gedetailleerde resultaten. Eveneens wordt de houdbaarheidsclaim overlegd, vergezeld van een samenvatting van het protocol.

Wanneer echter een goedkeuringscertificaat voor de werkzame stof van de voorgestelde bron beschikbaar is, waarin de heronderzoekstermijn en de opslagcondities worden vermeld, zijn de houdbaarheidsgegevens voor de werkzame stof van die bron niet vereist.

2. Eindproduct

Er wordt een beschrijving gegeven van het onderzoek dat is uitgevoerd om de houdbaarheidstermijn, de aanbevolen opslagcondities en de specificaties aan het eind van de door de aanvrager voorgestelde houdbaarheidstermijn te bepalen.

De aanvrager verstrekt informatie over het soort uitgevoerde houdbaarheidsstudies, de gebruikte protocollen, de gehanteerde analyseprocedures en de validatie daarvan, alsook de gedetailleerde resultaten.

Wanneer een eindproduct wordt gereconstitueerd of verdund alvorens te worden toegediend, worden bijzonderheden over de voorgestelde houdbaarheidstermijn en de specificatie voor het gereconstitueerde/verdunde geneesmiddel verstrekt, onderbouwd met de relevante houdbaarheidsgegevens.

Voor recipiënten met meer dan een dosis worden in voorkomend geval gegevens overgelegd betreffende de houdbaarheidstermijn van het geneesmiddel nadat de recipiënt voor de eerste maal is geopend en wordt een gebruiksspecificatie vastgesteld.

Wanneer een eindproduct afbraakproducten kan opleveren, doet de aanvrager daarvan opgave en vermeldt de analysemethoden en onderzoeksprocedures.

In de conclusies worden de resultaten opgenomen van analyses op grond waarvan de voorgestelde houdbaarheidstermijn en, indien van toepassing, de houdbaarheidstermijn tijdens gebruik overeenkomstig de aanbevolen opslagcondities, de specificaties van het eindproduct aan het eind van de houdbaarheidstermijn en, indien van toepassing, de houdbaarheidstermijn tijdens gebruik overeenkomstig deze aanbevolen opslagcondities zijn bepaald.

Het maximaal aanvaardbare gehalte aan afzonderlijke en het totaal aan afbraakproducten aan het eind van de houdbaarheidstermijn wordt vermeld.

Een beschrijving van de interactie tussen het geneesmiddel en de recipiënt wordt overgelegd in alle gevallen waarin het mogelijk wordt geacht dat het risico van een dergelijke interactie bestaat, vooral wanneer het gaat om injecteerbare preparaten.

De houdbaarheidsclaim wordt vergezeld van een samenvatting van het protocol overgelegd.

G. OVERIGE INFORMATIE

Informatie betreffende de kwaliteit van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik die niet aan de orde is gekomen in de voorafgaande rubrieken, kan in het dossier worden opgenomen.

Voor voormengsels met medicinale werking (producten die bestemd zijn voor toevoeging aan diervoeders met medicinale werking) wordt informatie verstrekt over toe te voegen percentages, aanwijzingen voor de toevoeging, homogeniteit van de diervoeders, compatibele/geschikte diervoeders, stabiliteit in diervoeders en de voorgestelde houdbaarheidsstermijn in diervoeders. Ook wordt een specificatie verstrekt voor de diervoeders met medicinale werking, die in overeenstemming met de aanbevolen gebruiksaanwijzingen voor voormengsels zijn vervaardigd.

DEEL 3: VEILIGHEIDS- EN RESIDUONDERZOEK

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder j), tweede en vierde streepje, bij de aanvraag om een vergunning worden gevoegd, worden overgelegd overeenkomstig de voorschriften hieronder.

A. Veiligheidsonderzoek

HOOFDSTUK I: UITVOERING VAN ONDERZOEKEN

Uit de veiligheidsdocumentatie blijkt:

- a) de mogelijke toxiciteit van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en de eventuele gevaarlijke of ongewenste bijwerking ervan in de voor dierlijk gebruik aangegeven omstandigheden; bij de beoordelingen van deze bijwerkingen wordt rekening gehouden met de ernst van de ziekte-toestand;
- b) de mogelijke schadelijke uitwerking op de mens van residuen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik of stoffen in voedingsmiddelen die zijn verkregen uit behandelde dieren, en de problemen die deze residuen bij de industriële verwerking van levensmiddelen kunnen veroorzaken;
- c) de mogelijke risico's van blootstelling van de mens aan het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, bijvoorbeeld bij toediening aan het dier;
- d) de mogelijke risico's voor het milieu als gevolg van het gebruik van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik.

Alle resultaten zijn betrouwbaar en bezitten algemene geldigheid. Voor zover zulks zinvol is, wordt bij het uitwerken van de methoden van onderzoek en bij de evaluatie van de resultaten gebruik gemaakt van wiskundig-statistische methoden. Bovendien wordt voorlichting gegeven omtrent de mogelijke bruikbaarheid van het geneesmiddel tijdens de behandeling en omtrent de risico's die aan het gebruik ervan zijn verbonden.

In sommige gevallen kan het noodzakelijk zijn de metabolieten van de oorspronkelijke stof te onderzoeken, indien dit de residuen zijn die problemen opleveren.

Een excipiëns dat voor de eerste keer voor farmaceutische doeleinden wordt gebruikt, wordt als werkzame stof behandeld.

1. Een exacte beschrijving van het geneesmiddel en van de werkzame stof(fen) ervan

- de algemene internationale benaming (INN),
- de naam volgens de International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC),
- het nummer volgens de Chemical Abstract Service (CAS),
- therapeutische, farmacologische en chemische classificatie,

- de synoniemen en afkortingen,
- de structuurformule,
- de molecuulformule,
- het molecuulgewicht,
- de mate van verontreiniging,
- de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van verontreinigingen,
- de beschrijving van fysische eigenschappen,
- het smeltpunt,
- het kookpunt,
- de dampspanning,
- de oplosbaarheid in water en organische oplosmiddelen, uitgedrukt in g/l, met vermelding van de temperatuur,
- de dichtheid,
- de brekingsindex, het rotatiespectrum enz.,
- de formulering van het product.

2. Farmacologie

Farmacologisch onderzoek is van fundamenteel belang voor het verkrijgen van inzicht in de mechanismen via welke geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik hun therapeutische werking uitoefenen; derhalve wordt het op proefdieren en de doeldieren gerichte onderzoek in deel 4 opgenomen.

Farmacologisch onderzoek kan echter tevens bijdragen tot het verkrijgen van een beter inzicht in toxicologische verschijnselen. Wanneer bovendien een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik een farmacologische werking heeft zonder toxiciteitsverschijnselen, of bij toepassing van doses die kleiner zijn dan die waarbij toxische verschijnselen ontstaan, wordt met deze farmacologische werking bij de beoordeling van de veiligheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik rekening gehouden.

Derhalve wordt documentatie over de veiligheid steeds voorafgegaan door gedetailleerde gegevens over op laboratoriumdieren verricht onderzoek en voorts door alle relevante gegevens omtrent klinisch onderzoek van het doeldier.

2.1. Farmacodynamica

Er wordt informatie verstrekt over het werkingsmechanisme van de werkzame stof(fen), alsook informatie over primaire en secundaire farmacodynamische effecten om een bijdrage te kunnen leveren aan een beter inzicht in eventuele bijwerkingen bij de dierproeven.

2.2. Farmacokinetica

Er worden gegevens overgelegd over het onderzoek naar de veranderingen van de werkzame stof en de metabolieten ervan in de tijdens het toxicologische onderzoek gebruikte diersoort. Deze gegevens betreffen absorptie, distributie, metabolisme en excretie (ADME) van deze stoffen. De gegevens worden gecorreleerd aan de bevindingen betreffende de dosis-effectrelatie bij farmacologisch en toxicologisch onderzoek om de adequate blootstelling te kunnen bepalen. In deel 4 wordt een vergelijking van de aan de hand van het onderzoek bij de doeldiersoorten verkregen farmacokinetische gegevens (deel 4, hoofdstuk I, rubriek A.2) opgenomen om de relevantie van de resultaten van de toxicologische onderzoeken voor de doeldiersoorten te bepalen.

3. Toxicologie

De documentatie betreffende toxicologie is gebaseerd op de door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren inzake de algemene aanpak van onderzoek en richtsnoeren voor specifieke studies. Deze richtsnoeren hebben betrekking op:

- 1) basisonderzoek dat vereist is voor alle nieuwe geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik voor dieren die bestemd zijn voor de productie van levensmiddelen ter beoordeling van de veiligheid van residuen in voor menselijke consumptie bestemde levensmiddelen;
- 2) aanvullend onderzoek dat noodzakelijk kan zijn als gevolg van specifieke toxicologische overwegingen, zoals bijvoorbeeld in verband met de structuur, de klasse en het werkingsmechanisme van de werkzame stof(fen);
- 3) speciaal onderzoek dat een bijdrage zou kunnen leveren aan de interpretatie van het basis- of aanvullend onderzoek.

Het onderzoek zal worden uitgevoerd met de werkzame stof(fen) en niet met het geformuleerde product. Hieronder wordt uiteengezet wanneer er onderzoek naar het geformuleerde product noodzakelijk is.

3.1. Toxiciteit bij eenmalige toediening

Het onderzoek naar toxiciteit bij eenmalige toediening kan worden toegepast voor het doen van voorspellingen met betrekking tot:

- de mogelijke uitwerking van acute overdosering bij de doeldiersoort,
- de mogelijke uitwerking van ongewilde toediening aan de mens,
- de doses die bruikbaar kunnen zijn voor het onderzoek bij herhaalde toediening.

Het onderzoek naar toxiciteit bij eenmalige toediening dient om de acute toxische werking van de stof alsmede het tijdsverloop voor het begin en de afzwakking ervan aan te tonen.

De uit te voeren studies worden uitgekozen met het oog op het bieden van voorlichting inzake gebruiksveiligheid, d.w.z. indien wordt verwacht dat degene die het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik toedient in sterke mate wordt blootgesteld door inhalering of huidcontact, worden deze blootstellingsroutes onderzocht.

3.2. Toxiciteit bij herhaalde toediening

Het onderzoek inzake toxiciteit bij herhaalde toediening heeft ten doel mogelijke fysiologische en/of pathologische veranderingen bij herhaalde toediening van de onderzochte (combinatie van) werkzame stof(fen) vast te stellen en de relatie tussen de veranderingen en de dosering vast te stellen.

Voor farmacologisch werkzame stoffen of geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die uitsluitend bedoeld zijn voor dieren die niet bestemd zijn voor de productie van levensmiddelen, zal het onderzoek naar de toxiciteit bij herhaalde toediening bij één soort proefdieren in de regel voldoende zijn. Dit onderzoek kan worden vervangen door onderzoek bij een doeldier. De frequentie en wijze van toediening, alsmede de duur van het onderzoek, worden zodanig gekozen dat zij overeenstemmen met het voorgestelde klinische gebruik. De onderzoeker motiveert de omvang en duur van de proeven en de gekozen doseringen.

In het geval van werkzame stoffen of geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die bedoeld zijn voor dieren die bestemd zijn voor de productie van levensmiddelen, wordt het onderzoek naar de toxiciteit bij herhaalde toediening (90 dagen) uitgevoerd bij een knaagdier- en een niet-knaagdiersoort om de doelorganen en de toxicologische eindpunten vast te stellen en te bepalen welke diersoorten geschikt zijn en welke doseringen eventueel bij de chronische toxiciteitstests gebruikt worden.

De onderzoeker motiveert zijn keuze van de proefdiersoort, daarbij rekening houdend met de beschikbare kennis van het metabolisme van het geneesmiddel in dier en mens. De te testen werkzame stof wordt oraal toegediend. De onderzoeker motiveert duidelijk de methode en frequentie van toediening, alsmede de lengte van de proeven.

De hoogste dosis wordt doorgaans zodanig gekozen dat zij schadelijke gevolgen aan het licht brengt. De laagste dosering mag geen toxiciteit aantonen.

De beoordeling van de toxische werking geschiedt op basis van het onderzoek van het gedrag, de groei, het bloedbeeld en de functieproeven, in het bijzonder de proeven die betrekking hebben op de excretieorganen, alsmede op basis van autopsieverlagen en de resultaten van het daarbij uitgevoerde histologische onderzoek. Bij de keuze van het type en de omvang van elke onderzoekscategorie dient rekening te worden gehouden met de gebruikte diersoort en met de stand van de wetenschappelijke kennis van dat moment.

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens de voorschriften van deze richtlijn bestudeerde stoffen kunnen de toxiciteitsproeven bij herhaalde toediening naar behoren en door de proefnemer verantwoorde wijze worden gewijzigd, behalve wanneer bij het onderzoek van de toxiciteit potentieringsverschijnselen of nieuwe toxische effecten zijn opgetreden.

3.3. Tolerantie bij het doeldier

Er wordt een samenvatting overgelegd van elk teken van intolerantie, dat tijdens het overeenkomstig de eisen van deel 4, hoofdstuk I, rubriek B, uitgevoerde onderzoek — in de regel met de definitieve formulering — bij de doeldiersoort is waargenomen. Het desbetreffende onderzoek, de doseringen waarbij de intolerantie zich voordeed en de soorten en rassen worden gespecificeerd. Bijzonderheden omtrent eventuele onverwachte fysiologische veranderingen worden eveneens verstrekt. De volledige verslagen van deze onderzoeken worden opgenomen in deel 4.

3.4. Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit

3.4.1. Onderzoek naar de uitwerking op de voortplanting

Het doel van dit onderzoek is de mogelijke beschadiging van de mannelijke of vrouwelijke voortplantingsfunctie of schadelijke gevolgen voor de nakomelingen te analyseren die een gevolg zijn van de toediening van de onderzochte geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik of stoffen.

Wanneer het onderzoek farmacologisch werkzame stoffen of geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik betreft voor dieren die bestemd zijn voor de productie van levensmiddelen, strekt het onderzoek naar de gevolgen voor de voortplanting zich uit over meer generaties en is zodanig van opzet dat eventuele gevolgen voor de voortplanting van zoogdieren kunnen worden vastgesteld. In het kader van deze studie wordt onder meer onderzoek gepleegd naar mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid, paring, conceptie, implantatie, het vermogen om de dracht tot een goed einde te brengen, geboorte, lactatie, overleven, groei en ontwikkeling van de nakomelingen van geboorte tot spenen, geslachtsrijpheid en de daaropvolgende voortplantingsfunctie van de nakomelingen als volwassen dieren. Er worden ten minste drie doseringen toegepast. De hoogste dosering wordt zodanig gekozen dat er schadelijke gevolgen aan het licht komen. De laagste dosering mag geen enkele toxiciteit aantonen.

3.4.2. Onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit

Bij farmacologisch werkzame stoffen of geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die bedoeld zijn voor dieren die bestemd zijn voor de productie van levensmiddelen, wordt onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd. Dit onderzoek is zodanig van opzet dat eventuele nadelige bijwerkingen kunnen worden vastgesteld bij het drachtige dier en bij de ontwikkeling van de embryo en foetus na de blootstelling van het vrouwtjesdier van de implantatie gedurende de dracht tot de dag voordat het naar verwachting zal werpen. Tot die nadelige bijwerkingen behoren een hogere toxiciteit in verhouding tot de bij niet-drachtige dier waargenomen toxiciteit, het afsterven van het embryo of de foetus, groei-afwijkingen en structurele afwijkingen bij de foetus. Een onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit bij ratten is een vereiste. Afhankelijk van de resultaten kan het nodig zijn dat een onderzoek bij een tweede diersoort wordt uitgevoerd overeenkomstig de vastgestelde richtsnoeren.

Wanneer farmacologisch werkzame stoffen of geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik niet bedoeld zijn om bij dieren die bestemd zijn voor de productie van levensmiddelen te worden gebruikt, wordt een onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd bij ten minste één soort, eventueel de soort waarvoor de werkzame stof of het product bestemd is, indien het geneesmiddel bedoeld is om te worden gebruikt bij vrouwelijke dieren die voor fokdoeleinden zouden kunnen worden gebruikt. Wanneer echter het gebruik van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik zou leiden tot een aanzienlijke blootstelling van toedieners, wordt een standaardonderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd.

3.5. Genotoxiciteit

Onderzoek naar mogelijk genotoxische werking wordt uitgevoerd om de veranderingen aan het licht te brengen die een werkzame stof in het genetische materiaal van cellen teweeg zou kunnen brengen. Iedere werkzame stof die bestemd is voor de eerste maal in een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik te worden opgenomen wordt beoordeeld op genotoxische eigenschappen.

In de regel wordt een standaardbatterij aan genotoxiciteitstests in vitro en in vivo overeenkomstig de vastgestelde richtsnoeren uitgevoerd op de werkzame stof(fen). In sommige gevallen kan het ook noodzakelijk zijn om een of meer metabolieten te onderzoeken die als residuen in levensmiddelen voorkomen.

3.6. Carcinogeniteit

Bij het besluit of testen op carcinogeniteit vereist is, wordt rekening gehouden met de resultaten van genotoxiciteitstests, structuur-activiteitsrelaties en de bevindingen van onderzoek naar de systemische toxiciteit die relevant kunnen zijn voor neoplastische letsels in langetermijnonderzoeken.

Elke bekende soortspecificiteit van het toxiciteitsmechanisme wordt in overweging genomen, alsook verschillen qua metabolisme tussen de proefdieren, doeldiersoorten en de mens.

Wanneer carcinogeniteitsonderzoek nodig is, wordt in de regel een tweejarige studie bij ratten en een 18 maanden durende studie bij muizen uitgevoerd. Carcinogeniteitsonderzoek mag — indien uit wetenschappelijk oogpunt voldoende gerechtvaardigd — uitgevoerd worden bij één knaagdiersoort, bij voorkeur bij ratten.

3.7. Uitzonderingen

Wanneer een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik voor lokale toepassing is bestemd, wordt de systemische absorptie in de doeldiersoort onderzocht. Indien de systemische absorptie gering blijkt te zijn, kunnen de proeven inzake toxiciteit bij herhaalde toediening, toxiciteit bij voortplanting en de carcinogeniteitsproeven achterwege worden gelaten, tenzij:

- overeenkomstig de voorgeschreven gebruiksvoorwaarden orale opname van het geneesmiddel door het dier zal geschieden, of
- overeenkomstig de voorgeschreven gebruiksvoorwaarden kan worden verwacht dat degene die het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik toedient via andere wegen dan huidcontact wordt blootgesteld, of
- de werkzame stof of de metabolieten kan (kunnen) overgaan in een voedingsmiddel dat verkregen is van het behandelde dier.

4. Overige voorschriften

4.1. Speciale studies

Voor specifieke groepen stoffen of wanneer een van de waargenomen effecten tijdens onderzoek bij herhaalde toediening bij dieren veranderingen betreffen die wijzen op bijvoorbeeld immunotoxiciteit, neurotoxische aandoeningen of endocriene stoornissen, wordt verder onderzoek verricht, zoals bijvoorbeeld sensibilisatiestudies of onderzoek naar vertraagde neurotoxiciteit. Afhankelijk van de aard van het geneesmiddel kan het nodig zijn om aanvullend onderzoek te verrichten om het onderliggende mechanisme van de toxische effecten of het irritatiepotentieel te analyseren. Dergelijk onderzoek wordt in de regel uitgevoerd met de definitieve formulering.

Bij de opzet van dit onderzoek en de beoordeling van de resultaten ervan worden de stand van de wetenschap en de vastgestelde richtsnoeren in acht genomen.

4.2. Microbiologische eigenschappen van residuen

4.2.1. Mogelijke uitwerking op de menselijke darmflora

Het door residuen van antimicrobiële verbindingen voor de darmflora van de mens ontstane mogelijke microbiologische risico wordt in overeenstemming met de vastgestelde richtsnoeren onderzocht.

4.2.2. Mogelijke uitwerking op micro-organismen die bij de industriële verwerking van levensmiddelen worden gebruikt

In bepaalde gevallen kunnen tests noodzakelijk zijn om vast te stellen of microbiologisch werkzame residuen de technologische processen bij de industriële verwerking van levensmiddelen kunnen verstoren.

4.3. Waarnemingen bij de mens

Er worden gegevens verstrekt waaruit blijkt of de farmacologisch werkzame stoffen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik worden toegepast in geneesmiddelen voor de mens; zo ja, wordt er een overzicht samengesteld van alle waargenomen effecten (met inbegrip van bijwerkingen) op de mens, alsmede over de oorzaak daarvan, voor zover dit van belang kan zijn voor de beoordeling van de veiligheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, waar nodig met behulp van gepubliceerde studies; wanneer bestanddelen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik niet of niet meer voor geneesmiddelen voor de mens worden toegepast, worden de redenen hiervoor vermeld.

4.4. Ontwikkeling van resistentie

Van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik zijn gegevens nodig over het mogelijke ontstaan van resistente bacteriën met relevantie voor de menselijke gezondheid. Het mechanisme van de ontwikkeling van een dergelijke resistentie is in dit opzicht van bijzonder belang. Zo nodig worden er maatregelen voorgesteld ter beperking van de ontwikkeling van resistentie als gevolg van het beoogde gebruik van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik.

Tegen resistentie die relevant is voor het klinische gebruik van het geneesmiddel zal overeenkomstig deel 4 worden opgetreden. In voorkomend geval wordt verwezen naar de gegevens in deel 4.

5. Veiligheid van de toediener

Deze rubriek bevat een beschouwing van de in de voorafgaande rubrieken vastgestelde effecten en relateert deze aan het soort en de omvang van de blootstelling van de mens aan het geneesmiddel om waarschuwingen voor de gebruiker en andere risicomanagementmaatregelen te kunnen formuleren.

6. Milieuriscobeoordeling

6.1. Milieuriscobeoordeling van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die niet geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan

Er wordt een milieuriscobeoordeling uitgevoerd om de eventuele schadelijke gevolgen te beoordelen die het gebruik van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik voor het milieu kan hebben, en om het aan deze gevolgen verbonden risico's in te schatten. Bij de beoordeling worden eveneens eventuele voorzorgsmaatregelen vastgesteld ter beperking van deze risico's.

De beoordeling omvat normaliter twee fasen. De eerste fase wordt steeds uitgevoerd. De bijzonderheden van de beoordeling worden in overeenstemming met de vastgestelde richtsnoeren verstrekt. In de beoordeling wordt de mogelijke blootstelling van het milieu aan het geneesmiddel en de aan een dergelijke blootstelling verbonden risico vermeld, waarbij in het bijzonder op de volgende punten wordt gelet:

- de doeldiersoorten en het voorgestelde gebruikspatroon,
- de wijze van toediening, in het bijzonder de vermoedelijke omvang waarmee het geneesmiddel rechtstreeks in het milieu terecht komt,
- de mogelijke uitscheiding van het geneesmiddel, de werkzame stoffen of relevante metabolieten ervan in het milieu door behandelde dieren; de persistentie van deze uitscheidingen,
- het verwijderen van niet gebruikte geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik of andere afvalproducten.

In de tweede fase wordt in overeenstemming met de vastgestelde richtsnoeren nader specifiek onderzoek uitgevoerd naar de veranderingen en uitwerking van het geneesmiddel op bepaalde ecosystemen. De mate van blootstelling van het milieu aan het geneesmiddel en de beschikbare gegevens over de fysisch-chemische, farmacologische en/of toxicologische eigenschappen van de betrokken werkzame stof(fen), met inbegrip van metabolieten in geval van een geïdentificeerd risico, die tijdens de uitvoering van de volgens deze richtlijn vereiste andere tests en onderzoeken zijn verkregen, worden in aanmerking genomen.

6.2. Milieuriscobeoordeling van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan

Bij een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaat gaat de aanvraag ook vergezeld van de overeenkomstig artikel 2 en deel C van Richtlijn 2001/18/EG vereiste documenten.

HOOFDSTUK II: OVERLEGGING VAN DE GEGEVENS EN BESCHIEDEN

Het dossier van het veiligheidsonderzoek bevat onder meer het volgende:

- een register van alle in het dossier opgenomen studies;

- een verklaring waarin wordt bevestigd dat alle de aanvrager bekende — gunstige of ongunstige — gegevens op het tijdstip van de indiening zijn opgenomen;
- een motivering voor het ontbreken van enigerlei studie;
- een verklaring voor het opnemen van alternatieve studies;
- een uiteenzetting omtrent de bijdrage die eventuele studies van eerdere datum dan in overeenstemming met de beginselen van goede laboratoriumpraktijken overeenkomstig Richtlijn 2004/10/EG uitgevoerde studies kunnen leveren.

Dit verslag omvat:

- een exemplaar van het onderzoeksplan (protocol);
- eventueel een verklaring dat aan de beginselen van goede laboratoriumpraktijken is voldaan;
- een omschrijving van de gevolgde methoden, de apparaten en het materiaal waarvan gebruik werd gemaakt;
- een beschrijving en motivering van de testmethoden;
- een beschrijving van de verkregen resultaten die zodanig gedetailleerd is dat een kritische beoordeling mogelijk is, onafhankelijk van de interpretatie die de auteur eraan geeft;
- waar van toepassing, een statistische analyse van de resultaten;
- een kritische bespreking van de resultaten, met op- en aanmerkingen omtrent de niveaus waarbij wel/geen effecten en uitzonderlijke bevindingen worden waargenomen;
- een gedetailleerde beschrijving en een diepgaande bespreking van het veiligheidsprofiel van de werkzame stof en het belang ervan voor de beoordeling van de mogelijke gevaren van residuen voor de mens.

B. *Residuonderzoek*

HOOFDSTUK I: UITVOERING VAN ONDERZOEKEN

1. Inleiding

Voor de toepassing van deze bijlage gelden de definities van Verordening (EEG) nr. 2377/90 van de Raad ⁽¹⁾.

Met het onderzoek naar de depletie van residuen van de eetbare weefsels of van eieren, melk en honing die zijn verkregen van behandelde dieren wordt beoogd te bepalen onder welke omstandigheden en in welke mate residuen overblijven in van die dieren verkregen levensmiddelen. Voorts maakt dit onderzoek de bepaling van wachttijden mogelijk.

Wat de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik bij dieren die bestemd zijn voor de productie van levensmiddelen betreft, toont de documentatie over residuen aan:

1. in welke mate en hoe lang residuen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik of de metabolieten ervan aanwezig blijven in de eetbare weefsels van het behandelde dier of in van deze dieren verkregen melk, eieren en/of honing;
2. dat, ter vermijding van gevaar voor de gezondheid van de consument van levensmiddelen afkomstig van behandelde dieren, of van problemen bij de industriële verwerking van levensmiddelen, realistische wachttijden kunnen worden vastgesteld, die in de praktijk van de dierhouderij kunnen worden aangehouden;
3. dat de bij het onderzoek naar de depletie van residuen gehanteerde analysemethode(n) in zodanige mate gevalideerd is (zijn) dat veilig kan worden aangenomen dat de gegevens betreffende residuen kunnen dienen als uitgangspunt voor een wachttijd.

⁽¹⁾ PB L 224 van 18.8.1990, blz. 1.

2. Metabolisme en kinetiek van residuen

2.1. Farmacokinetica (absorptie, distributie, metabolisme, uitscheiding)

Er wordt een samenvatting van de farmacokinetische gegevens overgelegd met verwijzingen naar de farmacokinetische onderzoeken bij doeldiersoorten in deel 4. Het volledige onderzoeksverslag hoeft niet te worden ingediend.

Farmacokinetisch onderzoek naar residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik heeft tot doel de absorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding van het geneesmiddel bij de doeldiersoort te kunnen beoordelen.

Het eindproduct of de formulering die wat betreft biologische beschikbaarheid vergelijkbare eigenschappen bezit als het eindproduct, wordt de doeldiersoort in de hoogste aanbevolen dosis toegediend.

Wat de toedieningswijze betreft, wordt de mate van absorptie van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik volledig beschreven. Als blijkt dat de systemische absorptie van producten voor lokale toediening verwaarloosbaar is, is verder residuonderzoek niet vereist.

De verdeling van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in het doeldier wordt beschreven; met de mogelijkheid van binding aan plasma-eiwitten of overgang naar melk of eieren en van accumulatie van lipofiele stoffen wordt rekening gehouden.

De routes voor uitscheiding van het geneesmiddel bij het doeldier worden beschreven. De belangrijkste metabolieten worden geïdentificeerd en gekarakteriseerd.

2.2. Depletie van residuen

Het doel van deze studies, waarin de snelheid wordt gemeten waarmee residuen in het behandelde dier na de laatste toediening van het geneesmiddel verdwijnen, is bepaling van de wachttijd mogelijk te maken.

Op een voldoende aantal tijdstippen nadat het proefdier de laatste dosis van het geneesmiddel heeft gekregen, worden de aanwezige hoeveelheden residu bepaald aan de hand van gevalideerde analysemethoden; de technische procedures en de betrouwbaarheid en gevoeligheid van de toegepaste methoden worden vermeld.

3. Analyseprocedure voor residuen

De bij de onderzoeken naar depletie van residuen gebruikte analysemethoden en de validatie daarvan worden gedetailleerd beschreven.

De volgende eigenschappen worden beschreven:

- specificiteit,
- nauwkeurigheid,
- precisie,
- aantoonbaarheidsgrens,
- bepaalbaarheidsgrens,
- uitvoerbaarheid en toepasbaarheid onder normale laboratoriumomstandigheden,
- storingsgevoeligheid,
- stabiliteit van residuen in monsters.

De geschiktheid van de voorgestelde analysemethode wordt beoordeeld met inachtneming van de stand van de wetenschappelijke en technische kennis op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend.

De analysemethode wordt overeenkomstig een internationaal overeengekomen opmaak overgelegd.

HOOFDSTUK II: OVERLEGGING VAN DE GEGEVENS EN BESCHEIDEN

1. Beschrijving van het product

Er wordt een beschrijving van het (de) bij het onderzoek gebruikte geneesmiddel(en) voor diergeneeskundig gebruik ingediend, met inbegrip van:

- de samenstelling,
- de fysische en chemische onderzoeksresultaten (werkzaamheid en zuiverheid) voor de desbetreffende charge(s),
- de identificatie van de charge,
- het verband met het eindproduct,
- de specifieke activiteit en de radiologische zuiverheid van gelabelde stoffen,
- de plaats van gelabelde atomen in het molecuul.

Het dossier van het residuonderzoek omvat:

- een register van alle in het dossier opgenomen studies;
- een verklaring waarin wordt bevestigd dat alle de aanvrager bekende — gunstige of ongunstige — gegevens op het tijdstip van de indiening zijn opgenomen;
- een motivering voor het ontbreken van enigerlei studie;
- een verklaring voor het opnemen van alternatieve studies;
- een uiteenzetting omtrent de bijdrage die eventuele studies van eerdere datum dan de beginselen van goede laboratoriumpraktijken aan de volledige risicobeoordeling kunnen leveren;
- een voorstel voor een wachttijd.

Elk onderzoeksverslag omvat:

- een exemplaar van het onderzoeksplan (protocol);
- eventueel een verklaring dat aan de beginselen van goede laboratoriumpraktijken is voldaan;
- een omschrijving van de gevolgde methoden, de apparaten en het materiaal waarvan gebruik werd gemaakt;
- een beschrijving van de verkregen resultaten die zodanig gedetailleerd is dat een kritische beoordeling mogelijk is, onafhankelijk van de interpretatie die de auteur eraan geeft;
- waar van toepassing, een statistische analyse van de resultaten;
- een bespreking van de resultaten;
- een objectieve bespreking van de verkregen resultaten, en voorstellen betreffende de wachttijden waardoor gegarandeerd wordt dat in de van behandelde dieren afkomstige voedingsmiddelen geen residuen aanwezig zijn die gevaar voor de consument kunnen opleveren.

DEEL 4: PREKLINISCHE EN KLINISCHE PROEVEN

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder j), derde streepje, bij de aanvragen om een vergunning worden gevoegd, worden overeenkomstig de voorschriften hieronder overgelegd.

HOOFDSTUK I: PREKLINISCHE EISEN

Preklinisch onderzoek ter vaststelling van de farmacologische werking en de tolerantie van het product is noodzakelijk.

A. Farmacologie*A.1. Farmacodynamica*

De farmacodynamische effecten van de in het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik opgenomen werkzame stof(fen) worden gekarakteriseerd.

In de eerste plaats worden op toereikende wijze het werkingsmechanisme en de farmacologische effecten omschreven die aan de aanbevolen praktische toepassingen ten grondslag liggen, waarbij de resultaten in kwantitatieve vorm worden uitgedrukt (door bijvoorbeeld de dosis-effect-curves, tijd-effect-curves enz.) en zoveel mogelijk in vergelijking met een product waarvan de werkzaamheid goed bekend is. Wanneer beweerd wordt dat een werkzame stof een grotere werkzaamheid heeft, wordt het verschil aangetoond en moet blijken dat dit statistisch significant is.

In de tweede plaats wordt een totale farmacologische beoordeling van de werkzame stof gegeven, waarbij bijzondere aandacht wordt geschonken aan de mogelijkheid van secundaire farmacologische effecten. In het algemeen worden de effecten op de belangrijkste lichaamsfuncties onderzocht.

Elk effect van de andere eigenschappen van de geneesmiddelen (zoals de wijze van toediening of formulering) op de farmacologische werkzaamheid van de werkzame stof wordt onderzocht.

De onderzoeken worden geïntensiveerd wanneer de aanbevolen dosis in de buurt ligt van de dosis die tot bijwerkingen kan leiden.

De bij de proeven toegepaste technieken worden, wanneer zij ongebruikelijk zijn, zodanig beschreven dat zij reproduceerbaar zijn en de onderzoeker toont hun wetenschappelijke waarde aan. De experimentele gegevens worden duidelijk uiteengezet en voor bepaalde typen proeven wordt de statistische significantie aangegeven.

Tenzij goede redenen worden gegeven voor het tegendeel, wordt elke eventuele kwantitatieve modificatie van de reacties na herhaalde toediening van de stof ook onderzocht.

Vaste combinaties van werkzame stoffen kunnen het resultaat zijn van hetzij farmacologische premissen, hetzij klinische indicaties. In het eerste geval toont het farmacodynamische en/of farmacokinetische onderzoek de interacties aan die de combinatie als zodanig voor klinisch gebruik aanbevelenswaardig maken. In het tweede geval, waarin de wetenschappelijke rechtvaardiging van de combinatie op het klinische onderzoek gebaseerd is, wordt nagegaan of de van de combinatie verwachte effecten kunnen worden aangetoond bij dieren; hierbij wordt ten minste de betekenis van de bijwerkingen gecontroleerd. Wanneer een combinatie een nieuwe werkzame stof bevat, is deze vooraf grondig bestudeerd.

A.2. Ontwikkeling van resistentie

In voorkomend geval zijn gegevens vereist over het mogelijke ontstaan van resistente bacteriën met klinische relevantie voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Het mechanisme van de ontwikkeling van een dergelijke resistentie is in dit opzicht van bijzonder belang. Door de aanvrager worden maatregelen voorgesteld ter beperking van de ontwikkeling van resistentie als gevolg van het beoogde gebruik van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik.

In voorkomend geval wordt verwezen naar de gegevens in deel 3.

A.3. Farmacokinetica

Fundamentele farmacokinetische gegevens betreffende een nieuwe werkzame stof zijn noodzakelijk met het oog op de beoordeling van de klinische veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik.

De doelstellingen van farmacokinetische studies bij de doeldiersoorten kunnen in drie hoofdgebieden worden verdeeld:

- i) beschrijvende farmacokinetica, die zich richt op de bepaling van basisparameters;
- ii) gebruik van deze parameters voor onderzoek naar de relaties tussen doseringsschema, plasma- en weefselconcentratie in de tijd en farmacologische, therapeutische of toxische werking;
- iii) eventueel een vergelijking qua kinetica tussen de verschillende doeldiersoorten en onderzoek naar mogelijke verschillen tussen diersoorten, die van invloed zijn op de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik bij de doeldiersoort.

Voor de doeldiersoorten zijn farmacokinetische studies in de regel noodzakelijk als aanvulling op de farmacodynamische studies om de vaststelling van doeltreffende doseringsschema's (toedieningsmethode en -plaats, dosis, doseringsinterval, aantal toedieningen enz.) te kunnen onderbouwen. Aanvullende farmacokinetische studies kunnen nodig zijn om doseringsschema's in overeenstemming met bepaalde populatievariabelen vast te stellen.

Wanneer farmacokinetische studies zijn ingediend overeenkomstig deel 3, kan naar deze studies worden verwezen.

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens de bepalingen van deze richtlijn bestudeerde werkzame stoffen kunnen de farmacokinetische studies van de vaste combinatie achterwege blijven indien kan worden gemotiveerd dat de toediening van de werkzame stoffen als vaste combinatie geen verandering in de farmacokinetische eigenschappen ervan teweegbrengt.

Er wordt het benodigde onderzoek naar de biologische beschikbaarheid verricht ter vaststelling van bio-equivalentie:

- in geval van vergelijking van een opnieuw geformuleerd geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik met het bestaande geneesmiddel;
- indien noodzakelijk voor de vergelijking van een nieuwe met een reeds bestaande wijze van toediening.

B. Tolerantie bij de doelsiersoort

De lokale en systemische tolerantie van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt bij de doeldiersoorten onderzocht. Beoogd wordt om door middel van deze studies tekenen van intolerantie te karakteriseren en een toereikende veiligheidsmarge vast te stellen, waarbij gebruik wordt gemaakt van de aanbevolen wijze(n) van toediening. Dit kan worden bereikt door de therapeutische dosis te verhogen en/of de duur van de behandeling te verlengen. Het onderzoeksverslag bevat bijzonderheden van alle verwachte farmacologische effecten en alle bijwerkingen.

HOOFDSTUK II: KLINISCHE EISEN

1. Algemene beginselen

De klinische proeven hebben tot doel de werking van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik na toediening van de aanbevolen doses volgens het voorgestelde doseringsschema via de voorgestelde wijze van toediening aan te tonen of te bevestigen en de indicaties en contra-indicaties naargelang van soort, leeftijd, ras en geslacht, de gebruiksaanwijzing en eventuele bijwerkingen ervan te beschrijven.

De uit het onderzoek verkregen informatie wordt door gegevens uit de praktijk bevestigd.

Klinisch onderzoek wordt met controledieren (gecontroleerd klinisch onderzoek) verricht, tenzij gemotiveerd wordt waarom dit niet het geval is. De verkregen werkzaamheidsresultaten worden vergeleken met die van de doeldiersoorten waaraan een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is toegediend dat in de Gemeenschap is toegelaten voor dezelfde indicaties voor gebruik bij dezelfde doeldiersoorten, of waaraan een placebo is toegediend of die niet zijn behandeld. Zowel positieve als negatieve resultaten worden vermeld.

Er wordt van algemeen aanvaarde statistische beginselen gebruikgemaakt bij de opzet van het protocol en bij de analyse en evaluatie van klinische proeven, tenzij gemotiveerd kan worden om hiervan af te zien.

Indien een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik primair bedoeld is om de prestaties te verhogen, dan wordt bijzondere aandacht geschonken aan:

- 1) het productierendement van het dier,
- 2) de kwaliteit van de dierlijke producten (organoleptische, hygiënische, technologische eigenschappen en voedingswaarde),
- 3) de voedingsefficiëntie en de groei van de doeldiersoort,
- 4) de algemene gezondheidsstatus van de doeldiersoort.

2. Uitvoering van klinische proeven

Alle klinische diergeneeskundige proeven worden uitgevoerd overeenkomstig een gedetailleerd proefprotocol.

Klinische praktijkproeven worden uitgevoerd in overeenstemming met de vaste beginselen van goede klinische praktijk, tenzij gemotiveerd kan worden dat hiervan kan worden afgezien.

Voor het begin van elke praktijkproef wordt toestemming van de eigenaar van de bij de proeven te gebruiken dieren verkregen en vastgelegd. De eigenaar van de dieren wordt met name schriftelijk ingelicht omtrent de consequenties van deelneming aan de proeven voor de latere beschikbaarstelling van de behandelde dieren en het gebruik van deze dieren voor voedingsmiddelen. Een door de eigenaar van de dieren medeondertekende en gedateerde kopie van deze kennisgeving wordt bij de documentatie over de proeven gevoegd.

Tenzij de praktijkproef als een blind onderzoek wordt uitgevoerd, zijn de bepalingen van de artikelen 55, 56 en 57 op dezelfde wijze van toepassing op de etikettering van formuleringen voor gebruik bij diergeneeskundige praktijkproeven. In alle gevallen worden op het etiket duidelijk zichtbaar en onuitwisbaar de woorden „alleen voor diergeneeskundig praktijkonderzoek” vermeld.

HOOFDSTUK III: GEGEVENS EN BESCHEIDEN

Het dossier over de werkzaamheid bevat alle preklinische en klinische documentatie en/of resultaten van proeven, met zowel gunstige als ongunstige uitslag voor de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, zodat een objectieve totale beoordeling van de verhouding voordelen/risico's voor het geneesmiddel mogelijk is.

1. Resultaten van preklinische onderzoeken

Waar mogelijk worden gegevens overgelegd over de resultaten van:

- a) testen waarmee de farmacologische werking is aangetoond;
- b) testen waarmee het farmacodynamische mechanisme waaraan de therapeutische werking ten grondslag ligt, is aangetoond;
- c) testen waarmee het voornaamste farmacokinetische profiel is aangetoond;
- d) testen waarmee de veiligheid voor de doeldiersoort is aangetoond;
- e) testen waarmee waarin de resistentie is onderzocht.

Indien zich tijdens de uitvoering van de tests onverwachte effecten voordoen, worden deze gedetailleerd vermeld.

Bovendien wordt met betrekking tot alle preklinische onderzoeken de volgende informatie verstrekt:

- a) een samenvatting;
- b) een gedetailleerd proefprotocol met vermelding van de methoden, de gebruikte apparaten en materialen, bijzonderheden betreffende soort, leeftijd, gewicht, geslacht, aantal, ras en stam van de dieren, alsmede een specificatie van dieren, dosis, wijze en schema van toediening;

- c) waar van toepassing, een statistische analyse van de resultaten;
- d) een objectieve uiteenzetting betreffende de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig onderzoek.

Gehele of gedeeltelijke weglating van deze gegevens wordt gemotiveerd.

2. Resultaten van klinische onderzoeken

De onderzoekers vermelden alle bijzonderheden op afzonderlijke verslagbladen bij individuele behandeling en op collectieve verslagbladen bij collectieve behandeling.

De volgende bijzonderheden worden vermeld:

- a) naam, adres, functie en bevoegdheden van de met het onderzoek belaste persoon;
- b) plaats en datum van behandeling; naam en adres van de eigenaar van de dieren;
- c) bijzonderheden over het proefprotocol, met een beschrijving van de gevolgde methoden, met inbegrip van methoden voor randomisatie en blinding, bijzonderheden over wijze en schema van toediening, de dosis, specificatie van de proefdieren, de soort, het ras of de stam, leeftijd, gewicht, geslacht en fysiologische status;
- d) de beheers- en voedermethoden, met vermelding van de samenstelling van het voeder en de aard en hoeveelheid van eventuele toevoegingsmiddelen in diervoeding;
- e) (zo volledig mogelijke) anamnese, het voorkomen en verloop van eventuele ziekten tijdens de proefnemings;
- f) de diagnose en de manier waarop deze wordt gesteld;
- g) klinische symptomen, zo mogelijk overeenkomstig conventionele criteria;
- h) exacte beschrijving van de formulering van het bij de klinische proef gebruikte geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en de fysische en chemische testresultaten voor de desbetreffende charge(s);
- i) de dosering van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, de methode, wijze en frequentie van toediening en eventuele tijdens de toediening getroffen voorzorgsmaatregelen (duur van de injectie enz.);
- j) de duur van de behandeling en de daaropvolgende observatieperiode;
- k) alle bijzonderheden betreffende andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die tijdens de onderzoeksperiode hetzij voor of tegelijkertijd met het testproduct zijn toegediend en, in het laatste geval, bijzonderheden over eventuele waargenomen interacties;
- l) alle resultaten van de klinische proeven, waarin de resultaten volledig worden beschreven op basis van de in het protocol voor het klinische onderzoek vermelde werkzaamheidscriteria en eindpunten, en — indien van toepassing — met inbegrip van de resultaten van de statistische analyses;
- m) alle bijzonderheden betreffende onbedoelde gebeurtenissen, schadelijk of onschadelijk, en alle als gevolg daarvan genomen maatregelen; het verband tussen oorzaak en gevolg wordt, indien mogelijk, onderzocht;
- n) in voorkomend geval de uitwerkingen op de prestaties van de dieren;

- o) effecten op de kwaliteit van levensmiddelen die van behandelde dieren worden verkregen, vooral wanneer het gaat om geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die bedoeld zijn om de prestaties te verbeteren;
- p) een conclusie over de veiligheid en werkzaamheid in elk afzonderlijk geval, of een samenvatting betreffende de frequenties of andere in aanmerking komende variabelen in het geval van massale behandeling.

Weglating van gegevens betreffende een of meer van de punten a) tot en met p) wordt gemotiveerd.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik treft alle noodzakelijke regelingen om te waarborgen dat de oorspronkelijke documenten die de basis voor de verstrekte gegevens vormen, gedurende ten minste vijf jaar na het vervallen van de toestemming voor het in de handel brengen van het geneesmiddel worden bewaard.

Van elk klinisch onderzoek worden de klinische waarnemingen samengevat in een overzicht van de proeven en de resultaten ervan, met in het bijzonder vermelding van:

- a) het aantal individueel of collectief behandelde controledieren en proefdieren, uitgesplitst naar soort, ras of stam, leeftijd en geslacht;
- b) het aantal voortijdig uit de proeven teruggetrokken dieren en de reden van de terugtrekking;
- c) in geval van controledieren, of zij:
 - niet aan enige therapie onderworpen zijn geweest, of
 - een placebo hebben ontvangen, of
 - een ander geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik hebben ontvangen dat in de Gemeenschap is toegelaten voor dezelfde indicaties voor gebruik bij dezelfde doeldiersoorten, of
 - dezelfde werkzame stof in een andere formulering of via een andere toedieningsweg hebben gekregen;
- d) de frequentie van waargenomen bijwerkingen;
- e) indien van toepassing, waarnemingen betreffende de uitwerking op de prestaties van de dieren;
- f) bijzonderheden betreffende proefdieren die een verhoogd risico lopen vanwege leeftijd, wijze van fokken of voederen of het doel waarvoor zij bestemd zijn, of dieren waarvan de fysiologische of pathologische toestand bijzondere aandacht vereist;
- g) een statistische beoordeling van de resultaten.

Ten slotte trekt de onderzoeker algemene conclusies betreffende de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden en met name betreffende eventuele informatie inzake indicaties en contra-indicaties, dosering en gemiddelde behandelingsduur en, waar van toepassing, eventueel waargenomen interacties met andere geneesmiddelen of toevoegingsmiddelen evenals eventuele tijdens de behandeling te treffen bijzondere voorzorgsmaatregelen, alsmede klinische symptomen van overdosering, indien waargenomen.

Voor vaste combinatieproducten trekt de onderzoeker tevens conclusies omtrent de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel in vergelijking met de afzonderlijke toediening van de desbetreffende werkzame stoffen.

TITEL II

VOORSCHRIFTEN VOOR IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

Onverminderd de specifieke vereisten vervat in de communautaire wetgeving inzake de bestrijding en uitroeiing van dierziekten zijn de volgende bepalingen van toepassing op immunologische diergeneesmiddelen, behalve wanneer de geneesmiddelen bedoeld zijn voor gebruik bij bepaalde diersoorten of bij specifieke indicaties overeenkomstig het bepaalde in titel III en in de desbetreffende richtsnoeren.

DEEL 1: *SAMENVATTING VAN HET DOSSIER*

A. ADMINISTRATIEVE INFORMATIE

Van het immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik waarvoor de aanvraag wordt ingediend, wordt de naam en wordt (worden) de naam/namen van de werkzame stof(fen) vermeld, alsmede de biologische activiteit, de werkzaamheid of titer, de farmaceutische vorm ervan, zo nodig de toedieningsweg en -wijze en een beschrijving van de uiteindelijke aanbiedingsvorm van het geneesmiddel, met inbegrip van de verpakking, etikettering en bijsluiter. Reconstitutievlloeistoffen mogen samen met de vaccinflacons of afzonderlijk worden verpakt.

De informatie over de reconstitutievlloeistoffen die benodigd zijn voor het aanmaken van het definitieve preparaat wordt opgenomen in het dossier. Een immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt beschouwd als één geneesmiddel, ook al is er meer dan een reconstitutievlloeistof benodigd, zodat er verscheidene preparaten van het definitieve geneesmiddel kunnen worden aangemaakt, die via verschillende wegen en op verschillende wijze kunnen worden toegediend.

Verder worden naam en adres van de aanvrager vermeld, alsmede de naam en het adres van de fabrikant en de locaties die betrokken zijn bij de verschillende fabricage- en controlestadia (met inbegrip van de fabrikant van het eindproduct en de fabrikant(en) van de werkzame stof(fen)) alsmede, indien van toepassing, naam en adres van de importeur.

De aanvrager vermeldt het aantal en de titels van de delen van de documentatie die ter onderbouwing van de aanvraag worden ingediend en geeft aan welke monsters eventueel tevens worden verstrekt.

Bij de administratieve informatie worden kopieën van een document gevoegd, waaruit blijkt dat de fabrikant vergunning is verleend voor het vervaardigen van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik overeenkomstig artikel 44. Bovendien wordt een lijst van op de productielocatie gebruikte organismen verstrekt.

De aanvrager legt een lijst over met de namen van landen waar vergunning is verleend, alsmede een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend of geweigerd.

B. *SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT, ETIKETTERING EN BIJSLUITER*

De aanvrager overlegt overeenkomstig artikel 14 een samenvatting van de kenmerken van het product.

Hij verstrekt een voorstel voor de tekst voor de etikettering van de primaire en de buitenverpakking overeenkomstig titel V van deze richtlijn, alsook een bijsluiter indien dit uit hoofde van artikel 61 vereist is. Voorts verstrekt de aanvrager een of meer monsters of imitaties van de uiteindelijke aanbiedingsvorm(en) van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in ten minste een van de officiële talen van de Europese Unie. Wanneer de bevoegde autoriteit hiervoor toestemming heeft gegeven, mag de imitatie in zwart-wit en langs elektronische weg worden aangeboden.

C. *UITVOERIGE EN KRITISCHE SAMENVATTINGEN*

Elke uitvoerige, kritische samenvatting overeenkomstig artikel 12, lid 3, tweede alinea, wordt opgesteld in het licht van de stand van de wetenschap op het tijdstip van de indiening van de aanvraag. De samenvatting bevat een evaluatie van de verschillende testen en onderzoeken die het dossier van de vergunning voor het in de handel brengen vormen, waarbij wordt ingegaan op alle aspecten die voor de beoordeling van de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik relevant zijn. Zij bevat gedetailleerde resultaten van de overgelegde tests en onderzoeken en een nauwkeurige literatuuropgave.

Alle belangrijke gegevens worden samengevat in een bijlage bij de uitvoerige, kritische samenvattingen, indien mogelijk in tabellen of grafieken. De uitvoerige, kritische samenvattingen bevatten exacte verwijzingen naar de informatie in de hoofddocumentatie.

De uitvoerige, kritische samenvattingen worden ondertekend en gedateerd en gaan vergezeld van informatie omtrent de opleiding, scholing en de beroepservaring van de auteur. Vermeld wordt of er beroepshalve een relatie bestaat tussen de auteur en de aanvrager.

DEEL 2: CHEMISCHE, FARMACEUTISCHE, BIOLOGISCHE/ MICROBIOLOGISCHE INFORMATIE (KWALITEIT)

Alle onderzoeksprocedures voldoen aan de noodzakelijke criteria voor de analyse en de controle van de kwaliteit van de grondstoffen en het eindproduct en zijn gevalideerd. De resultaten van het validatieonderzoek worden vermeld. Bijzondere apparatuur die daarbij mogelijk wordt gebruikt, wordt nauwkeurig beschreven, eventueel met toevoeging van een schema. De formules van de in het laboratorium gebruikte reagentia worden zo nodig aangevuld met een beschrijving van de fabricagewijze.

Voor onderzoeksprocedures die zijn opgenomen in de *Europese Farmacopee* of de farmacopee van een lidstaat, kan deze beschrijving worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

Voor zover beschikbaar wordt chemisch en biologisch referentiemateriaal van de *Europese Farmacopee* gebruikt. Wanneer andere referentiepreparaten en -standaarden worden gebruikt, worden deze gedetailleerd aangeduid en beschreven.

A. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN DE BESTANDELEN

1. Kwalitatieve samenstelling

Onder „kwalitatieve samenstelling” van alle bestanddelen van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt verstaan de benaming of de beschrijving van:

- de werkzame stof(fen),
- de bestanddelen van de hulpstoffen,
- het bestanddeel of de bestanddelen van de excipiënten ongeacht de aard ervan en de gebruikte hoeveelheid, met inbegrip van conserveermiddelen, stabilisatoren, emulgatoren, kleurstoffen, smaakstoffen, aromatische stoffen, markeerstoffen enz.;
- de bestanddelen van de aan dieren toegediende farmaceutische vorm van het geneesmiddel.

Deze gegevens worden aangevuld met alle relevante gegevens over de recipiënt en, indien van toepassing, de wijze van sluiting ervan, alsmede bijzonderheden omtrent instrumenten waarmee het geneesmiddel zal worden gebruikt of toegediend en die met het geneesmiddel zullen worden verstrekt. Wanneer het instrument niet samen met het immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt geleverd, wordt relevante informatie over het instrument verschaft, voor zover noodzakelijk voor de beoordeling van het geneesmiddel.

2. „Algemeen gebruikelijke termen”

Onder „algemeen gebruikelijke termen” ter aanduiding van de bestanddelen van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden, niettegenstaande de overige gegevens bedoeld in artikel 12, lid 3, onder c), verstaan:

- voor stoffen die in de *Europese Farmacopee* of, indien dat niet het geval is, in de nationale farmacopee van een van de lidstaten voorkomen: de hoofdtitel van de desbetreffende monografie, die voor alle soortgelijke stoffen verplicht is, onder verwijzing naar de betrokken farmacopee,
- voor andere producten: de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming, die gecombineerd kan worden met een andere algemene benaming of, indien deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; stoffen zonder algemene internationale benaming en zonder exacte wetenschappelijke benaming worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van verkrijging, zo nodig aangevuld met andere relevante bijzonderheden,
- voor kleurstoffen: het „E-nummer”, zoals dat aan deze stoffen is toegekend in Richtlijn 78/25/EEG.

3. Kwantitatieve samenstelling

Ter aanduiding van de „kwantitatieve samenstelling” van de werkzame stoffen van een immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik worden, waar mogelijk, aangegeven: het aantal organismen, het specifieke eiwitgehalte, de massa, het aantal internationale eenheden (IE) of eenheden van biologische activiteit, per doseringseenheid of volume, en, wat de hulpstoffen en de bestanddelen van de excipiënten betreft, de massa of het volume van elk daarvan, waarbij rekening wordt gehouden met de in rubriek B hieronder vermelde bijzonderheden.

Wanneer een internationale eenheid van biologische activiteit is gedefinieerd, wordt deze gebruikt.

De eenheden van biologische activiteit waarover geen gepubliceerde gegevens beschikbaar zijn, worden zodanig uitgedrukt dat ondubbelzinnige informatie wordt verstrekt over de werkzaamheid van de bestanddelen, bijvoorbeeld door vermelding van het immunologische effect waarop de methode van doseringsbepaling is gebaseerd.

4. Productontwikkeling

Op de samenstelling, bestanddelen en recipiënten wordt een toelichting verstrekt, gebaseerd op wetenschappelijke gegevens uit farmaceutisch onderzoek. Een overdosering wordt vermeld en gemotiveerd.

B. BESCHRIJVING VAN DE FABRICAGEWIJZE

In de krachtens artikel 12, lid 3, onder d), bij de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen gevoegde beschrijving van de fabricagewijze wordt een afdoende beschrijving gegeven van de aard van de verrichte handelingen.

Hiertoe bevat de beschrijving ten minste:

- de verschillende fabricagestadia (waaronder de vervaardiging van het antigeen en de zuiveringsprocedures), zodat de reproduceerbaarheid van het fabricageproces en het risico van nadelige gevolgen voor de eindproducten, zoals microbiologische verontreiniging, kunnen worden beoordeeld; de validatie van cruciale stadia in het productieproces wordt aangetoond en de validatie van het productieproces als geheel wordt aangetoond, waarbij de resultaten van drie volgens de beschreven methode geproduceerde opeenvolgende charges worden overgelegd,
- in geval van continuproductie, alle inlichtingen over de waarborgen betreffende de homogeniteit en consistentie van elke charge van het eindproduct,
- vermelding van alle stoffen tijdens de respectieve productiestadia waarin zij worden gebruikt, met inbegrip van de stoffen die niet tijdens de fabricage kunnen worden teruggewonnen,
- bijzonderheden over het mengen, met kwantitatieve gegevens over alle gebruikte stoffen,
- een verklaring betreffende de productiestadia waarin monsters worden genomen met het oog op controles tijdens de productie.

C. PRODUCTIE EN CONTROLE VAN DE GRONDSTOFFEN

Voor de toepassing van deze rubriek wordt onder „grondstoffen” verstaan: alle bestanddelen die gebruikt worden bij de productie van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik. Uit verscheidene bestanddelen bestaande kweekmedia gebruikt voor de productie van de werkzame stof worden beschouwd als één enkele grondstof. Niettemin worden de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van kweekmedia overgelegd, voor zover de autoriteiten van oordeel zijn dat deze informatie van belang is voor de kwaliteit van het eindproduct en eventuele daaraan verbonden risico's. Wanneer materiaal van dierlijke oorsprong wordt gebruikt voor de vervaardiging van deze kweekmedia, worden ook de gebruikte diersoorten en het gebruikte weefsel vermeld.

Het dossier bevat de specificaties en informatie over de tests die voor de kwaliteitscontrole van alle partijen grondstoffen worden uitgevoerd, en de resultaten voor alle in een charge gebruikte bestanddelen; het wordt in overeenstemming met de hierna volgende bepalingen ingediend.

1. In farmacopees opgenomen grondstoffen

De monografieën van de *Europese Farmacopee* zijn bindend voor alle daarin voorkomende grondstoffen.

Voor de overige stoffen kan iedere lidstaat, voor geneesmiddelen die op zijn grondgebied worden vervaardigd, de naleving van zijn nationale farmacopee voorschrijven.

Voor toepassing van het bepaalde in artikel 12, lid 3, onder i), is het voldoende dat de bestanddelen in overeenstemming zijn met de voorschriften van de *Europese Farmacopee* of van de farmacopee van een van de lidstaten. In dit geval kan de beschrijving van de analysemethoden worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

Kleurstoffen voldoen in alle gevallen aan de eisen van Richtlijn 78/25/EEG.

De op elke partij grondstoffen uit te voeren routinetests stemmen overeen met de beschrijving in de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen. Als andere dan de in de farmacopee vermelde tests worden toegepast, wordt aangetoond dat de grondstoffen voldoen aan de kwaliteitseisen van de farmacopee in kwestie.

Wanneer de specificatie of andere bepalingen in een monografie van de *Europese Farmacopee* of in de farmacopee van een lidstaat onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van de stof te waarborgen, kan de bevoegde autoriteit een betere specificatie eisen van de aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen. De voor de betrokken farmacopee verantwoordelijke autoriteiten worden op de hoogte gesteld van de gesignaleerde ontoereikendheid.

Wanneer een grondstof noch in de *Europese Farmacopee* noch in de farmacopee van een lidstaat wordt beschreven, kan het aanvaardbaar zijn dat de monografie van een farmacopee van een derde land wordt gebruikt; in dat geval overlegt de aanvrager een exemplaar van de monografie, zo nodig vergezeld van de validatie van de testprocedures in de monografie, en, indien van toepassing, van een vertaling.

Wanneer grondstoffen van dierlijke oorsprong worden gebruikt, voldoen zij aan de relevante monografieën en algemene hoofdstukken van de *Europese Farmacopee*. De tests en controles zijn geschikt voor de grondstof.

De aanvrager verstrekt documentatie aan de hand waarvan kan worden aangetoond dat de grondstoffen en de vervaardiging van het geneesmiddel in overeenstemming zijn met de voorschriften van de Richtsnoeren om het risico van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken en met de voorschriften van de desbetreffende monografie van de *Europese Farmacopee*. Door het European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare afgegeven goedkeuringscertificaten waarin wordt verwezen naar de desbetreffende monografie van de *Europese Farmacopee* kunnen worden gebruikt om aan te tonen dat de voorschriften worden nageleefd.

2. Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen

2.1. Grondstoffen van biologische herkomst

De beschrijving wordt gegeven in de vorm van een monografie.

Waar mogelijk is de vaccinproductie op een „seed lot”-systeem en op bekende seeds voor cellen gebaseerd. Voor de productie van immunologische diergeneesmiddelen bestaande uit sera, worden de herkomst, de algemene gezondheidstoestand en de immunologische status van de voor de productie bestemde dieren vermeld en wordt gebruik gemaakt van gespecificeerde collecties uitgangsmateriaal.

De herkomst, met inbegrip van het geografische gebied, en de bewerking van grondstoffen worden beschreven en gedocumenteerd. Voor genetisch gemanipuleerde grondstoffen omvat deze informatie bepaalde bijzonderheden, zoals de beschrijving van de uitgangscellen of -stammen, de constructie van de expressievector (naam, herkomst, functie van het replicon, „promotor-enhancer” en andere regulerende elementen), controle van de daadwerkelijk ingevoegde DNA- of RNA-sequenties, oligonucleotidesequenties van de plasmidevector in cellen, voor cotransfectie gebruikte plasmiden, toegevoegde of weggenomen genen, biologische eigenschappen van het eindconstruct en de tot expressie gebrachte genen, aantal kopieën en genetische stabiliteit.

Seed-materiaal, waarbij inbegrepen seeds voor cellen en onbewerkt serum voor antiserumproductie, worden getest op identiteit en externe agentia.

Er worden gegevens verstrekt over alle stoffen van biologische herkomst die in elke fase van het fabricageproces worden gebruikt. De te verstrekken gegevens omvatten:

- bijzonderheden over de oorsprong van de stoffen,
- bijzonderheden over verwerking, zuivering en inactivering die hebben plaatsgehad, met gegevens over de validering van deze procescontroles en controles tijdens de productie,
- bijzonderheden over op elke partij van het materiaal uitgevoerde controle op verontreiniging.

Wanneer de aanwezigheid van externe agentia ontdekt of vermoed wordt, wordt het desbetreffende materiaal afgedankt of mag het slechts in zeer uitzonderlijke gevallen worden gebruikt wanneer eliminatie en/of inactivering van de vreemde stoffen bij verdere verwerking zeker is; de eliminatie en/of inactivering van deze externe agentia wordt aangetoond.

Waar seeds voor cellen worden gebruikt, blijkt dat de eigenschappen van de cellen onveranderd zijn gebleven tot en met de laatste passage waarin de overgang naar het productieproces plaatsvindt.

Bij levende verzwakte vaccins wordt het bewijs van de stabiliteit van de verzwakkingskarakteristieken van het seed-materiaal geleverd.

Er wordt documentatie verstrekt aan de hand waarvan wordt aangetoond dat het seed-materiaal, de seeds voor cellen, serumcharges en ander materiaal dat afkomstig is van diersoorten die TSE kunnen overdragen, in overeenstemming zijn met de Richtsnoeren om het risico van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken en met de corresponderende monografie van de *Europese Farmacopee*. Door het European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare afgegeven goedkeuringscertificaten waarin wordt verwezen naar de desbetreffende monografie van de *Europese Farmacopee*, kunnen worden gebruikt om aan te tonen dat de voorschriften worden nageleefd.

Wanneer dit voorgeschreven wordt, worden monsters van de biologische grondstof of van bij de onderzoekprocedures gebruikte reagentia verstrekt, zodat de bevoegde autoriteit controleonderzoek kan laten uitvoeren.

2.2. Grondstoffen van niet-biologische herkomst

De beschrijving wordt gegeven in de vorm van een monografie met de volgende rubrieken:

- de naam van de grondstof die aan de vereisten overeenkomstig rubriek A, punt 2, voldoet, wordt met de eventuele handelsnaam of wetenschappelijke synoniemen aangevuld,
- de beschrijving van de grondstof in een vorm die vergelijkbaar is met die van een monografie in de *Europese Farmacopee*,
- de functie van de grondstof,
- identificatiemethoden,
- eventuele bijzondere voorzorgsmaatregelen die tijdens de opslag van de grondstoffen worden genomen, en indien nodig, de houdbaarheidsstermijn.

D. CONTROLE TIJDENS HET FABRICAGEPROCEDÉ

1. Het dossier bevat gegevens betreffende de controles op de tussenproducten om de consistentie van het fabricageproces en het eindproduct te onderzoeken.
2. Bij geïnactiveerde of gedetoxificeerde vaccins wordt de inactivering of detoxificatie tijdens elke productiecyclus zo spoedig mogelijk na het inactiverings- of detoxificatieproces en na de neutralisatie, maar voor de volgende productiefase onderzocht.

E. CONTROLE OP HET EINDPRODUCT

Voor alle tests wordt met het oog op de kwaliteitsbeoordeling een nauwkeurige beschrijving van de analysetechniek voor het eindproduct gegeven.

Het dossier bevat gegevens over de controles op het eindproduct. Indien er toepasselijke monografieën bestaan en er andere onderzoekprocedures en grenzen dan die vermeld in de monografieën van de *Europese Farmacopee* of, bij gebreke hiervan, van een lidstaat worden toegepast, dan wordt het bewijs geleverd dat het eindproduct, wanneer het overeenkomstig deze monografieën zou worden onderzocht, aan de kwaliteitseisen van de farmacopee voor de desbetreffende farmaceutische vorm voldoet. In de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen wordt vermeld welke tests op representatieve monsters van elke charge van het eindproduct worden uitgevoerd. Voor tests die niet bij elke charge worden uitgevoerd, wordt de frequentie aangegeven. Er worden tijdslimieten voor vrijgeving vermeld.

Voor zover beschikbaar wordt chemisch en biologisch referentiemateriaal van de *Europese Farmacopee* gebruikt. Wanneer andere referentiepreparaten en -standaarden worden gebruikt, worden deze gedetailleerd aangeduid en beschreven.

1. Algemene eigenschappen van het eindproduct

De controles op de algemene eigenschappen hebben, indien van toepassing, betrekking op de bepaling van het gemiddelde massa en de maximale spreiding, op mechanische, fysische, chemische tests, fysische eigenschappen zoals dichtheid, pH, viscositeit enz. Voor elk van deze eigenschappen wordt door de aanvrager in elk afzonderlijk geval een specificatie met toepasselijke betrouwbaarheids grenzen opgesteld.

2. Kwalitatieve bepaling van de werkzame stof(fen)

Indien nodig wordt tevens een specifieke kwalitatieve bepaling uitgevoerd.

3. Titer of potentie van de charge

Bij iedere charge wordt de werkzame stof gekwantificeerd om aan te tonen dat elke charge een titer of potentie heeft die de veiligheid en werkzaamheid ervan garandeert.

4. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van hulpstoffen

Voor zover er testprocedures beschikbaar zijn, worden de hoeveelheid en aard van de hulpstof en de bestanddelen ervan in het eindproduct gecontroleerd.

5. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de excipiënten

Voor zover dit noodzakelijk is, worden de excipiënten ten minste kwalitatief bepaald.

Bepaling van de bovenste en de onderste grenswaarde is verplicht voor conserveermiddelen; bepaling van de bovenste grenswaarde voor alle andere bestanddelen die bijwerkingen kunnen veroorzaken, is eveneens verplicht.

6. Veiligheidsonderzoek

Naast de krachtens deel 3 van deze titel (Veiligheidsonderzoek) overgelegde resultaten van onderzoek, worden ook gegevens over het veiligheidsonderzoek van charges ingediend. Dit onderzoek betreft bij voorkeur een overdoseringsonderzoek, dat wordt uitgevoerd bij minstens een van de meest gevoelige doeldiersoorten en ten minste via de aanbevolen manier van toediening die het grootste risico met zich brengt. Met het oog op dierenwelzijn kan van routineveiligheidsonderzoek van charges worden afgezien als een toereikend aantal opeenvolgende productiecharges zijn vervaardigd die aan de onderzoeksvereisten voldoen.

7. Steriliteits- en zuiverheidstest

Er worden afdoende tests uitgevoerd om de afwezigheid van verontreiniging door externe agentia of andere stoffen aan te tonen overeenkomstig de aard van de immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en de fabricagewijze en -omstandigheden. Wanneer er routinematig minder tests worden uitgevoerd dan voorgeschreven in de *Europese Farmacopee*, zijn de uitgevoerde tests bepalend voor het al dan niet naleven van de monografie. Aangetoond wordt dat het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik aan de vereisten zou voldoen, indien het volledig overeenkomstig de monografie zou worden getest.

8. Vochtresiduen

Elke charge drooggevroren product wordt op vochtresiduen gecontroleerd.

9. Inactivering

Voor geïnactiveerde vaccins wordt een test uitgevoerd op het geneesmiddel in de definitieve recipiënt, tenzij er in een late productiefase wordt getest.

F. CONSTATE SAMENSTELLING VAN DE VERSCHILLENDE CHARGES

Om te waarborgen dat de kwaliteit van charge tot charge van constante kwaliteit is en om aan te tonen dat aan de specificaties wordt voldaan, wordt er voor drie opeenvolgende charges een volledig protocol overgelegd met de resultaten van alle tijdens de productie en op het eindproduct uitgevoerde tests.

G. HOUDBAARHEIDSONDERZOEK

De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 12, lid 3, onder f) en i), bij de aanvraag om een vergunning worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende voorschriften verstrekt.

Er wordt een beschrijving gegeven van het onderzoek dat is uitgevoerd ter bepaling van de door de aanvrager aanbevolen houdbaarheidstermijn. Het gaat hierbij om tests in reële tijd die worden uitgevoerd op een voldoende, overeenkomstig het beschreven fabricageprocedé geproduceerde aantal charges, alsmede op in de definitieve recipiënt(en) bewaarde geneesmiddelen; bij dit onderzoek gaat het om biologische en fysisch-chemische stabiliteitstests.

In de conclusies worden de resultaten opgenomen van analyses op grond waarvan de voorgestelde houdbaarheidstermijn onder alle aanbevolen opslagcondities gemotiveerd is.

Voor in diervoeder toegediende producten worden voor zover nodig ook gegevens verstrekt over de houdbaarheidstermijn van het geneesmiddel in de verschillende mengfasen, wanneer het mengen overeenkomstig de aanbevolen voorschriften plaatsvindt.

Wanneer het eindproduct voor toediening gereconstitueerd wordt of in drinkwater wordt toegediend, worden gegevens over de voorgestelde houdbaarheidstermijn van het op de aanbevolen wijze gereconstitueerde geneesmiddel verstrekt. Gegevens ter onderbouwing van de voorgestelde houdbaarheidstermijn van het gereconstitueerde geneesmiddel worden overgelegd.

Van gecombineerde producten verkregen houdbaarheidsgegevens kunnen als voorlopige gegevens worden gebruikt voor derivaten die een of meer van dezelfde bestanddelen bevatten.

De houdbaarheidstermijn tijdens gebruik wordt gemotiveerd.

De werkzaamheid van eventuele conserveermiddelen wordt aangetoond.

Informatie over de werkzaamheid van conserveermiddelen in andere soortgelijke immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik van dezelfde fabrikant kunnen voldoende zijn.

H. OVERIGE INFORMATIE

Informatie betreffende de kwaliteit van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik die niet aan de orde is gekomen in de voorafgaande rubrieken, kunnen in het dossier worden opgenomen.

DEEL 3: VEILIGHEIDSONDERZOEK

A. INLEIDING EN ALGEMENE VOORSCHRIFTEN

Het veiligheidsonderzoek toont de mogelijke risico's van het immunologische diergeneesmiddel aan, die zich onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden bij dieren kunnen voordoen; deze risico's worden in relatie tot de mogelijke voordelen van het geneesmiddel beoordeeld.

Wanneer immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik uit levende organismen bestaan, in het bijzonder organismen die door gevaccineerde dieren kunnen worden uitgescheiden, dan wordt het mogelijke risico voor niet-gevaccineerde dieren van dezelfde of een andere aan dit risico blootgestelde soort, beoordeeld.

Het veiligheidsonderzoek wordt uitgevoerd bij de doeldiersoort. De toe te passen dosis bevat dezelfde hoeveelheid geneesmiddel als voor gebruik wordt aanbevolen en de voor de veiligheidstest gebruikte charge wordt genomen van een of meer charges die vervaardigd zijn overeenkomstig het fabricageprocedé als beschreven in deel 2 van de aanvraag.

Wanneer een immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik een levend organisme bevat, is de toe te passen dosis bij de in rubriek B, punten 1 en 2, beschreven laboratoriumtests de hoeveelheid geneesmiddel met de maximale titer. Zo nodig kan de concentratie van het antigeen zodanig worden aangepast dat de vereiste dosis bereikt wordt. Bij geïnactiveerde vaccins is de toe te passen dosis gelijk aan de voor gebruik aanbevolen hoeveelheid met het hoogste antigeengehalte, tenzij gemotiveerd wordt waarom dit niet het geval is.

De veiligheidsdocumentatie wordt gebruikt voor de beoordeling van de mogelijke risico's van blootstelling van de mens aan het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, bijvoorbeeld bij toediening aan het dier.

B. LABORATORIUMONDERZOEK

1. Veiligheid bij toediening van één dosis

Het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt in de aanbevolen dosis en op elke aanbevolen wijze van toediening toegediend aan elke soort en categorie dieren waarvoor het bestemd is, met inbegrip van dieren die de minimumleeftijd voor toediening hebben. De dieren worden geobserveerd en onderzocht op tekens van systemische of lokale reacties. Eventueel omvat dit onderzoek ook een post mortem macroscopisch en microscopisch onderzoek van de injectieplaats. Andere objectieve criteria, zoals de rectale temperatuur en de resultaten van prestatieingen, worden schriftelijk vastgelegd.

De dieren worden geobserveerd en onderzocht tot het tijdstip waarop geen reactie meer kan worden verwacht, doch in alle gevallen dienen observatie- en onderzoekperioden van ten minste 14 dagen na toediening te worden aangehouden.

Dit onderzoek kan deel uitmaken van het onderzoek bij herhaalde toediening overeenkomstig punt 3, of achterwege worden gelaten wanneer de resultaten van het onderzoek bij de toediening van een overdosis overeenkomstig punt 2 geen tekens van systemische of lokale reacties aan het licht hebben gebracht.

2. Veiligheid bij een toediening van een overdosis

Tests met een overdosis zijn alleen voor levende immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik noodzakelijk.

Een overdosis van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt op elke aanbevolen wijze van toediening toegediend aan de meest gevoelige categorieën doeldieren, tenzij gemotiveerd wordt waarom de gevoeligste van verscheidene soortgelijke wijzen van toediening gekozen wordt. Bij per injectie toegediende immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik wordt bij de keuze van doses en wijze(n) van toediening rekening gehouden met het maximumvolume dat op één enkele injectieplaats kan worden toegediend. De dieren worden gedurende ten minste 14 dagen na de laatste toediening geobserveerd en onderzocht op tekens van systemische en lokale reacties. Andere criteria, zoals de rectale temperatuur en de resultaten van prestatieingen, worden schriftelijk vastgelegd.

Eventueel omvat het onderzoek ook een post mortem macroscopisch en microscopisch onderzoek van de injectieplaats, indien dit niet overeenkomstig punt 1 gebeurt is.

3. Veiligheid bij herhaalde toediening van een dosis

Bij immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die in het kader van een basisvaccinatieschema meermaals toegediend worden is een onderzoek van de herhaalde toediening van een dosis verplicht om daardoor optredende bijwerkingen te kunnen vaststellen. Dit onderzoek wordt uitgevoerd op de meest gevoelige categorieën doeldieren (zoals bepaalde rassen en leeftijdscategorieën), waarbij elke aanbevolen wijze van toediening wordt toegepast.

De dieren worden gedurende ten minste 14 dagen na de laatste toediening geobserveerd en onderzocht op tekens van systemische en lokale reacties. Andere objectieve criteria, zoals de rectale temperatuur en de resultaten van prestatieingen, worden schriftelijk vastgelegd.

4. Onderzoek van de voortplantingsfunctie

Onderzoek van de voortplantingsfunctie wordt overwogen wanneer de gegevens doen vermoeden dat de grondstof waaruit het geneesmiddel is verkregen, een risicofactor kan vormen. De voortplantingsfunctie van mannelijke en niet-drachtige en drachtige vrouwelijke dieren wordt met toediening van de aanbevolen dosis en door middel van de gevoeligste wijze van toediening onderzocht. Bovendien worden zowel de schadelijke effecten op de nakomelingen als de teratogene en abortieve werking onderzocht.

Deze onderzoeken kunnen deel uitmaken van het in de punten 1, 2 en 3 beschreven veiligheidsonderzoek of van het praktijkonderzoek overeenkomstig rubriek C.

5. Onderzoek van immunologische functies

Wanneer het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik de immuunrespons van het gevaccineerde dier of de nakomelingen ervan nadelig kan beïnvloeden, wordt er adequaat onderzoek naar de immunologische functies uitgevoerd.

6. Speciale voorschriften betreffende levende vaccins

6.1. *Verspreiding van de vaccinstam*

Verspreiding van de vaccinstam van gevaccineerde naar niet-gevaccineerde doeldieren waarvoor het geneesmiddel bestemd is, wordt onderzocht, waarbij gebruik wordt gemaakt van de aanbevolen wijze van toediening die het meest waarschijnlijk tot verspreiding leidt. Bovendien kan het nodig zijn een onderzoek naar verspreiding te doen bij diersoorten waarvoor het geneesmiddel niet is bestemd en die zeer gevoelig voor een levende vaccinstam zouden kunnen zijn.

6.2. *Verspreiding in het gevaccineerde dier*

Feces, urine, melk, eieren, afscheidingsproducten uit mond en neus en andere afscheidingsproducten worden – voor zover van toepassing – op de aanwezigheid van het organisme gecontroleerd. Bovendien kan onderzoek naar de verspreiding van de vaccinstam in het lichaam noodzakelijk zijn, waarbij speciaal aandacht wordt besteed aan de voorkeursplaatsen voor vermenigvuldiging van de organismen. Ten aanzien van levende vaccins tegen zoönoses in de zin van Richtlijn 2003/99/EG van het Europees Parlement en de Raad ⁽¹⁾ die bij voor de productie van levensmiddelen bestemde dieren worden toegepast, wordt bij dit onderzoek in het bijzonder rekening gehouden met de persistentie van het organisme op de injectieplaats.

6.3. *Terugkeer naar virulentie van verzwakte vaccins*

De terugkeer naar virulentie wordt onderzocht met het master seed. Wanneer het master seed niet in voldoende hoeveelheid beschikbaar is, wordt het voor de productie gebruikte materiaal met het laagste passagegetal onderzocht. Het gebruik van een andere optie betreffende de passagegetallen wordt gerechtvaardigd. De eerste vaccinatie wordt uitgevoerd via de wijze van toediening die het meest waarschijnlijk tot terugkeer naar virulentie leidt. Er vinden vijf achtereenvolgende passages door doeldieren plaats, tenzij meer passages kunnen worden gemotiveerd of het organisme eerder uit de proefdieren verdwijnt. Wanneer het organisme zich niet voldoende vermenigvuldigt, vinden er zoveel mogelijk passages in de doeldiersoort plaats.

6.4. *Biologische eigenschappen van de vaccinstam*

Er kunnen andere tests nodig zijn om de intrinsieke biologische eigenschappen van de vaccinstam (bijvoorbeeld neurotropisme) zo nauwkeurig mogelijk te bepalen.

6.5. *Recombinatie of genoom-herschikking van stammen*

Mogelijke recombinatie of genoom-herschikking met veld- of andere stammen wordt besproken.

7. Veiligheid van de toediener

Deze rubriek bevat een beschouwing van de in de voorafgaande rubrieken vastgestelde effecten die deze relateert aan het soort en de omvang van de blootstelling van de mens aan het geneesmiddel om waarschuwingen voor de toediener en andere risicomanagementmaatregelen te kunnen formuleren.

⁽¹⁾ PB L 325 van 12.12.2003, blz. 31.

8. Onderzoek van residuen

Bij immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik zal het normaliter niet nodig zijn de residuen te onderzoeken. Waar echter hulpstoffen en/of conserveermiddelen worden gebruikt bij de vervaardiging van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, wordt aandacht geschonken aan de mogelijkheid dat er residuen in de levensmiddelen achterblijven. Zo nodig wordt de uitwerking van zulke residuen onderzocht.

Er wordt een voorstel met betrekking tot de wachttijd overgelegd, waarvan de geschiktheid met inachtneming van onderzoek naar residuen dat eventueel reeds is verricht, wordt besproken.

9. Interacties

Als in de samenvatting van de kenmerken van het product is aangegeven dat het verenigbaar is met andere immunologische geneesmiddelen, wordt de veiligheid van de combinatie onderzocht. Alle bekende interacties met andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden beschreven.

C. PRAKTIJKONDERZOEK

De resultaten van het laboratoriumonderzoek worden aangevuld met gegevens uit praktijkonderzoek, waarbij gebruik wordt gemaakt van charges die representatief zijn voor het fabricageproces als beschreven in de vergunning voor het in de handel brengen, tenzij er gegronde redenen worden gegeven om dit na te laten. Zowel de veiligheid als de werkzaamheid kunnen tijdens hetzelfde praktijkonderzoek worden onderzocht.

D. MILIEURISICOBEOORDELING

Het doel van de milieurisicobeoordeling is de mogelijke schadelijke gevolgen te beoordelen die het gebruik van het product voor het milieu kan opleveren en eventuele voorzorgsmaatregelen aan te geven om deze risico's te beperken.

De beoordeling omvat normaliter twee fasen. De eerste fase wordt in alle gevallen uitgevoerd. De details van de beoordeling worden in overeenstemming met de vastgestelde richtsnoeren verstrekt. In de beoordeling zal de mogelijke blootstelling van het milieu aan het geneesmiddel en aan een dergelijke blootstelling verbonden risico aangegeven, waarbij in het bijzonder op de volgende punten wordt gelet:

- de doeldiersoorten en het voorgestelde gebruikspatroon,
- de wijze van toediening, in het bijzonder de mate waarin het geneesmiddel waarschijnlijk rechtstreeks in het milieu terechtkomt,
- de mogelijke uitscheiding van het geneesmiddel of de werkzame stoffen ervan door behandelde dieren in het milieu; de persistentie van deze stoffen,
- de verwijdering van ongebruikte of afvalproducten.

In geval van levende vaccinstammen, die zoönotisch van aard zijn, wordt het risico voor mensen beoordeeld.

Wanneer de conclusies over de eerste fase op mogelijke blootstelling van het milieu aan het geneesmiddel duiden, gaat de aanvrager over tot de tweede fase en beoordeelt hij de mogelijke risico's die het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik voor het milieu zou kunnen opleveren. Waar nodig wordt verder onderzoek verricht naar de uitwerking van het geneesmiddel op het milieu (bodem, water, lucht, waterfauna en -flora en andere organismen dan waarvoor het bedoeld is).

E. BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK DIE GEHEEL OF GEDEELTELIJK UIT GENETISCH GEMODIFICEERDE ORGANISMEN BESTAAN

Bij een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaat, gaat de aanvraag ook vergezeld van de overeenkomstig artikel 2 en deel C van Richtlijn 2001/18/EG vereiste documenten.

DEEL 4: WERKZAAMHEIDSTESTEN

HOOFDSTUK I

1. Algemene beginselen

Het doel van het in dit deel beschreven onderzoek is de werkzaamheid van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik aan te tonen of te bevestigen. Alle beweringen van de aanvrager met betrekking tot de eigenschappen, de werking en het gebruik van het geneesmiddel worden volledig ondersteund door de resultaten van specifiek in de vergunningsaanvraag voor het in de handel brengen vermeld onderzoek.

2. Uitvoering van het onderzoek

Alle werkzaamheidsonderzoeken worden uitgevoerd volgens een weloverwogen, gedetailleerd protocol, dat voor het begin van het onderzoek schriftelijk wordt vastgelegd. Het toezicht op het welzijn van de proefdieren valt onder de verantwoordelijkheid van de dierenarts en bij het opstellen van elk onderzoeksprotocol en gedurende de gehele onderzoeksduur wordt hiermee ten volle rekening gehouden.

Voor de organisatie, de uitvoering, het verzamelen van gegevens, documentatie en controle van de werkzaamheidsonderzoeken zijn vooraf gestelde systematische schriftelijke procedures vereist.

Praktijkonderzoek wordt uitgevoerd in overeenstemming met de vaste beginselen van goede klinische praktijk, tenzij gemotiveerd wordt waarom dit niet het geval is.

Voor het begin van elk praktijkonderzoek wordt toestemming van de eigenaar van de bij de proeven te gebruiken dieren verkregen en vastgelegd, nadat deze op de hoogte is gesteld. De eigenaar van de dieren wordt met name schriftelijk ingelicht omtrent de consequenties van deelneming aan de proeven voor de latere verwijdering van de behandelde dieren en het gebruik van deze dieren voor voedingsmiddelen. Een door de eigenaar van de dieren medeondertekende en gedateerde kopie van deze mededeling wordt bij de documentatie over de proeven gevoegd.

Tenzij het praktijkonderzoek blind wordt uitgevoerd, zijn de bepalingen van de artikelen 55, 56 en 57 op dezelfde wijze van toepassing op de etikettering van formuleringen voor gebruik bij diergeneeskundige praktijkonderzoeken. In alle gevallen worden op het etiket duidelijk zichtbaar en onuitwisbaar de woorden „alleen voor diergeneeskundig praktijkonderzoek” vermeld.

HOOFDSTUK II

A. Algemene voorschriften

1. De keuze van de antigenen of vaccinstammen wordt gemotiveerd op basis van epizoötische gegevens.
2. De in het laboratorium uitgevoerde werkzaamheidsonderzoeken zijn gecontroleerde onderzoeken, waarbij tevens niet-behandelde controledieren worden onderzocht, tenzij dit uit het oogpunt van het dierenwelzijn niet verantwoord is en de werkzaamheid op een andere wijze kan worden aangetoond.

In het algemeen wordt dit laboratoriumonderzoek ondersteund door onder praktijkomstandigheden uitgevoerd onderzoek, waarbij tevens niet-behandelde controledieren betrokken zijn.

Alle onderzoeken worden dusdanig gedetailleerd beschreven dat deze bij op verzoek van de bevoegde autoriteit uitgevoerde gecontroleerde onderzoeken reproduceerbaar zijn. De onderzoeker toont de wetenschappelijke waarde van alle desbetreffende methoden aan.

Alle verkregen resultaten, zowel gunstig als ongunstig, worden vermeld.

3. De werkzaamheid van een immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt voor elke categorie van doeldiersoorten waarvoor vaccinatie is aanbevolen, aangetoond via elke aanbevolen wijze van toediening en met gebruikmaking van het voorgestelde toedieningsschema. De invloed van passief verkregen en van de moeder meegekregen antilichamen op de werkzaamheid van een vaccin wordt in voorkomend geval op afdoende wijze beoordeeld. Het begin en de duur van de bescherming wordt door onderzoeksgegevens ondersteund, tenzij er gegronde redenen worden gegeven om dit na te laten.
4. De werkzaamheid van elk van de componenten van polyvalente en gecombineerde immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik wordt aangetoond. Indien het geneesmiddel wordt aanbevolen voor toediening in combinatie met of op dezelfde tijd als een ander diergeneesmiddel, wordt de verenigbaarheid hiervan aangetoond.
5. Wanneer een geneesmiddel een onderdeel vormt voor een door de aanvrager aanbevolen vaccinatieschema, wordt het „priming”- of „booster”-effect of de bijdrage van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik aan de doeltreffendheid van het schema als geheel aangetoond.
6. De toe te passen dosis bevat dezelfde hoeveelheid geneesmiddelen als voor gebruik wordt aanbevolen en de voor de werkzaamheidstest gebruikte charge wordt genomen van een of meer charges die volgens het in deel 2 van de aanvraag fabricageprocedé beschreven zijn vervaardigd.
7. Als in de samenvatting van de kenmerken van het product is aangegeven dat het verenigbaar is met andere immunologische geneesmiddelen, wordt de werkzaamheid van de combinatie onderzocht. Alle bekende interacties met andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden beschreven. Gelijkijdig of gecombineerd gebruik kan worden toegestaan als dit door adequate studies wordt ondersteund.
8. Met betrekking tot aan dieren toegediende diagnostische immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik geeft de aanvrager aan hoe de reacties op het geneesmiddel moeten worden geïnterpreteerd.
9. Voor vaccins die erop gericht zijn onderscheid te maken tussen gevaccineerde en besmette dieren (markervaccins), waarbij de werkzaamheidstests gebaseerd zijn op diagnostische in-vitrotests, worden voldoende gegevens over de diagnostische tests aangeleverd om een goede beoordeling van de beweringen met betrekking tot de eigenschappen van het markervaccin mogelijk te maken.

B. Laboratoriumproeven

1. In beginsel wordt de werkzaamheid onder goed gecontroleerde laboratoriumomstandigheden aangetoond door challenge-proeven na toediening volgens de aanbevolen gebruiksvorschriften van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik aan het doeldier. De omstandigheden waaronder de challenge-proef wordt uitgevoerd, benaderen de natuurlijke omstandigheden voor besmetting zo dicht mogelijk. Er worden nadere gegevens over de stam van de challenge-proef en de relevantie ervan verstrekt.

Voor levende vaccins wordt gebruikgemaakt van charges die de minimale werkzaamheid of titer bevatten, tenzij er redenen zijn om hiervan af te zien. Voor andere producten wordt gebruikgemaakt van charges die het minimale gehalte aan werkzame stoffen bevatten, tenzij er redenen zijn om hiervan af te zien.

2. Indien mogelijk worden een specificatie en documentatie gegeven betreffende het immuunmechanisme (cellulair/humoraal, lokaal/algemene klassen immunoglobuline) dat begint te werken na toediening van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik op de aanbevolen wijze van toediening aan de doeldieren.

C. Praktijkonderzoek

1. De resultaten van het laboratoriumonderzoek worden aangevuld met ondersteunende gegevens uit praktijkonderzoek, waarbij gebruik wordt gemaakt van charges die representatief zijn voor het fabricageprocedé als beschreven in de vergunning voor het in de handel brengen, tenzij er redenen zijn om hiervan af te zien. De veiligheid en de werkzaamheid kunnen in hetzelfde praktijkonderzoek worden onderzocht.
2. Indien de werkzaamheid niet door laboratoriumonderzoek kan worden aangetoond, kan het aanvaardbaar zijn alleen praktijkonderzoek uit te voeren.

DEEL 5: GEGEVENS EN BESCHEIDEN

A. INLEIDING

Het dossier over onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid bevat een inleiding waarin het onderwerp van onderzoek wordt gedefinieerd en de proeven die overeenkomstig deel 3 en 4 zijn uitgevoerd, worden vermeld; tevens bevat het een samenvatting met gedetailleerde verwijzingen naar de gepubliceerde literatuur. Deze samenvatting bevat een objectieve discussie van alle verkregen resultaten, met een conclusie betreffende de veiligheid en werkzaamheid van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik. Het eventueel achterwege laten van onderzoeken en proeven wordt vermeld en gemotiveerd.

B. LABORATORIUMONDERZOEK

Van elk onderzoek worden de volgende gegevens verstrekt:

1. een samenvatting;
2. de naam van de instantie die het onderzoek heeft verricht;
3. een gedetailleerd onderzoeksprotocol, met een beschrijving van de gebruikte methoden, apparatuur en materialen, bijzonderheden zoals de soort of het ras van de dieren, de categorie dieren, de herkomst, de identificatie en het aantal, de omstandigheden waaronder zij gehuisvest waren en gevoederd werden (met vermelding van onder andere of zij vrij waren van specifieke pathogenen en/of specifieke antilichamen, de aard en hoeveelheid van eventueel in het voeder aanwezige toevoegingsmiddelen), dosis, wijze-, schema- en data van toediening en een motivering van de toegepaste statistische methoden;
4. bij controledieren: of zij al dan niet een placebo hebben gekregen;
5. bij behandelde dieren en indien nodig, of zij het testproduct of een ander in de Gemeenschap toegelaten product hebben gekregen;
6. alle algemene en individuele observaties en verkregen gunstige of ongunstige resultaten (met gemiddelden en standaardafwijkingen). De gegevens worden dusdanig gedetailleerd beschreven dat de resultaten, onafhankelijk van de interpretatie door de auteur, kritisch kunnen worden beoordeeld. De onbewerkte gegevens worden in tabelvorm overgelegd. Ter verklaring en als voorbeeld kunnen de resultaten vergezeld gaan van kopieën van registraties, microfiches enz.;
7. de aard, frequentie en duur van waargenomen bijwerkingen;
8. het aantal voortijdig uit het onderzoek teruggetrokken dieren en de redenen hiervoor;
9. een statistische analyse van de resultaten, indien het testprogramma dit impliceert, en variantie in de gegevens;
10. het vóórkomen en verloop van eventuele tussentijds optredende ziekten;
11. alle bijzonderheden betreffende andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik dan die welke in onderzoek zijn, waarvan toediening in de loop van het onderzoek noodzakelijk was;
12. een objectieve discussie over de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel.

C. PRAKTIJKONDERZOEK

De bijzonderheden betreffende het praktijkonderzoek zijn dusdanig gedetailleerd dat een objectieve beoordeling mogelijk is. Deze omvatten het volgende:

1. een samenvatting;
2. naam, adres, functie en kwalificaties van de leider van het onderzoek;
3. plaats en datum van toediening; identiteitscode die kan worden gekoppeld aan naam en adres van de eigenaar van het (de) dier(en);
4. bijzonderheden over het onderzoeksprotocol, met een beschrijving van de gebruikte methoden, apparaten en materialen, bijzonderheden betreffende de wijze van toediening, het toedieningsschema, de dosis, de categorie dieren, de duur van de observatie, de serologische reactie en ander na de toediening op de dieren verricht onderzoek;
5. bij controledieren: of zij al dan niet een placebo hebben gekregen;
6. gegevens over de identificatie van de behandelde en de controledieren (collectief of individueel), zoals soort, ras of stam, leeftijd, gewicht, geslacht en fysiologische status;
7. een korte beschrijving van de fok- en voedermethoden, met opgave van de aard en hoeveelheid van eventueel in het voeder aanwezige toevoegingsmiddelen;
8. alle bijzonderheden over waarnemingen, prestaties en resultaten (met gemiddelden en standaardafwijkingen); individuele gegevens worden verstrekt wanneer proeven en metingen op individuele dieren zijn verricht;
9. alle observaties en gunstige of ongunstige onderzoeksresultaten, met volledige vermelding van de observaties en de resultaten van de voor de beoordeling van het geneesmiddel noodzakelijke objectieve effectiviteitstesten; de toegepaste methoden worden nauwkeurig aangegeven en de betekenis van eventuele variaties in de resultaten wordt toegelicht;
10. de uitwerking op de groeiprestaties van de dieren;
11. het aantal voortijdig uit het onderzoek teruggetrokken dieren en de reden voor terugtrekking;
12. de aard, frequentie en duur van waargenomen bijwerkingen;
13. het vóórkomen en verloop van eventuele tussentijds optredende ziekten;
14. alle bijzonderheden betreffende andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik dan die welke in onderzoek zijn, die hetzij vóór hetzij gelijktijdig met het testproduct of tijdens de observatieperiode zijn toegediend; bijzonderheden over eventueel waargenomen interacties;
15. een objectieve discussie over de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel.

DEEL 6: LITERATUUROPGAVE

Van in de samenvatting in deel 1 vermelde literatuur wordt een gedetailleerde opgave gedaan en worden kopieën verstrekt.

TITEL III

VEREISTEN VOOR SPECIFIEKE AANVRAGEN VAN VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

1. **Generieke geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik**

Aanvragen op basis van artikel 13 (generieke geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik) bevatten de in deel 1 en 2 van titel I van deze bijlage bedoelde gegevens, alsmede een milieurisicobeoordeling en gegevens waaruit blijkt dat het product dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stoffen en dezelfde farmaceutische vorm heeft als het referentiegeneesmiddel en gegevens waaruit de biologische equivalentie met het referentiegeneesmiddel blijkt. Als het referentiegeneesmiddel een biologisch geneesmiddel is, wordt aan de documentatievereisten van deel 2 voor gelijkwaardige biologische geneesmiddelen voldaan.

Voor generieke geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik wordt in de uitvoerige, kritische samenvattingen over veiligheid en werkzaamheid in het bijzonder aandacht aan de volgende elementen besteed:

- de gronden waarop het geneesmiddel in wezen gelijkwaardig wordt geacht;
- een samenvatting van de verontreinigingen die voorkomen in charges van de werkzame stof(fen) en van het eindproduct (en indien relevant de ontledingsproducten die bij opslag ontstaan) als voorgesteld voor gebruik in de in de handel te brengen geneesmiddelen, met een beoordeling van deze verontreinigingen;
- een beoordeling van de onderzoeken naar de biologische equivalentie of een motivering waarom de onderzoeken niet volgens de vastgestelde richtsnoeren zijn uitgevoerd;
- indien van toepassing verstrekt de aanvrager aanvullende gegevens om de gelijkwaardigheid aan te tonen van de veiligheids- en werkzaamheidskenmerken van verschillende zouten, esters of derivaten van een werkzame stof waarvoor een vergunning is verleend; deze gegevens bevatten bewijs dat er geen wijziging optreedt in de farmacokinetische of farmacodynamische eigenschappen van het therapeutische deel en/of in de toxiciteit die het veiligheids- en werkzaamheidsprofiel kan veranderen.

Elke bewering in de samenvatting van de kenmerken van het product die niet bekend is of is afgeleid van de kenmerken van het geneesmiddel en/of de therapeutische categorie ervan, wordt in de niet-klinische of klinische overzichten en samenvattingen besproken en onderbouwd met gepubliceerde literatuur en/of aanvullend onderzoek;

Voor generieke geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die bestemd zijn om intramusculair, subcutaan of transdermaal te worden toegediend, wordt de volgende aanvullende informatie verstrekt:

- bewijs van gelijke of afwijkende depletie van residuen van de plaats van toediening, eventueel onderbouwd door relevante onderzoeken naar depletie van residuen;
- bewijs van de tolerantie van de doeldieren op de plaats van toediening, eventueel onderbouwd door relevante onderzoeken naar de tolerantie van de doeldieren.

2. **Gelijkwaardige biologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik**

Indien een biologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat gelijkwaardig is aan een referentie-biologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, niet voldoet aan de voorwaarden in de definitie van generieke geneesmiddelen, blijft de te verstrekken informatie overeenkomstig artikel 13, lid 4, niet beperkt tot deel 1 en 2 (chemische, farmaceutische en biologische gegevens), aangevuld met gegevens over de biologische equivalentie en de biologische beschikbaarheid. In dergelijke gevallen worden aanvullende gegevens verstrekt, met name over de veiligheid en werkzaamheid van het product.

- Per geval wordt overeenkomstig de relevante wetenschappelijke richtsnoeren vastgesteld welke en in welke mate aanvullende gegevens (d.w.z. toxicologisch en ander veiligheidsonderzoek en relevant klinisch onderzoek) moeten worden verstrekt.
- Vanwege de diversiteit van biologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik stelt de bevoegde autoriteit, rekening houdend met de specifieke kenmerken van elk afzonderlijk geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, vast welke in deel 3 en 4 bedoelde onderzoeken nodig zijn.

De toe te passen algemene beginselen worden behandeld in door het Bureau goed te keuren richtsnoeren, waarbij rekening wordt gehouden met de kenmerken van het betrokken biologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik. Indien het referentie-biologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik meer dan één indicatie heeft, worden de werkzaamheid en veiligheid van het volgens de aanvrager gelijkwaardige biologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik voor elke in de aanvraag vermelde indicatie afzonderlijk gemotiveerd of zo nodig aangetoond.

3. Langdurig gebruik in de diergeneeskundige praktijk

Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvan de werkzame stoffen „reeds lang in de diergeneeskundige praktijk worden gebruikt”, als bedoeld in artikel 13 bis, en die een erkende werkzaamheid alsmede een aanvaardbaar veiligheidsniveau bieden, gelden de volgende specifieke regels:

De aanvrager verstrekt deel 1 en 2 overeenkomstig titel I van deze bijlage.

Voor deel 3 en 4 wordt in een gedetailleerd wetenschappelijk literatuuroverzicht aandacht aan alle veiligheids- en werkzaamheidsaspecten besteed.

De volgende specifieke voorschriften gelden voor het aantonen van langdurig gebruik in de diergeneeskundige praktijk:

3.1. Om vast te stellen dat bestanddelen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik reeds lang in de diergeneeskundige praktijk worden gebruikt, wordt rekening gehouden met de volgende factoren:

- a) de periode dat de werkzame stof is gebruikt;
- b) kwantitatieve aspecten van het gebruik van de werkzame stof;
- c) de mate van wetenschappelijke belangstelling voor het gebruik van de werkzame stof (zoals die tot uiting komt in de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur);
- d) de samenhang in de wetenschappelijke beoordeling.

De periode die nodig is om te kunnen vaststellen dat een werkzame stof reeds lang in de praktijk wordt gebruikt, kan van geval tot geval verschillen. Deze mag echter in geen geval korter zijn dan tien jaar, gerekend vanaf het eerste systematische en gedocumenteerde gebruik van de werkzame stof als geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in de Gemeenschap.

3.2. De door de aanvrager verstrekte documentatie bestrijkt alle aspecten van de beoordeling van de veiligheid en/of de werkzaamheid van het product voor de voorgestelde indicatie in de doeldiersoort volgens de voorgestelde wijze van toediening en het voorgestelde doseringsschema. De documentatie omvat onder andere (een verwijzing naar) een overzicht van de relevante literatuur, waarbij rekening wordt gehouden met onderzoek voor en na het in de handel brengen en met de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur over de opgedane ervaring in de vorm van epidemiologisch onderzoek en met name vergelijkend epidemiologisch onderzoek. Alle documentatie wordt vermeld, ongeacht of deze positief of negatief is. Met betrekking tot de bepalingen inzake „langdurig gebruik in de diergeneeskundige praktijk” is het met name noodzakelijk te verduidelijken dat „literatuurverwijzingen” naar andere bronnen van bewijsmateriaal (onderzoek na het in de handel brengen, epidemiologisch onderzoek enz.) en niet alleen gegevens betreffende proeven en onderzoeken kunnen dienen als geldig bewijsmiddel voor de veiligheid en de werkzaamheid van een geneesmiddel, indien in de aanvraag op bevredigende wijze het gebruik van deze informatiebronnen wordt toegelicht en gerechtvaardigd.

- 3.3. Bijzondere aandacht wordt besteed aan eventuele ontbrekende informatie en er wordt uitgelegd waarom ondanks het ontbreken van bepaalde onderzoeksresultaten toch sprake is van een aanvaardbaar niveau van veiligheid en/of werkzaamheid.
- 3.4. In de uitvoerige, kritische samenvattingen over veiligheid en werkzaamheid wordt uiteengezet wat de relevantie is van eventuele ingediende gegevens die betrekking hebben op een ander product dan hetgeen in de handel zal worden gebracht. Beoordeeld wordt of het onderzochte geneesmiddel ondanks de bestaande verschillen als gelijkwaardig kan worden beschouwd met het product waarvoor een vergunning wordt aangevraagd.
- 3.5. Ervaring met andere producten die dezelfde bestanddelen bevatten, is bijzonder belangrijk en de aanvrager houdt uitdrukkelijk rekening met dit aspect.

4. Combinatiegeneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

Voor aanvragen op basis van artikel 13 ter wordt voor het combinatiegeneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik een dossier met de delen 1, 2, 3 en 4 verstrekt. Het is niet noodzakelijk onderzoeken naar de veiligheid en werkzaamheden van elke werkzame stof te verstrekken. Het is echter mogelijk informatie over de afzonderlijke werkzame stoffen in de aanvraag voor een geneesmiddelencombinatie op te nemen. De indiening van gegevens over elke afzonderlijke werkzame stof kan, in combinatie met de vereiste onderzoeken naar de gebruiksveiligheid, de onderzoeken naar depletie van residuen en de klinische onderzoeken naar het combinatiegeneesmiddel, worden beschouwd als voldoende motivering om gegevens over het combinatiegeneesmiddel uit het oogpunt van het dierenwelzijn en onnodige dierproeven achterwege te laten, tenzij er een vermoeden is dat interactie tot een hogere toxiciteit leidt. In voorkomend geval wordt informatie verstrekt over de fabricagelocaties en de veiligheidsbeoordeling voor vreemd materiaal.

5. Aanvragen voor toestemming op grond van informatie

Aanvragen op basis van artikel 13 quater bevatten de in deel 1 van titel I van deze bijlage bedoelde gegevens, mits de vergunninghouder voor het oorspronkelijke geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik de aanvrager toestemming heeft gegeven om te verwijzen naar de inhoud van deel 2, 3 en 4 van het dossier van dat product. In dat geval is het niet nodig uitvoerige, kritische samenvattingen over kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid in te dienen.

6. Documentatie voor aanvragen in uitzonderlijke omstandigheden

Een vergunning voor het in de handel brengen kan worden verleend op voorwaarde dat de aanvrager aan bepaalde verplichtingen voldoet om specifieke procedures te volgen, met name met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, wanneer de aanvrager, zoals bepaald in artikel 26, lid 3, van deze richtlijn, kan aantonen dat hij geen volledige gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid bij normaal gebruik kan verschaffen.

Voor het vaststellen van de essentiële vereisten waaraan alle in dit deel genoemde aanvragen moeten voldoen, moeten richtsnoeren door het Bureau worden vastgesteld.

7. Gemengde aanvragen

Gemengde aanvragen zijn aanvragen waarin deel 3 en/of 4 van het dossier bestaan uit door de aanvrager uitgevoerde onderzoeken naar de veiligheid en werkzaamheid, alsmede literatuurverwijzingen. De overige delen komen overeen met de in deel 1 van titel I van deze bijlage beschreven structuur. De bevoegde autoriteit aanvaardt per geval de door de aanvrager voorgestelde vorm.

TITEL IV

VEREISTEN VOOR AANVRAGEN VAN VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN VAN SPECIFIEKE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

Dit deel bevat specifieke eisen die aan bepaalde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden gesteld met betrekking tot de aard van de werkzame stoffen die zij bevatten.

1. IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

A. BASISDOSSIER VACCINANTIGEEN

Voor bepaalde immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik wordt, in afwijking van de bepalingen van titel II, deel 2, rubriek C, over werkzame stoffen, het concept van een basisdossier vaccinantigeen geïntroduceerd.

Voor de toepassing van deze bijlage wordt onder „basisdossier vaccinantigeen” verstaan een op zichzelf staand deel van het aanvraagdossier van een vergunning voor het in de handel brengen van een vaccin, dat alle relevante informatie over kwaliteit bevat over de werkzame stoffen die deel van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik uitmaken. Het op zichzelf staande deel mag gemeenschappelijk zijn voor een of meer monovalente en/of gecombineerde vaccins die door dezelfde aanvrager of houder van een vergunning voor het in de handel brengen worden ingediend.

Er worden wetenschappelijke richtsnoeren voor de indiening en beoordeling van het basisdossier vaccinantigeen door het Bureau vastgesteld. De procedure voor de indiening en beoordeling van het basisdossier vaccinantigeen stemt overeen met de richtsnoeren die de Commissie heeft gepubliceerd in *The rules governing medicinal products in the European Union*, Volume 6B, Notice to Applicants.

B. MEERSTAMMENDOSSIER

Voor bepaalde immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (mond-en-klauwzeer, aviaire influenza en bluetongue) wordt, in afwijking van de bepalingen van titel II, deel 2, rubriek C, over werkzame stoffen, het concept van een meerstammendossier geïntroduceerd.

Onder een meerstammendossier wordt verstaan één dossier dat de relevante gegevens bevat voor een unieke en diepgaande beoordeling van de verschillende opties van stammen/combinaties van stammen, waardoor vergunningverlening voor vaccins tegen virussen met antigeenvariatie mogelijk wordt gemaakt.

Er worden wetenschappelijke richtsnoeren voor de indiening en beoordeling van meerstammendossiers door het Bureau vastgesteld. De procedure voor de indiening en beoordeling van meerstammendossiers stemt overeen met de richtsnoeren die de Commissie heeft gepubliceerd in *The rules governing medicinal products in the European Union*, Volume 6B, Notice to Applicants.

2. HOMEOPATHISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

Dit hoofdstuk bevat specifieke bepalingen over de toepassing van deel 2 en 3 van titel I op homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, als gedefinieerd in artikel 1, punt 8.

Deel 2

De bepalingen van deel 2 zijn van toepassing op de documenten die overeenkomstig artikel 18 worden ingediend bij de vereenvoudigde registratie van de in artikel 17, lid 1, bedoelde homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en op de documenten voor de toelating van andere homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, als bedoeld in artikel 19, lid 1, behoudens de volgende wijzigingen.

a) Terminologie

De Latijnse naam van de homeopathische grondstof die in het aanvraagdossier voor een vergunning voor het in de handel brengen is beschreven, komt overeen met de Latijnse titel van de *Europese Farmacopee* of bij afwezigheid daarvan van een officiële farmacopee van een lidstaat. In voorkomend geval worden de in elke lidstaat gebruikte traditionele naam of namen vermeld.

b) Controle van de grondstoffen

De bij de aanvraag gevoegde gegevens en bescheiden over grondstoffen, dat wil zeggen alle gebruikte materialen, met inbegrip van basismaterialen en tussenproducten tot aan de uiteindelijke verdunde oplossing die in het homeopathische eindproduct voor diergeneeskundig gebruik worden opgenomen, worden aangevuld met aanvullende gegevens over de homeopathische grondstof.

De algemene kwaliteitseisen gelden voor alle grondstoffen en basismaterialen, alsook voor tussenstappen in het fabricageprocedé dat leidt tot de uiteindelijke verdunde oplossing die in het homeopathische eindproduct wordt opgenomen. Wanneer een toxisch bestanddeel aanwezig is, wordt dit zo mogelijk in de uiteindelijke verdunde oplossing gecontroleerd. Als dit vanwege de hoge verdunningsgraad echter niet mogelijk is, wordt in de regel in een eerder stadium op het toxische bestanddeel gecontroleerd. Elke stap van het fabricageprocedé, van de grondstof tot de uiteindelijke verdunde oplossing die in het eindproduct wordt opgenomen, wordt volledig beschreven.

Indien sprake is van verdunning, vindt deze plaats volgens de homeopathische fabricagemethoden die zijn vastgelegd in de desbetreffende monografie van de *Europese Farmacopee* of anders in een officiële farmacopee van een lidstaat.

c) *Controle van het eindproduct*

Voor de homeopathische eindproducten voor diergeneeskundig gebruik gelden de algemene kwaliteitseisen. Elke uitzondering wordt door de aanvrager naar behoren gemotiveerd.

Alle toxicologisch relevante bestanddelen worden kwalitatief en kwantitatief geanalyseerd. Indien gemotiveerd kan worden dat kwalitatieve en/of kwantitatieve analyse van alle toxicologisch relevante bestanddelen niet mogelijk is, bijvoorbeeld door de verdunning ervan in het eindproduct, wordt de kwaliteit aangetoond door volledige validatie van het fabricage- en verdunprocedé.

d) *Houdbaarheidsonderzoek*

De houdbaarheid van het eindproduct wordt aangetoond. De houdbaarheidsgegevens van homeopathische grondstoffen kunnen over het algemeen ook worden aangehouden voor de eruit verkregen verdunningen en potentiëringen. Indien door de verdunningsgraad de werkzame stof niet kwalitatief of kwantitatief kan worden geanalyseerd, kunnen de houdbaarheidsgegevens van de farmaceutische vorm in aanmerking worden genomen.

Deel 3

De bepalingen van deel 3 zijn van toepassing op de vereenvoudigde registratie van de in artikel 17, lid 1, van deze richtlijn bedoelde homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik met de volgende specificatie, onverminderd de bepalingen van Verordening (EEG) nr. 2377/90 voor substanties in homeopathische grondstoffen die bestemd zijn om te worden toegediend aan voor de productie van levensmiddelen bestemde dieren.

Als er informatie ontbreekt, moeten hiervoor redenen worden opgegeven; zo wordt bijvoorbeeld uitgelegd waarom ondanks het ontbreken van bepaalde onderzoeksresultaten toch sprake is van een aanvaardbaar niveau van veiligheid en/of werkzaamheid.”
