

II

(Besluiten waarvan de publikatie niet voorwaarde is voor de toepassing)

COMMISSIE

RICHTLIJN 92/18/EEG VAN DE COMMISSIE

van 20 maart 1992

tot wijziging van de bijlage bij Richtlijn 81/852/EEG van de Raad inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

DE COMMISSIE VAN DE EUROPESE GEMEENSCHAPPEN,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Economische Gemeenschap,

Gelet op Richtlijn 81/852/EEG van de Raad van 28 september 1981 inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik ⁽¹⁾, gewijzigd bij Richtlijn 87/20/EEG ⁽²⁾,

Gelet op Richtlijn 90/677/EEG van de Raad van 13 december 1990 tot uitbreiding van de werkingssfeer van Richtlijn 81/851/EEG betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der Lid-Staten inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en houdende aanvullende bepalingen voor immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik ⁽³⁾, inzonderheid op artikel 5,

Overwegende dat het ingevolge de vaststelling van Richtlijn 90/677/EEG noodzakelijk is de bijlage bij Richtlijn 81/852/EEG te wijzigen ten einde bijzondere eisen vast te stellen voor het onderzoek aan immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik,

Overwegende dat het voorts noodzakelijk is de huidige eisen als omschreven in de bijlage bij Richtlijn 81/852/EEG aan te passen aan de vooruitgang van de techniek,

Overwegende dat de bepalingen van de richtlijn in overeenstemming zijn met het advies van het Comité voor de aanpassing aan de vooruitgang van de techniek van de richtlijnen betreffende de opheffing van technische handelsbelemmeringen op het gebied van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, opgericht krachtens artikel 2 ter van Richtlijn 81/852/EEG,

HEEFT DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

Artikel 1

De tekst van de bijlage bij Richtlijn 81/852/EEG wordt vervangen door de tekst van de bijlage bij deze richtlijn.

Artikel 2

1. De Lid-Staten doen de nodige wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen in werking treden om uiterlijk op 1 april 1993 aan deze richtlijn te voldoen. Zij stellen de Commissie daarvan onverwijld in kennis.

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

Artikel 3

Deze richtlijn is gericht tot de Lid-Staten.

Gedaan te Brussel, 20 maart 1992.

Voor de Commissie
Martin BANGEMANN
Vice-Voorzitter

⁽¹⁾ PB nr. L 317 van 6. 11. 1981, blz. 16.

⁽²⁾ PB nr. L 15 van 17. 1. 1987, blz. 34.

⁽³⁾ PB nr. L 373 van 31. 12. 1990, blz. 26.

BIJLAGE

INLEIDING

Bijzonderheden en documenten bij een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen krachtens artikel 5 van Richtlijn 81/851/EEG⁽¹⁾ moeten worden overgelegd overeenkomstig de eisen die in deze bijlage zijn omschreven en gelet op de adviezen uit de „Mededeling aan de aanvragers van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in de Lid-Staten van de Europese Gemeenschap”, door de Commissie gepubliceerd in „Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap”, deel V: „Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik”.

Bij het samenstellen van hun aanvraag voor de desbetreffende vergunning, dienen de aanvragers rekening te houden met de richtsnoeren van de Gemeenschap met betrekking tot de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, door de Commissie gepubliceerd in „Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap”.

Alle informatie die van belang is voor de beoordeling van het desbetreffende geneesmiddel, ongeacht of zij voor het produkt gunstig dan wel ongunstig is, moet bij de aanvraag worden gevoegd. Met name moeten alle ter zake dienstige gegevens worden verstrekt over alle onvoltooid of gestaakte proeven of onderzoeken met betrekking tot het geneesmiddel. Voorts moet ook wanneer de

vergunning tot het in de handel brengen is afgeleverd, alle informatie die niet bij de oorspronkelijke aanvraag was gevoegd en die van belang is voor voordelen/risico-beoordeling, onverwijld aan de bevoegde instanties worden medegedeeld.

De Lid-Staten zien erop toe dat alle dierproeven worden uitgevoerd overeenkomstig Richtlijn 86/609/EEG van de Raad van 24 november 1986 inzake de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de Lid-Staten betreffende de bescherming van dieren die voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt⁽²⁾.

De bepalingen van titel I van deze bijlage zijn van toepassing op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik met uitzondering van immunologische geneesmiddelen welke bestemd zijn voor toediening aan dieren met het oog op de totstandbrenging van actieve of passieve immuniteit of de diagnose van de staat van immuniteit.

De bepalingen van titel II van deze bijlage zijn van toepassing op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die bestemd zijn voor toediening aan dieren met het oog op de totstandbrenging van actieve of passieve immuniteit of de diagnose van de staat van immuniteit, hierna „immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik” genoemd.

TITEL I

**VOORSCHRIFTEN VOOR GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK
MET UITZONDERING VAN IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN VOOR
DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK**

DEEL 1

SAMENVATTING VAN HET DOSSIER

A. ADMINISTRatieve GEGEVENS

Van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik waarvoor de aanvraag wordt ingediend, dienen de naam en de naam van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen te worden vermeld, alsmede de sterkte en de farmaceutische vorm ervan, de wijze en vorm van toediening en een beschrijving van de uiteindelijke vorm voor aanbidding voor de verkoop.

Verder dienen naam en adres van de aanvrager te worden vermeld, alsmede naam en adres van de fabrikanten en de lokaties die betrokken zijn bij de verschillende fasen van de vervaardiging (met inbegrip van de fabrikant van het eindprodukt en de fabrikant(en) van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen) alsmede, indien van toepassing, naam en adres van de importeur.

De aanvrager dient het aantal en de titels van de delen van de documentatie te vermelden die ter ondersteuning van de aanvraag worden ingediend en aan te geven welke monsters eventueel tevens worden verstrekt.

Bij de administratieve gegevens dient een document te worden gevoegd, waaruit blijkt dat de fabrikant vergunning is verleend voor het vervaardigen van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, zoals gedefinieerd in artikel 24 van Richtlijn 81/851/EEG, alsmede een lijst van landen waar vergunning is verleend, kopieën van alle samenvattingen van de kenmerken van het produkt

⁽¹⁾ PB nr. L 317 van 6. 11. 1981, blz. 1.

overeenkomstig artikel 5 bis van Richtlijn 81/851/EEG, zoals goedgekeurd door de Lid-Staten, alsmede een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend.

B. SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUKT

De aanvrager dient in overeenstemming met artikel 5 bis van Richtlijn 81/851/EEG een samenvatting van de kenmerken van het produkt over te leggen.

Daarnaast verstrekt de aanvrager een of meer monsters of modellen van de verpakking waarin het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik voor verkoop wordt aangeboden, alsmede de eventueel vereiste bijsluiter.

C. RAPPORTEN VAN DESKUNDIGEN

Overeenkomstig artikel 7 van Richtlijn 81/851/EEG moeten rapporten van deskundigen worden verstrekt over de analytische documentatie, de farmacologisch-toxicologische documentatie, documentatie betreffende residuen en de klinische documentatie.

Elk rapport dient te bestaan uit een kritische beoordeling van de verschillende proeven en/of onderzoeken die overeenkomstig deze richtlijn zijn uitgevoerd, waarbij alle voor beoordeling relevante gegevens moeten worden vermeld. De deskundige dient mede te delen of er naar zijn mening voldoende garantie bestaat met betrekking tot de kwaliteit, de veiligheid en werkzaamheid van het desbetreffende produkt. Een samenvatting van de feiten wordt niet voldoende geacht.

⁽²⁾ PB nr. L 358 van 18. 12. 1986, blz. 1.

Alle belangrijke gegevens dienen in een bijlage van het rapport kort, indien mogelijk in tabellen of grafieken, te worden samengevat. Het deskundigenrapport en de samenvattingen dienen exacte verwijzingen naar de informatie in de hoofddocumentatie te bevatten.

Elk rapport dient te worden opgesteld door een persoon met voldoende kwalificaties en ervaring. Het rapport dat door de deskundige wordt gedateerd en ondertekend, dient vergezeld te gaan van beknopte informatie omtrent de scholing, de opleiding en de beroepservaring van de deskundige. Tevens dient te worden aangegeven welke relatie er beroepshalve bestaat tussen de deskundige en de aanvrager.

DEEL 2

ANALYTISCH (FYSISCH-CHEMISCH, BIOLOGISCH OF MICROBIOLOGISCH) ONDERZOEK AAN GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK MET UITZONDERING VAN IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

Alle onderzoekprocedures dienen in overeenstemming te zijn met de stand van de wetenschap op dat tijdstip en dienen te zijn gevalideerd; er moeten resultaten van het validatieonderzoek worden verstrekt.

Alle onderzoekprocedures moeten voldoende uitvoerig worden beschreven zodat zij bij op verzoek van de bevoegde overheidsinstanties verrichte controles reproduceerbaar zijn; bijzondere apparatuur die daarbij mogelijkerwijs wordt gebruikt, dient voldoende nauwkeurig te worden beschreven, eventueel met toevoeging van een schema; de formules van de in het laboratorium gebruikte reagentia dienen zo nodig te worden aangevuld met een beschrijving van de bereidingswijze. Voor onderzoekprocedures die zijn opgenomen in de Europese farmacopee of in de farmacopee van een Lid-Staat, kan deze beschrijving worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

A. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN DE BESTANDDELEN

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 5, tweede alinea, punt 3, van Richtlijn 81/851/EEG bij de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gevoegd, dienen overeenkomstig de volgende voorschriften te worden overgelegd.

1. Kwalitatieve samenstelling

onder „kwalitatieve samenstelling” van alle bestanddelen van het geneesmiddel moet worden verstaan de benaming of de beschrijving van:

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

Deze gegevens worden aangevuld met alle dienstige informatie over de recipiënt en eventueel over de wijze van sluiting, alsmede bijzonderheden omtrent instrumenten waarmee het geneesmiddel zal worden gebruikt of toegediend en die met het produkt zullen worden verstrekt.

2. Onder „algemeen gebruikelijke termen” ter aanduiding van de bestanddelen van geneesmiddelen worden, onverminderd de overige bepalingen in artikel 5, tweede alinea, punt 3, van Richtlijn 81/851/EEG, verstaan:

- voor produkten welke voorkomen in de Europese farmacopee of, indien zulks niet het geval is, in de nationale farmacopee van een der Lid-Staten: de hoofdbenaming in de titel van de desbetreffende monografie, waarbij wordt verwezen naar de betrokken farmacopee;
- voor andere produkten: 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; produkten zonder algemene internationale of exacte wetenschappelijke benaming dienen te worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van verkrijging, zo nodig aangevuld met alle andere dienstige vermeldingen;
- voor kleurstoffen: het „E-nummer”, zoals dat aan deze stoffen is toegekend in Richtlijn 78/25/EEG van de Raad van 12 december 1977 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de Lid-Staten inzake stoffen die kunnen worden toegevoegd aan geneesmiddelen om deze te kleuren (¹).

3. Kwantitatieve samenstelling

3.1. Ter aanduiding van de „kwantitatieve samenstelling” van de werkzame bestanddelen van geneesmiddelen dient, al naar gelang van de farmaceutische vorm, voor elk werkzaam bestanddeel het gewicht of het aantal eenheden van biologische activiteit te worden aangegeven, hetzij per in te nemen eenheid hetzij per gewichts- of volume-eenheid.

Eenheden van biologische activiteit dienen te worden gebruikt voor stoffen die niet chemisch kunnen worden gedefinieerd. Wanneer door de Wereldgezondheidsorganisatie een internationale eenheid van biologische activiteit is gedefinieerd, dient deze te worden gebruikt. Indien geen internationale eenheid is gedefinieerd, dienen de eenheden van biologische activiteit zodanig te worden uitgedrukt, dat ondubbelzinnig informatie wordt verstrekt over de activiteit van de stoffen.

Zoveel mogelijk dient de biologische activiteit per massa- of volume-eenheid te worden vermeld.

Deze gegevens dienen te worden aangevuld:

- bij injecteerbare preparaten: met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elk werkzaam bestanddeel per recipiënt, rekening houdend met het volume dat, eventueel na oplossen e.d., kan worden gebruikt;
- bij geneesmiddelen die in druppelvorm worden toegediend: met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elk werkzaam bestanddeel 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 moeten worden toegediend: met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elk werkzaam bestanddeel per maateenheid.

3.2. Werkzame bestanddelen in de vorm van verbindingen of van derivaten dienen kwantitatief te worden aangegeven met hun totale massa en, indien zulks noodzakelijk of belangrijk is, met de massa van het werkzame molekuulgedeelte of van de werkzame molekuulgedeelten.

(¹) PB nr. L 11 van 14. 1. 1978, blz. 18.

3.3. Voor geneesmiddelen die een werkzaam bestanddeel bevatten, waarvoor voor het eerst in een Lid-Staat een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend, dient de kwantitatieve samenstelling voor een werkzaam bestanddeel dat een zout of een hydraat is, systematisch te worden uitgedrukt in de massa van het werkzame deel of de werkzame delen van het molecuul. Voor alle later in de Lid-Staten toegelaten geneesmiddelen moet de kwantitatieve samenstelling voor hetzelfde werkzame bestanddeel op dezelfde wijze worden vermeld.

4. Farmaceutisch onderzoek

Op de keuze van samenstelling, bestanddelen en verpakking en de gewenste functie van de excipiënten van het eindproduct dient een toelichting te worden verstrekt. Deze toelichting moet zijn gebaseerd op wetenschappelijke gegevens uit farmaceutisch onderzoek. Een overdosering moet worden vermeld en gemotiveerd.

B. BESCHRIJVING VAN DE BEREIDINGSWIJZE

In de krachtens artikel 5, tweede alinea, punt 4 van Richtlijn 81/851/EEG bij de aanvraag om een vergunning gevoegde beschrijving van de bereidingswijze moet een bevredigend inzicht worden gegeven in de aard van de verrichte handelingen.

Hiertoe moet de beschrijving ten minste bevatten:

- de verschillende fabricagefasen, zodat men kan nagaan of de voor de farmaceutische vorm gebruikte methoden niet kunnen leiden tot verandering van de bestanddelen;
- in geval van continu-productie, 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; producten die gedurende de fabricage verdwijnen, moeten worden vermeld; een overdosering moet worden vermeld en gemotiveerd;
- de opgave van de fabricagestadia waarin monsternemingen plaatsvinden met het oog op procesbewaking, wanneer dit blijkt andere gegevens uit het dossier noodzakelijk is voor de kwaliteitscontrole van het eindproduct;
- experimentele studies die, indien een niet-standaard fabricagemethode is toegepast of indien dit essentieel is voor het product, de juistheid van het fabricageproces aantonen;
- voor steriele producten moeten details worden opgenomen ten aanzien van de gebruikte sterilisatieprocedures en/of aseptische procedures.

C. CONTROLE VAN DE GRONDSTOFFEN

1. In de zin van dit hoofdstuk wordt onder „grondstoffen” verstaan: alle bestanddelen van het geneesmiddel en, indien nodig, van de recipiënt, zoals genoemd in rubriek A, punt 1.

Wanneer een:

- werkzaam bestanddeel dat niet wordt beschreven in de Europese farmacopee of in de farmacopee van een Lid-Staat, of een

- werkzaam bestanddeel dat wordt beschreven in de Europese farmacopee of in de farmacopee van een Lid-Staat, maar dat wordt bereid volgens een methode die ertoe kan leiden dat er niet in de monografie van de desbetreffende farmacopee vermelde verontreinigingen achterblijven, en waarvoor de kwaliteitscontrole niet afdoende aan de hand van de monografie kan worden uitgevoerd,

wordt vervaardigd door een andere persoon dan de aanvrager, kan laatstgenoemde ervoor zorgen dat de gedetailleerde beschrijving van de fabricagemethode, de kwaliteitscontrole tijdens de fabricage en de procesvalidatie rechtstreeks door de fabrikant van het werkzame bestanddeel aan de bevoegde instanties wordt verstrekt. In dit geval dient de fabrikant de aanvrager echter alle gegevens te verstrekken die voor laatstgenoemde nodig kunnen zijn om de verantwoordelijkheid voor het geneesmiddel op zich te nemen. De fabrikant dient de aanvrager schriftelijk te bevestigen dat hij ervoor zal zorgen dat de verschillende charges een constante samenstelling hebben en dat hij het fabricageprocédé of de specificaties niet zal wijzigen zonder de aanvrager hiervan op de hoogte te stellen. Documenten en bijzonderheden ter ondersteuning van de aanvraag voor een dergelijke verandering dienen aan de bevoegde instanties te worden verstrekt.

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 5, tweede alinea, punten 9 en 10, van Richtlijn 81/851/EEG bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, omvatten met name de resultaten van het onderzoek, voor werkzame bestanddelen met inbegrip van chargeanalyses, dat betrekking heeft op de kwaliteitscontrole van alle bestanddelen die zijn gebruikt. Zij worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

1.1. In farmacopees opgenomen grondstoffen

De monografieën van de Europese farmacopee zijn bindend voor alle daarin voorkomende producten.

Voor de overige producten kan iedere Lid-Staat, voor producten die op zijn grondgebied worden vervaardigd, de naleving van zijn nationale farmacopee voorschrijven.

Voor toepassing van het bepaalde in artikel 5, tweede alinea, punt 9, van Richtlijn 81/851/EEG is het voldoende dat de bestanddelen in overeenstemming zijn met de voorschriften van de Europese farmacopee of van de farmacopee van een der Lid-Staten. In dit geval kan de beschrijving van de analysemethoden worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

Wanneer evenwel een in de Europese farmacopee of in de farmacopee van een der Lid-Staten opgenomen grondstof bereid is volgens een methode waarbij niet in de monografie van deze farmacopee geverifieerde verontreinigingen in de grondstof kunnen achterblijven, moet van deze verontreinigingen alsmede van het maximaal toelaatbare gehalte melding worden gemaakt en moet een passende onderzoekmethode worden beschreven.

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

De op elke partij grondstoffen uit te voeren routineonderzoeken moeten worden vermeld in de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen. Als van andere onderzoeken dan de in de farmacopee vermelde gebruik wordt gemaakt, moet worden aangetoond dat de grondstoffen voldoen aan de kwaliteitseisen van die farmacopee.

Wanneer de specificatie in een monografie van de Europese farmacopee of in de nationale farmacopee van een Lid-Staat onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van het product te

waarborgen, kunnen de bevoegde instanties van de voor het in de handel brengen van het produkt verantwoordelijke persoon een meer passende specificatie eisen.

Zij stellen de voor de betrokken farmacopee verantwoordelijke instanties hiervan op de hoogte. De voor het in de handel brengen van het produkt verantwoordelijke persoon verschaft de voor deze farmacopee verantwoordelijke instanties de bijzonderheden omtrent de opgegeven ontoereikendheid en de gebruikte aanvullende specificaties.

Wanneer een grondstof noch in de Europese farmacopee noch in de farmacopee van een Lid-Staat wordt beschreven, kan het aanvaardbaar zijn dat de monografie van een farmacopee van een derde land wordt gevolgd; in dat geval legt de aanvrager een exemplaar van de monografie over, indien nodig vergezeld van de validatie van de onderzoekprocedures in de monografie en, indien van toepassing, een vertaling.

1.2. Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen

Bestanddelen die in geen enkele farmacopee voorkomen, dienen te worden beschreven in een monografie die gegevens bevat over ieder der hieronder vermelde rubrieken:

- a) de benaming van de stof, overeenkomstig rubriek A, punt 2, dient te worden aangevuld met de handelsnaam of de wetenschappelijke synoniemen;
- b) de definitie van de stof, op dezelfde wijze opgesteld als in de Europese farmacopee, dient te zijn vergezeld van alle nodige bewijsstukken, met name, indien nodig, betreffende de moleculaire structuur; deze bewijsstukken dienen een passende beschrijving van de syntheseweg te bevatten. Bij produkten die slechts door hun bereidingswijze kunnen worden gedefinieerd, moet deze voldoende nauwkeurig worden beschreven om een in samenstelling en werking constant produkt te kunnen karakteriseren;
- c) de identificatieproeven kunnen worden beschreven als volledige technieken, zoals deze werden gebezigd voor de vervaardiging van het produkt, en als proeven die bij wijze van routine dienen te worden verricht;
- d) de zuiverheidsproeven dienen te worden beschreven in afhankelijkheid van alle te verwachten verontreinigingen, met name van die welke een schadelijke werking kunnen hebben, en, zo nodig, van die welke, 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) bij samengestelde produkten van plantaardige of dierlijke oorsprong moet onderscheid worden gemaakt tussen het geval waarin een meervoudige farmacologische werking een chemische, fysische of biologische controle van de voornaamste samenstellende stoffen nodig maakt, en het geval van produkten die een of meer groepen van bestanddelen met soortgelijke werking bevatten die als één geheel mogen worden bepaald;
- f) wanneer materiaal van dierlijke oorsprong wordt gebruikt, moeten maatregelen worden beschreven om de afwezigheid van mogelijk pathogeen materiaal te garanderen;
- g) eventuele bijzondere voorzorgen die tijdens de opslag van de grondstoffen nodig kunnen zijn en, indien nodig, de maximale bewaartijd voordat de grondstof opnieuw moet worden onderzocht, dienen te worden vermeld.

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

Onderstaande gegevens met betrekking tot al dan niet in de farmacopee opgenomen werkzame bestanddelen moeten als onderdeel van de algemene beschrijving van de werkzame bestanddelen worden vermeld, indien deze de biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel beïnvloeden:

- kristalvormen en oplosbaarheidscoëfficiënten,
- afmeting van de deeltjes, eventueel na verpulvering,
- hydratatietoestand,
- verdelingscoëfficiënt voor olie/water ⁽¹⁾.

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

2. In gevallen waar 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, dienen de herkomst en bewerking van de grondstoffen te worden beschreven en gedocumenteerd.

Bij de beschrijving van de grondstoffen dient het fabricageprocédé te worden vermeld, alsmede procedures voor zuivering/inactivering met 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 eindprodukt te garanderen.

- 2.1. Wanneer celbanken zijn gebruikt, moet worden aangetoond dat de celkarakteristieken van de bij de produktie en ook daarna gebruikte celpassage onveranderd zijn gebleven.
- 2.2. Zaaismaterialen, celbanken, serumpools en andere materialen van biologische oorsprong en, indien mogelijk, de uitgangsstoffen waaruit deze zijn verkregen, dienen te worden onderzocht op vreemd materiaal.

Indien de aanwezigheid van mogelijk pathogeen vreemd materiaal onvermijdelijk is, mag het materiaal alleen worden gebruikt wanneer verwijdering en/of inactivering van dit materiaal bij de verdere bewerking van het produkt gewaarborgd is en moet dit worden aangetoond.

D. CONTROLES OP DE TUSSENPRODUKTEN TIJDENS DE VERVAARDIGING

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 5, tweede alinea, punten 9 en 10, van Richtlijn 81/851/EEG bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles die men op de tussenprodukten tijdens de vervaardiging kan verrichten ten einde zich van de bestendigheid van de technologische eigenschappen en het regelmatige verloop van de vervaardiging te vergewissen.

Deze proeven zijn noodzakelijk om de controle op de overeenkomst van het geneesmiddel met de formule mogelijk te maken, wanneer de aanvrager, bij wijze van uitzondering, voor het eindprodukt een analysemethode indient welke niet de kwantitatieve analyse van alle werkzame bestanddelen (of van alle bestanddelen van het excipient waarvoor dezelfde eisen gelden als voor de werkzame bestanddelen) omvat.

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

⁽¹⁾ De bevoegde instanties kunnen ook de pK- en pH-waarden vragen indien zij deze gegevens onontbeerlijk achten.

E. CONTROLE OP HET EINDPRODUKT

1. Voor de controle van het eindprodukt omvat een batch van een eindprodukt 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 continu-productieproces, alle eenheden die in een bepaalde tijdsspanne zijn vervaardigd.

In de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen dient te worden vermeld welke onderzoeken bij elke batch van het eindprodukt worden uitgevoerd. Voor onderzoeken die niet bij elke charge worden uitgevoerd, dient de frequentie te worden aangegeven. Ook tijdslimieten voor vrijgeving dienen te worden vermeld.

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 5, tweede alinea, punten 9 en 10, van Richtlijn 81/851/EEG bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles op het eindprodukt bij vrijgeving. Zij worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

De bepalingen van de algemene monografieën van de Europese farmacopee of, in andere gevallen, van de farmacopee van een Lid-Staat zijn van toepassing op alle daarin gedefinieerde producten.

Indien andere onderzoekprocedures en grenswaarden worden gebruikt dan zijn vermeld in de algemene monografieën van de Europese farmacopee of, in andere gevallen, in de nationale farmacopee van een Lid-Staat, dient te worden aangetoond dat het eindprodukt, als het volgens deze monografieën zou worden onderzocht, zou voldoen aan de kwaliteitseisen van de farmacopee voor de betrokken farmaceutische vorm.

1.1. *Algemene eigenschappen van het eindprodukt*

Bepaalde controles van algemene eigenschappen moeten verplicht voorkomen onder de proeven op het eindprodukt. Deze controles hebben, telkens wanneer zulks nodig is, betrekking op de bepaling van het gemiddelde gewicht en de toegelaten spreiding, op mechanische, fysische of microbiologische proeven, op organoleptische eigenschappen, op fysische eigenschappen zoals dichtheid, pH, brekingsindex, enz. Voor elk van deze eigenschappen moeten door de aanvrager in elk afzonderlijk geval normen en aanvaardbaarheidsgrenzen worden omschreven.

De testomstandigheden, de gebruikte apparatuur en de normen worden nauwkeurig beschreven wanneer zij niet voorkomen in de Europese farmacopee of de nationale farmacopees van de Lid-Staten; dit geldt ook voor de gevallen waarin de in de voorgeschreven farmacopees bedoelde methoden niet van toepassing zijn.

Bovendien worden de langs orale weg toe te dienen farmaceutische bereidingen in vaste vorm onderworpen aan onderzoek in vitro naar het vrijkomen en de oplosbaarheid van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen; dit onderzoek wordt ook uitgevoerd in geval van toediening langs een andere weg, indien de bevoegde instanties van de betrokken Lid-Staat dit nodig achten.

1.2. *Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen*

De kwalitatieve en kwantitatieve analyses van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen dienen te worden

uitgevoerd bij een voor de charge representatief monster of bij een aantal afzonderlijk geanalyseerde gebruikseenheden.

De maximaal toelaatbare afwijkingen van het gehalte der werkzame bestanddelen in het eindprodukt mogen, tenzij hiervoor gegronde redenen aanwezig zijn, op het moment van de fabricage niet groter zijn dan $\pm 5\%$.

Op basis van stabiliteitsproeven moet de fabrikant de maximaal toelaatbare tolerantiegrenzen van het gehalte aan werkzame bestanddelen in het eindprodukt, die van kracht zijn tot aan het einde van de voorgestelde houdbaarheidsperiode, voorstellen en rechtvaardigen.

In bepaalde uitzonderlijke gevallen van ingewikkelde mengsels, waarbij de gehaltebepaling van de werkzame bestanddelen, doordat er veel zijn of hun gehalte gering is, een gecompliceerd onderzoek vereist, dat bezwaarlijk voor elke produktiebatch (partij) uitvoerbaar is, wordt toegestaan dat een of meer werkzame bestanddelen niet in het eindprodukt worden bepaald, onder de uitdrukkelijke voorwaarde evenwel dat deze gehaltebepalingen plaatsvinden in tussenproducten tijdens de vervaardiging. Deze uitzondering mag niet worden uitgebreid tot de kwalitatieve analyse van genoemde stoffen. Deze vereenvoudigde methode dient in dat geval te worden 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 in vivo of in vitro biologische bepaling is verplicht, wanneer met fysisch-chemische methoden geen afdoende informatie over de kwaliteit van het produkt kan worden verkregen. Bij een dergelijke bepaling moeten zo mogelijk referentiematerialen worden gebruikt en statistische analyses worden uitgevoerd, zodat berekening van de betrouwbaarheidsgrenzen mogelijk is. Indien deze bepalingen niet bij het eindprodukt kunnen worden gedaan, kunnen zij bij een tussenstap, zo laat mogelijk in het fabricageproces, worden uitgevoerd.

Wanneer uit de in rubriek B vermelde gegevens blijkt dat bij de vervaardiging van het geneesmiddel een aanzienlijke overmaat van een werkzaam bestanddeel wordt gebruikt, moet in de beschrijving van de methoden voor de controle op het eindprodukt eventueel een chemisch onderzoek of zelfs een toxicologisch-farmacologisch onderzoek zijn opgenomen naar de verandering die dit bestanddeel heeft ondergaan, eventueel vergezeld van een kwalitatieve en/of kwantitatieve analyse van de afbraakproducten.

1.3. *Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de bestanddelen van de excipiëns*

Voor zover zulks noodzakelijk is, dienen de bestanddelen van de excipiëns ten minste kwalitatief te worden bepaald.

Met de voor de kwalitatieve analyse van kleurstoffen voorgestelde onderzoekprocedure moet kunnen worden nagegaan of zij voorkomen in de lijst die is opgenomen in de bijlage van Richtlijn 78/25/EEG.

Een bepalingmethode van de bovenste en de onderste grenswaarden is verplicht voor conserveermiddelen en van de bovenste grenswaarde voor alle andere bestanddelen van de excipiëns die fysiologische functies ongunstig kunnen beïnvloeden; de bepaling van de bovenste en onderste grenswaarden voor de excipiëns is verplicht als het de biologische beschikbaarheid van een werkzaam bestanddeel kan beïnvloeden, tenzij de biologische beschikbaarheid door andere passende proeven wordt gewaarborgd.

1.4. Proeven betreffende de veiligheid

Los van de toxicologisch-farmacologische proeven die met de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen worden overgelegd, dienen in het analytische gedeelte van het dossier de controles voor te komen die zijn verricht inzake veiligheid, zoals steriliteit, bacteriële endotoxinen, pyrogene werking en lokale tolerantie bij proefdieren, zulks telkens wanneer deze proeven als routineproeven nodig zijn ter controle van de kwaliteit van het produkt.

F. HOUDBAARHEIDSPROEVEN

De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 5, tweede alinea, punten 6 en 9, van Richtlijn 81/851/EEG bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende voorschriften verstrekt.

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

Voor voormengsels voor diervoeders met medicinale werking dient de noodzakelijke informatie te worden verstrekt betreffende de houdbaarheidstermijn voor deze diervoeders die overeenkomstig de aanbevolen gebruiksvoorschriften uit deze voormengsels worden bereid.

Wanneer een eindprodukt moet worden gereconstitueerd alvorens te worden toegediend, dienen bijzonderheden over de voorgestelde houdbaarheidstermijn, alsmede relevante gegevens betreffende de stabiliteit van het gereconstitueerde produkt te worden verstrekt.

Voor recipiënten met meer dan een dosis moeten gegevens worden overgelegd betreffende de houdbaarheidstermijn van de inhoud nadat de recipiënt voor de eerste maal is doorboord.

Wanneer een eindprodukt afbraakprodukten kan opleveren, dient de aanvrager daarvan opgave te doen en analysemethoden en onderzoekprocedures te vermelden.

In de conclusies dienen de resultaten te worden opgenomen van analyses op grond waarvan de voorgestelde houdbaarheidstermijn onder de aanbevolen opslagomstandigheden en de specificaties van het eindprodukt aan het eind van de houdbaarheidstermijn onder deze aanbevolen opslagomstandigheden zijn bepaald.

Het maximaal aanvaarbare gehalte aan afbraakprodukten aan het eind van de houdbaarheidstermijn dient te worden vermeld.

Een beschrijving van de interactie tussen het produkt en de recipiënt moet worden overgelegd in alle gevallen waarin het mogelijk wordt geacht dat het risico van een dergelijke interactie bestaat, vooral wanneer het gaat om injecteerbare preparaten of om aerosolen voor inwendig gebruik.

DEEL 3

CONTROLE OP VEILIGHEID EN RESIDUEN

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 5, tweede alinea, punt 10, van Richtlijn 81/85/EEG bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, worden overgelegd overeenkomstig de hieronder opgenomen voorschriften.

De Lid-Staten zorgen ervoor dat het onderzoek wordt uitgevoerd in overeenstemming met de bepalingen ten aanzien van goede laboratoriumpraktijken die zijn vastgelegd in Richtlijn 87/18/EEG van de Raad ⁽¹⁾ en Richtlijn 88/320/EEG van de Raad ⁽²⁾.

A. Veiligheidsonderzoek

HOOFDSTUK I

UITVOERING VAN HET ONDERZOEK

1. Inleiding

Uit de veiligheidsdocumentatie moet(en) blijken:

1. De mogelijke toxiciteit van het geneesmiddel en de eventuele gevaarlijke of ongewenste bijwerking ervan in de voor dierlijk gebruik aangegeven omstandigheden; bij de beoordeling van deze bijwerkingen wordt rekening gehouden met de ernst van de ziekte-toestand.
2. 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.
3. De mogelijke risico's van blootstelling van de mens aan het geneesmiddel, bij voorbeeld bij toediening aan het dier.
4. De mogelijke risico's voor het milieu als gevolg van het gebruik van het geneesmiddel.

Alle resultaten moeten betrouwbaar zijn en algemene geldigheid bezitten. Voor zover zulks zinvol is, moet bij het uitwerken van de methoden van onderzoek en bij de evaluatie van de resultaten gebruik worden gemaakt van wiskundig-statistische methoden. Bovendien is het noodzakelijk de klinici voor te lichten omtrent de mogelijke bruikbaarheid van het produkt in de therapie 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 excipiënt dat voor de eerste keer voor farmaceutische doeleinden wordt gebruikt, dient als een werkzaam bestanddeel te worden behandeld.

2. Farmacologie

Farmacologisch onderzoek is van fundamenteel belang voor het verkrijgen van inzicht in de mechanismen via welke geneesmiddelen hun therapeutische werking uitoefenen; derhalve is het op proefdieren en de soort dieren waarvoor het bestemd is 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 een far-

⁽¹⁾ PB nr. L 15 van 17. 1. 1987, blz. 29.

⁽²⁾ PB nr. L 145 van 11. 6. 1988, blz. 35.

macologische werking heeft zonder toxiciteitsverschijnselen, of bij toepassing van doses die kleiner zijn dan die waarbij toxische verschijnselen ontstaan, dient met deze farmacologische werking bij de beoordeling van de veiligheid van het produkt rekening te worden gehouden.

Derhalve moet documentatie over de veiligheid steeds worden voorafgegaan door gedetailleerde gegevens over op laboratoriumdieren verricht onderzoek en voorts door alle relevante gegevens omtrent klinisch onderzoek van het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is.

3. Toxicologie

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 soort waarvoor het geneesmiddel bestemd is;
- 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.

Dit onderzoek moet normaliter worden uitgevoerd op ten minste twee soorten zoogdieren, waarbij desgewenst één soort zoogdier kan worden vervangen door een diersoort waarvoor het geneesmiddel bestemd is. Er dienen normaliter ten minste twee toedieningswegen te worden bestudeerd, waarvan er één dezelfde — of hiermee vergelijkbaar — kan zijn als die welke voor de soort waarvoor het geneesmiddel bestemd is, is voorgesteld. Wanneer verwacht wordt dat de gene die het geneesmiddel toedient hieraan in sterke mate wordt blootgesteld, bij voorbeeld door inhalering of huidcontact, dienen deze wegen te worden onderzocht.

Ten einde het aantal en het lijden van de betrokken dieren te verminderen worden er voortdurend nieuwe voorschriften voor het onderzoek naar de toxiciteit bij eenmalige toediening ontwikkeld. Onderzoek dat wordt verricht overeenkomstig deze nieuwe procedures, evenals het overeenkomstig de bestaande internationaal erkende richtlijnen verrichte onderzoek, zal na afdoende validatie worden aanvaard.

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 het onderzochte werkzame bestanddeel of van de onderzochte combinatie van werkzame bestanddelen vast te stellen en de relatie tussen de veranderingen en de dosering vast te stellen.

Voor stoffen of geneesmiddelen die uitsluitend bedoeld zijn voor dieren die geen voor consumptie door de mens bestemde voedingsmiddelen produceren, zal het onderzoek naar de toxiciteit bij herhaalde toediening bij één soort proefdieren normaliter voldoende zijn. Dit onderzoek kan worden vervangen door onderzoek bij een dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is. De frequentie en toedieningsweg, alsmede de duur van het onderzoek, moeten zodanig worden gekozen dat zij overeenstemmen met het voorgestelde klinische gebruik. De onderzoeker dient de omvang en duur van de proeven en de gekozen doseringen te motiveren.

Wanneer het onderzoek stoffen of geneesmiddelen betreft voor dieren die voedingsmiddelen produceren, moet dit op ten minste twee soorten worden uitgevoerd, waarvan er één niet tot de orde der knaagdieren mag behoren. De onderzoeker dient zijn keuze van de soort te motiveren, daarbij rekening houdend met de beschikbare kennis van het metabolisme van het produkt in dier en mens. De stof moet oraal worden toegediend. De duur van de test moet ten minste 90 dagen zijn. De onderzoeker dient de methode en frequentie van toediening, alsmede de lengte van de proeven duidelijk te motiveren.

De hoogste dosis moet zodanig worden gekozen dat zij schadelijke gevolgen aan het licht brengt. De laagste dosis mag geen aanwijzing voor toxiciteit geven.

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 die welke betrekking hebben op de excretieorganen, alsmede op basis van autopsieverslagen 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.

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

3.3. Tolerantie bij het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is

Over elk teken van intolerantie tijdens het overeenkomstig de eisen van deel 4, hoofdstuk I, punt 2, uitgevoerde onderzoek op het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is, moeten bijzonderheden worden verstrekt. Het desbetreffende onderzoek, de doseringen waarbij de intolerantie zich voordeed en de soorten en rassen dienen te worden gespecificeerd. Bijzonderheden omtrent eventuele onverwachte fysiologische veranderingen moeten eveneens worden verstrekt.

3.4. Toxiciteit met betrekking tot de voortplanting, inclusief teratogene werking

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 ten gevolge van de toediening van de onderzochte geneesmiddelen of stoffen te analyseren.

Wanneer het onderzoek stoffen of geneesmiddelen betreft voor dieren die voedingsmiddelen produceren, moet het onderzoek naar de gevolgen voor de voortplanting zich uitstrekken over twee generaties van ten minste één diersoort, gewoonlijk een knaagdier. De (het) onderzochte stof of produkt dient op een passende tijd vóór de paring aan het mannelijke en het vrouwelijke dier te worden toegediend. Het toedienen moet worden voortgezet tot het spenen van de F2-generatie. Er moeten ten minste drie doseringen worden toegepast. De hoogste dosering moet zodanig worden gekozen dat er schadelijke gevolgen aan het licht komen. De laagste dosering mag geen toxiciteit aantonen.

De beoordeling van de uitwerking op de voortplanting moet zijn gebaseerd op de vruchtbaarheid, dracht en moederlijk

gedrag; het zogen en de groei en ontwikkeling van de F1-generatie vanaf de bevruchting tot de volgroeiheid; de ontwikkeling van de F2-generatie tot het spenen.

3.4.2. Onderzoek naar de effecten van embryonale en foetale toxiciteit, inclusief teratogene werking

Bij stoffen of geneesmiddelen die bedoeld zijn om voor levensmiddelen producerende dieren te worden gebruikt, moet onderzoek worden gedaan naar de effecten van embryonale en foetale toxiciteit, inclusief teratogene werking. Dit onderzoek dient bij ten minste twee zoogdiersoorten te worden uitgevoerd, meestal het konijn en een ander knaagdier. De gedetailleerde uitvoering van het onderzoek (aantal dieren, doses, tijdstip van toediening en criteria voor de beoordeling van de resultaten) is afhankelijk van de stand van de wetenschappelijke kennis op het moment waarop de aanvraag wordt ingediend, en de statistische significantie van de resultaten. Het knaagdieronderzoek kan worden gecombineerd met het onderzoek naar de effecten op de voortplanting.

Wanneer stoffen of geneesmiddelen niet bedoeld zijn om bij levensmiddelen producerende dieren te worden gebruikt, is een onderzoek naar de effecten van embryonale en foetale toxiciteit, inclusief teratogene werking, vereist bij ten minste één soort, eventueel de soort waarvoor de stof bestemd is, indien het produkt bedoeld is om te worden gebruikt bij dieren die voor fokdoeleinden zouden kunnen worden gebruikt.

3.5. Mutagene werking

Mutageniteitsonderzoek heeft ten doel het vermogen van stoffen om overdraagbare veranderingen in het genetische materiaal van cellen tot stand te brengen, te beoordelen.

Van elke nieuwe stof die voor gebruik in diergeneesmiddelen is bestemd, moeten de mutagene eigenschappen worden beoordeeld.

Het aantal en de soorten proeven alsmede de criteria voor de beoordeling van de resultaten worden vastgesteld met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend.

3.6. Carcinogene werking

Gewoonlijk zal langdurig onderzoek naar carcinogene werking nodig zijn van die stoffen waaraan de mens wordt blootgesteld, en welke:

- een nauwe chemische verwantschap hebben met bekende carcinogenen,
- tijdens de mutageniteitsproeven resultaten hebben opgeleverd die op de mogelijkheid van een carcinogene werking wijzen,
- hebben geresulteerd in verdachte aanwijzingen tijdens het toxiciteitsonderzoek.

Met de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend, dient bij de opzet van het carcinogeniteitsonderzoek en de beoordeling daarvan rekening te worden gehouden.

3.7. Uitzonderingen

Wanneer een geneesmiddel voor lokale toepassing moet dienen, dient de systemische absorptie in het dier waarvoor het middel bestemd is, te worden 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:

- ingevolge de voorgeschreven gebruiksvoorwaarden orale opname van het geneesmiddel door het dier zal geschieden, of
- het geneesmiddel kan overgaan in een voedingsmiddel dat afkomstig is van het behandelde dier (intramammaire preparaten).

4. Overige voorschriften

4.1. Immunotoxiciteit

Wanneer er buiten de waargenomen effecten tijdens het onderzoek met betrekking tot herhaalde toediening bij dieren tevens sprake is van specifieke veranderingen in het gewicht van lymfe-organen en/of histologie en veranderingen in de celegenschappen van lymfweefsels, beenmerg of perifere leukocyten, moet de onderzoeker bepalen of vervolgonderzoek naar de uitwerking van het produkt op het immuunsysteem noodzakelijk is.

Bij de opzet van dit onderzoek en de beoordeling van de resultaten ervan dient de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend in acht te worden 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 microbiologische risico dient te worden onderzocht met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend.

4.2.2. Mogelijke uitwerking op bij de industriële verwerking van levensmiddelen gebruikte micro-organismen

In bepaalde gevallen kunnen proeven noodzakelijk zijn om vast te stellen of residuen problemen kunnen veroorzaken die de technologische processen bij de industriële verwerking van levensmiddelen nadeling kunnen beïnvloeden.

4.3. Waarnemingen bij de mens

Er dienen gegevens te worden verstrekt waaruit blijkt of er bestanddelen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik worden toegepast in geneesmiddelen voor de mens; in het bevestigende geval moet een rapport worden opgesteld over elk waargenomen effect (met inbegrip van neveneffecten) op de mens, alsmede over de oorzaak daarvan, voor zover dit van belang kan zijn voor de beoordeling van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, waar nodig met behulp van testresultaten uit de literatuur; ingeval bestanddelen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik niet of niet meer voor geneesmiddelen voor de mens worden toegepast, moeten de redenen hiervoor worden vermeld.

5. Ecotoxiciteit

- 5.1. Het doel van het onderzoek naar de ecotoxiciteit van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik is de eventuele schadelijke gevolgen te kunnen beoordelen die het gebruik van het produkt voor het milieu kan hebben, en eventueel noodzakelijke voorzorgsmaatregelen ter beperking van deze risico's te kunnen specificeren.

5.2. Beoordeling van de ecotoxiciteit is verplicht bij elke aanvraag voor het in de handel brengen van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, met uitzondering van aanvragen die worden ingediend overeenkomstig artikel 5, tweede alinea, punt 10, van Richtlijn 81/851/EEG.

5.3. De beoordeling omvat normaliter twee fasen.

In de eerste fase beoordeelt de onderzoeker de mate van eventuele blootstelling van het milieu aan het produkt, de werkzame bestanddelen of relevante metabolieten, waarbij rekening wordt gehouden met:

- de soort waarvoor het bestemd is en het voorgestelde gebruikspatroon (massale of individuele toediening);
- de wijze van toediening, in het bijzonder de vermoedelijke omvang waarin het produkt rechtstreeks in het milieu terecht komt;
- de mogelijke uitscheiding van het produkt, de werkzame bestanddelen of relevante metabolieten in het milieu door behandelde dieren; de persistentie van deze stoffen;
- het opruimen van ongebruikte of afvalprodukten.

5.4. In de tweede fase, die betrekking heeft op de mate van blootstelling van het milieu aan het produkt en de beschikbare gegevens over de fysisch/chemische, farmacologische en/of toxicologische eigenschappen van de verbinding die tijdens de uitvoering van de volgens deze richtlijn vereiste andere proeven en onderzoeken zijn verkregen, overweegt de onderzoeker of een verder specifiek onderzoek naar de uitwerking van het produkt op bepaalde ecosystemen noodzakelijk is.

5.5. Naar behoefte kan verder onderzoek nodig zijn van:

- de levensloop en het gedrag in de bodem;
- de levensloop en het gedrag in water en lucht;
- de uitwerking op organismen in het water;
- de uitwerking op andere organismen dan waarvoor ze bedoeld zijn.

Dit verdere onderzoek dient te worden verricht overeenkomstig de methodes voorzien in bijlage V van Richtlijn 67/548/EEG van de Raad ⁽¹⁾, laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 91/362/EEG van de Commissie ⁽²⁾, of, indien deze methodes voor het testen van een eindpunt niet voldoen, overeenkomstig de internationaal erkende voorschriften, op het betreffende geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en/of, indien van toepassing, op zijn werkzame bestanddelen en/of op de uitgescheiden metabolieten. Het aantal en de soort proeven alsmede de criteria voor de beoordeling ervan worden vastgesteld met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend.

HOOFDSTUK II

OVERLEGGING VAN DE GEGEVENS EN BESCHIEDEN

Zoals bij ieder wetenschappelijk werk, moet het dossier inzake het veiligheidsonderzoek bevatten:

⁽¹⁾ PB nr. L 196 van 16. 8. 1967, blz. 1.

⁽²⁾ PB nr. L 338 van 10. 12. 1991, blz. 23.

- a) een inleiding ter bepaling van het onderwerp, eventueel met de nodige literatuuropgave;
- b) een gedetailleerde beschrijving van de onderzochte stof, met vermelding van:
 - de internationale algemene benaming (INN),
 - de naam volgens de International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC),
 - het nummer volgens de Chemical Abstract Service (CAS),
 - de therapeutische en farmacologische indeling,
 - de synoniemen en afkortingen,
 - de structuurformule,
 - de molekuulformule,
 - het molekulgewicht,
 - de mate van zuiverheid,
 - 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 aanduiding van de temperatuur,
 - de dichtheid,
 - de brekingsindex, het rotatiespectrum, enz.
- c) een gedetailleerde beschrijving van de opzet der proeven, met een motivering voor het eventueel ontbreken van sommige van de hierboven voorgeschreven proeven, een omschrijving van de gevolgde methoden, de apparaten en het materiaal waarvan gebruik werd gemaakt, de soort, het ras of de stam der dieren, hun herkomst, hun aantal en de omstandigheden waaronder ze werden gehuisvest en gevoederd, waarbij onder meer wordt vermeld of ze vrij waren van specifieke ziektekiemen (SPF);
- d) alle gunstige en ongunstige resultaten die zijn verkregen, de oorspronkelijke gegevens, zo gedetailleerd dat een kritische beoordeling mogelijk is, onafhankelijk van de interpretatie die de auteur eraan geeft; ter verklaring en als voorbeeld kunnen de resultaten vergezeld gaan van illustraties;
- e) een statistische analyse van de resultaten, indien de opzet der proeven zulks impliceert, en de variante van de gegevens;
- f) een objectieve beschouwing over de verkregen resultaten met de conclusies omtrent de veiligheid van het produkt, de veiligheidsmarges bij het proefdier en het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is en eventuele neveneffecten, de toepassingsgebieden, de werkzame doses en de mogelijke onverenigbaarheden;
- g) een gedetailleerde beschrijving en een diepgaande bespreking van de resultaten van de studie inzake de veiligheid van residuen in levensmiddelen en de samenhang met de beoordeling van de gevaren die zij inhouden voor de mens. De bespreking moet worden gevolgd door voorstellen die waarborgen dat elk gevaar voor de mens wordt uitgeschakeld door toepassing van op internationaal vlak erkende criteria, bij voorbeeld de dosis zonder waargenomen effect (NOEL) op dieren, voorstellen betreffende de keuze van een veiligheidsfactor en een aanvaardbare dagelijkse opname (ADI);
- h) een diepgaande bespreking van eventuele risico's voor personen die het geneesmiddel bereiden of het aan dieren toedienen, gevolgd door voorstellen voor passende maatregelen ter vermindering van de risico's;

- i) een diepgaande bespreking van de risico's die het gebruik van het diergeneesmiddel in praktijkomstandigheden kan inhouden voor het milieu, gevolgd door voorstellen voor vermindering van de risico's;
- j) alle gegevens die nodig zijn om de clinicus zo goed mogelijk voor te lichten omtrent het nut van het voorgelegde produkt; de bespreking moet worden aangevuld met suggesties aangaande de neveneffecten en de behandelingsmogelijkheden in geval van acute toxische reacties bij het dier waaraan het geneesmiddel wordt toegediend;
- k) een afrondend deskundigenrapport dat een gedetailleerde kritische analyse bevat van de hierboven vermelde gegevens, opgesteld met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend, alsmede een gedetailleerde samenvatting van alle resultaten van het relevante veiligheidsonderzoek en nauwkeurige literatuuropgave.

B. Onderzoek aan residuen

HOOFDSTUK I

UITVOERING VAN HET ONDERZOEK

1. Inleiding

In de zin van deze richtlijn wordt onder „residu” verstaan: alle werkzame bestanddelen of de metabolieten daarvan die overblijven in vlees of andere levensmiddelen, afkomstig van het dier waaraan het betrokken geneesmiddel is toegediend.

Onderzoek aan residuen is erop gericht na te gaan of, en eventueel onder welke voorwaarden en in welke mate er residuen overblijven in levensmiddelen die afkomstig zijn van de behandelde dieren, alsmede om de wachttijden te bepalen die in acht moeten worden genomen om gevaar voor de menselijke gezondheid en/of problemen bij de industriële verwerking van de levensmiddelen uit te schakelen.

De beoordeling van het door de residuen gevormde gevaar houdt de vaststelling in van de eventuele aanwezigheid van residuen en de studie van de effecten van die residuen bij de onder normale gebruiksvoorwaarden behandelde dieren.

Wat de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik bij dieren die bestemd zijn voor voedselproductie betreft, moet de documentatie over residuen aantonen:

1. in welke mate en hoe lang residuen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik of de metabolieten ervan overblijven in de weefsels van het behandelde dier of in de van deze dieren verkregen levensmiddelen;
2. dat, ter vermijding van gevaar voor de gezondheid van de consument van voedingsmiddelen afkomstig van behandelde dieren, of van problemen bij de industriële verwerking van levensmiddelen, realistische wachttijden kunnen worden vastgesteld, die in de praktijk kunnen worden aangehouden;
3. dat er praktische analysemethoden voor routinegebruik beschikbaar zijn om te controleren of de wachttijd in acht wordt genomen.

2. Metabolisme en kinetiek van residuen

2.1. *Farmacokinetiek (absorptie, distributie, biotransformatie, uitscheiding)*

Farmacokinetisch onderzoek aan residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik heeft ten doel de absorptie, de verdeling, de biotransformatie en de uitscheiding van het produkt bij de dieren waarvoor het bestemd is, te kunnen beoordelen.

Het eindprodukt of een biologisch gelijkwaardige formulering moet in de hoogste aanbevolen dosis aan de diersoort waarvoor het bedoeld is, worden toegediend.

Wat de toedieningswijze betreft, dient de mate van absorptie van het geneesmiddel volledig te worden beschreven. Als blijkt dat de systemische absorptie van produkten voor lokale toediening verwaarloosbaar is, is verder residuonderzoek niet vereist.

De verdeling van het geneesmiddel in het dier waarvoor het bestemd is, moet worden beschreven; met de mogelijkheid van binding aan plasma-eiwitten of overgang naar melk of eieren en van accumulatie van lipofiele stoffen moet rekening worden gehouden.

De routes voor uitscheiding van het produkt in het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is, moeten worden beschreven. De belangrijkste metabolieten dienen te 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 verschillende tijden nadat het proefdier de laatste dosis van het geneesmiddel heeft gekregen, moeten de aanwezige hoeveelheden residu worden bepaald via fysische, chemische of biologische methoden; de technische procedures en de betrouwbaarheid en gevoeligheid van de toegepaste methoden moeten worden vermeld.

3. Gebruikelijke analysemethoden voor de detectie van residuen

Er dienen procedures te worden voorgesteld die bij een routineonderzoek kunnen worden gehanteerd en die zo gevoelig zijn dat overschrijding van de wettelijk toegestane maximale grenswaarden voor residuen zonder uitzondering worden ontdekt.

De voorgestelde analysemethode dient gedetailleerd te worden beschreven. Tevens moet de methode worden gevalideerd en moet deze geschikt zijn voor gebruik bij routinecontroles op residuen onder normale omstandigheden.

De volgende eigenschappen moeten worden beschreven:

- specificiteit,
- nauwkeurigheid, inclusief de gevoeligheid,
- precisie,
- detectielimiet,
- kwantificatiegrenzen,
- uitvoerbaarheid en toepasbaarheid onder normale laboratoriumomstandigheden,
- storingsgevoeligheid.

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

HOOFDSTUK II

OVERLEGGING VAN DE GEGEVENS EN BESCHIEDEN

Zoals bij elk wetenschappelijk werk, moet het dossier inzake residucontrole het volgende bevatten:

- a) een inleiding ter bepaling van het onderwerp, eventueel met de nodige literatuuropgave;
- b) een gedetailleerde analyse van het produkt, met vermelding van:
 - de samenstelling,
 - de graad van zuiverheid,
 - de batch-analyse,
 - het verband met het eindprodukt,
 - de specifieke activiteit en de radiologische zuiverheid van gelabelde stoffen,
 - de plaats van gelabelde atomen in het molecuul;
- c) een gedetailleerde beschrijving van de opzet van de proeven, met een motivering voor het eventueel ontbreken van sommige van de hierboven voorgeschreven proeven, een omschrijving van de gevolgde methoden, de apparaten en het materiaal waarvan gebruik werd gemaakt, de soort, het ras of de stam van de dieren, hun herkomst, hun aantal en de omstandigheden waaronder ze werden gehuisvest en gevoederd;
- d) alle gunstige en ongunstige resultaten die zijn verkregen en de oorspronkelijke gegevens, zodanig gedetailleerd dat een kritische beoordeling mogelijk is, onafhankelijk van de interpretatie die de auteur eraan geeft. De resultaten kunnen eventueel vergezeld gaan van illustraties;
- e) een statistische beoordeling van de resultaten, indien de opzet van de proeven zulks impliceert, en de variantie in de gegevens;
- f) een objectieve beschouwing over de verkregen resultaten, gevolgd door voorstellen voor maximumwaarden voor residuen van werkzame bestanddelen van het produkt, met vermelding van het desbetreffende indicator-residu in de betreffende weefsels, alsmede voorstellen betreffende de wachttijden die nodig zijn om te verzekeren dat in de van behandelde dieren afkomstige voedingsmiddelen geen residuen aanwezig zijn die gevaar voor consumenten kunnen opleveren;
- g) een afsluitend deskundigenrapport waarin een gedetailleerde kritische analyse van de bovenvermelde informatie wordt gegeven met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier is ingediend, alsmede een gedetailleerde samenvatting van de resultaten van de proeven en een nauwkeurige literatuuropgave.

DEEL 4

PRE-KLINISCHE EN KLINISCHE PROEVEN

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 5, tweede alinea, punt 10, van Richtlijn 81/851/EEG bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, worden overgelegd overeenkomstig de in de hoofdstukken I, II en III hieronder vervatte voorschriften.

HOOFDSTUK I

PRE-KLINISCHE EISEN

Pre-klinisch onderzoek ter vaststelling van de farmacologische werking en de tolerantie van het produkt is noodzakelijk.

A. Farmacologie

A.1. *Farmacodynamica*

Het onderzoek van de farmacodynamica moet op tweeërlei wijze worden verricht.

In de eerste plaats moeten op toereikende wijze de werkingsmechanismen en de farmacologische effecten worden omschreven die aan de aanbevolen praktische toepassingen ten grondslag liggen, waarbij de resultaten in kwantitatieve vorm worden uitgedrukt, bij voorbeeld de dosis-effect-curves, tijd-effect-curves, enz., en zoveel mogelijk in vergelijking met een produkt waarvan de werkzaamheid goed bekend is. Indien voor een werkzaam bestanddeel een grotere werkzaamheid wordt aangegeven, moet het verschil worden aangetoond en moet blijken dat dit statistisch significant is.

In de tweede plaats dient de onderzoeker een totale farmacologische beoordeling van het werkzame bestanddeel te geven, waarbij bijzondere aandacht moet worden geschonken aan de mogelijkheid van bijwerkingen. In het algemeen behoren de belangrijkste functies te worden onderzocht.

De onderzoeker dient het effect van de wijze van toediening, de formulering, enz. op de farmacologische werkzaamheid van het werkzame bestanddeel te analyseren.

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

De bij de proeven toegepaste technieken moeten, wanneer zij ongebruikelijk zijn, zodanig worden beschreven dat zij reproduceerbaar zijn en de proefnemer dient hun wetenschappelijke waarde aan te tonen. De experimentele gegevens moeten duidelijk worden uiteengezet en voor bepaalde typen proeven moet de statistische significantie worden aangegeven.

Tenzij een goede motivering is gegeven van het tegendeel, moet elke eventuele kwantitatieve modificatie van de effecten na herhaalde toediening van de stof worden onderzocht.

Combinaties van werkzame stoffen kunnen het resultaat zijn van hetzij farmacologische premissen, hetzij klinische indicaties. In het eerste geval moet het farmacodynamische en/of farmacokinetische onderzoek de interacties aantonen die de combinatie als zodanig voor klinisch gebruik aanbevelenswaardig maken. In het tweede geval, waarin de wetenschappelijke rechtvaardiging van de combinatie op de klinische beproefing gebaseerd moet zijn, dient te worden nagegaan of de van de combinatie verwachte effecten kunnen worden aangetoond bij dieren; hierbij moet ten minste de belangrijkheid van de neveneffecten worden gecontroleerd. Indien een combinatie een nieuwe werkzame stof bevat, moet deze vooraf grondig zijn bestudeerd.

A.2. *Farmacokinetica*

Farmacokinetische basisinformatie betreffende een nieuw werkzaam bestanddeel is over het algemeen nuttig in een klinische context.

Farmacokinetische doelstellingen kunnen in twee hoofdbieden worden verdeeld:

- i) beschrijvende farmacokinetiek die zich richt op de evaluatie van basis-parameters, zoals verdwijning uit het lichaam, verdelingsvolume(s), gemiddelde verblijftijd, enz.;
- ii) gebruik van deze parameters voor onderzoek naar de relaties tussen doseringsschema, plasma- en weefselconcentratie en farmacologische, therapeutische of toxische werking.

Voor de soorten waarvoor de geneesmiddelen zijn bestemd, is farmacokinetisch onderzoek in de regel noodzakelijk om middelen met de grootst mogelijke werkzaamheid en onschadelijkheid te kunnen toepassen. Dergelijk onderzoek is vooral nuttig omdat het de clinicus helpt bij het vaststellen van doseringsschema's (toedieningsmethode en -plaats, dosis, doseringsinterval, aantal toedieningen, enz.) en bij het invoeren van doseringsschema's in overeenstemming met bepaalde populatievariabelen (bij voorbeeld leeftijd, ziekte). Dit onderzoek kan bij een aantal dieren meer rendement opleveren en verschaft in het algemeen meer informatie dan het traditionele dosis-titratieonderzoek.

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

A.2.1. Biologische beschikbaarheid/bio-equivalentie

Er dient passend onderzoek naar de biologische beschikbaarheid te worden verricht ter vaststelling van bio-equivalentie:

- in geval van vergelijking van een opnieuw geformuleerd produkt met het bestaande produkt;
- in geval van vergelijking van een nieuwe met een reeds bestaande wijze of route van toediening;
- in alle gevallen vermeld in artikel 5, tweede alinea, punt 10, onder i), ii) en iii), van Richtlijn 81/851/EEG.

B. Tolerantie bij het doeldier

Deze studie moet worden uitgevoerd bij alle doeldiersoorten. Zij is erop gericht bij alle diersoorten waarvoor het geneesmiddel bestemd is, lokale en algemene tolerantiestudies te verrichten, ten einde een getolereerde dosis die groot genoeg is om een adequate veiligheidsmarge te bepalen en om de klinische intolerantiesymptomen bij toediening langs de aanbevolen weg(en) vast te stellen, voor zover dat kan worden bereikt door verhoging van de therapeutische dosis en/of de duur van de behandeling. In het rapport van de proefnemingen moeten zoveel mogelijk bijzonderheden worden verstrekt over de verwachte farmacologische effecten en de ongewenste neveneffecten, waarbij deze laatste moeten worden beoordeeld met inachtneming van de eventueel zeer hoge waarde van de gebruikte dieren.

Het geneesmiddel wordt ten minste via de aanbevolen toedieningsmethode toegediend.

C. Resistentie

In geval van geneesmiddelen die worden gebruikt ter voorkoming of behandeling van besmettelijke dierziekten of parasietenplagen, moeten gegevens worden verstrekt inzake het ontstaan van resistente organismen.

HOOFDSTUK II

KLINISCHE EISEN

1. Algemene principes

De klinische proeven hebben ten doel de werking van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik na toediening van de aanbevolen doses aan te tonen of te bevestigen en de indicaties en contra-indicaties naar gelang van soort, leeftijd, ras en geslacht, de gebruiksaanwijzing, eventuele neveneffecten ervan en de veiligheid en tolerantie onder normale gebruiksomstandigheden vast te stellen.

Tenzij anderszins gerechtvaardigd, moet klinisch onderzoek met controlegroepen (gecontroleerd klinisch onderzoek) worden verricht. De werking dient te worden vergeleken met de werking van een placebo of met afwezigheid van behandeling en/of met de werking van een toegelaten geneesmiddel waarvan bekend is dat het een therapeutische werking heeft. Alle verkregen resultaten, zowel de positieve als de negatieve, dienen te worden vermeld.

De bij het stellen van de diagnose toegepaste methoden moeten worden vermeld. De resultaten moeten worden beschreven door middel van kwantitatieve of conventionele klinische criteria. Er dienen adequate statistische methoden te worden gebruikt en gemotiveerd.

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

- het produktierendement van het dier;
- de kwaliteit van het dierlijk produkt (organoleptische, hygiënische, technologische eigenschappen en voedingswaarde);
- de voedingsefficiëntie en de groei van het dier;
- de algemene gezondheidsstatus van het dier.

De uit het onderzoek verkregen informatie dient door gegevens uit de praktijk te worden bevestigd.

Wanneer de aanvrager met betrekking tot bijzondere therapeutische indicaties kan aantonen dat hij geen volledige gegevens over de therapeutische werking kan verstrekken, omdat:

- a) de indicaties naar aanleiding waarvoor het geneesmiddel is bedoeld, zo weinig voorkomen dat van de aanvrager redelijkerwijs niet kan worden verwacht dat hij volledige bewijzen verstrekt,
- b) bij de huidige stand van de wetenschap het verstrekken van volledige informatie niet mogelijk is,

kan de vergunning voor het in de handel brengen uitsluitend onder de volgende voorwaarden worden verleend:

- a) het betreffende geneesmiddel mag slechts op voorschrift van de dierenarts worden verstrekt en in sommige gevallen alleen onder streng toezicht van de dierenarts worden toegediend;
- b) in de bijsluiters en eventuele andere informatie moet de aandacht van de dierenarts erop worden gevestigd, dat in bepaalde gespecificeerde opzichten de beschikbare gegevens over het betreffende geneesmiddel vooralsnog onvolledig zijn.

2. Uitvoering van de proeven

Alle klinische diergeneeskundige proeven moeten worden uitgevoerd overeenkomstig een weloverwogen gedetailleerd voorschrift dat vóór het begin van de proeven schriftelijk moet worden vastgelegd. Het toezicht op het welzijn van de proefdieren valt onder de verantwoordelijkheid van de dierenarts; bij het uitwerken van alle voorschriften inzake proeven en gedurende de volledige uitvoering van de proef dient hiermede volledig rekening te worden gehouden.

Voor de organisatie, de uitvoering, het verzamelen van gegevens, documentatie en controle van de klinische proeven zijn vooraf opgestelde systematische schriftelijke procedures vereist.

Vóór het begin van elk onderzoek dient, nadat deze is geïnformeerd, toestemming van de eigenaar van de bij de proeven te gebruiken dieren te worden verkregen en vastgelegd. De eigenaar van de dieren dient in het bijzonder schriftelijk te worden 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 mededeling moet bij de documentatie over de proeven worden gevoegd.

Tenzij de proef als een blind onderzoek wordt uitgevoerd, zijn de bepalingen van de artikelen 43 tot en met 47 van Richtlijn 81/851/EEG betreffende de etikettering van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik op dezelfde wijze van toepassing op de etikettering van formuleringen voor gebruik bij diergeneeskundige klinische proeven. In alle gevallen moeten op het etiket duidelijk zichtbaar en onuitwisbaar de woorden „alleen voor diergeneeskundig klinisch onderzoek” worden vermeld.

HOOFDSTUK III

GEGEVENS EN BESCHIEDEN

Evenals bij elk wetenschappelijk werk, moet het dossier over de werkzaamheid een inleiding bevatten waarin het onderwerp wordt gedefinieerd, vergezeld gaand van alle bruikbare literatuurgegevens.

Alle pre-klinische en klinische documentatie moet voldoende gegevens bevatten om een objectieve beoordeling mogelijk te maken. Alle onderzoeken en proeven, met zowel gunstige als ongunstige uitslag voor de aanvrager, dienen te worden vermeld.

1. Verslagen over pre-klinisch onderzoek

Waar mogelijk moeten gegevens worden overgelegd over de resultaten van:

- proeven waarmee de farmacologische werking is aangetoond;
- proeven waarmee het farmacologische mechanisme waaraan de therapeutische werking ten grondslag ligt, is aangetoond;
- proeven waarin de voornaamste farmacokinetische processen zijn aangetoond.

Indien zich tijdens de uitvoering van de proeven onverwachte effecten voordoen, dan dienen deze gedetailleerd te worden vermeld.

Bovendien moet met betrekking tot alle pre-klinische onderzoeken de volgende informatie worden verstrekt:

- een samenvatting;
- een gedetailleerd proefprotocol met vermelding van de methoden, de gebruikte apparaten en materialen, bijzon-

derheden betreffende soort, leeftijd, gewicht, geslacht, aantal, ras en stam van de dieren, alsmede een specificatie van dieren, dosis, wijze en schema van toediening;

- waar van toepassing, een statistische analyse van de resultaten;
- een objectieve discussie van de verkregen resultaten waarop conclusies betreffende de onschadelijkheid en werkzaamheid van het produkt zijn gebaseerd.

Gehele of gedeeltelijke weglating van deze gegevens moet worden verklaard.

2.1. Verslagen over klinisch onderzoek

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

De volgende bijzonderheden dienen te worden vermeld:

- naam, adres, functie en bevoegdheden van de met het onderzoek belaste persoon;
- plaats en datum van behandeling; naam en adres van de eigenaar van de dieren;
- bijzonderheden over het proefprotocol, met een beschrijving van de gevolgde methoden, met inbegrip van methoden voor aselechte indeling en blind onderzoek, 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;
- de fok- en voedermethoden, met vermelding van de samenstelling van het voeder en de aard en hoeveelheid van eventuele toevoegingen in het voeder;
- (zo volledig mogelijke) anamnese, het vóórkomen en verloop van eventuele intercurrente ziekten;
- de diagnose en de manier waarop deze wordt gesteld;
- symptomen en ernst van de ziekte, indien mogelijk volgens de conventionele criteria;
- een exacte beschrijving van de bij het onderzoek toegepaste formulering;
- de dosering van het geneesmiddel, de methode, wijze en frequentie van toediening en eventuele tijdens de toediening (duur van de injectie, enz.) getroffen voorzorgsmaatregelen;
- de duur van de behandeling en de daaropvolgende observatieperiode;
- alle bijzonderheden betreffende andere geneesmiddelen dan die welke in onderzoek zijn, die tijdens de onderzoeksperiode hetzij vóór of tegelijkertijd met het testprodukt zijn toegediend en, in het laatste geval, bijzonderheden over waargenomen interacties;
- alle resultaten van de klinische proeven (inclusief ongunstige of negatieve resultaten) met volledige vermelding van de klinische waarnemingen en de resultaten van de objectieve proeven inzake de werking (laboratoriumanalyses, fysiologische proeven) die voor beoordeling van de toepassing zijn vereist; de toegepaste technieken dienen te worden aangegeven en de significantie van eventuele variaties in de resultaten te worden verklaard (zoals variaties in methoden, tussen de diverse dieren of in de effecten van de medicatie); aantonen van de farmacodynamische werking in dieren is op zich niet voldoende om conclusies betreffende enig therapeutisch effect te rechtvaardigen;

- m) alle bijzonderheden betreffende alle waargenomen secundaire effecten, schadelijk of onschadelijk, en alle als gevolg daarvan genomen maatregelen; het verband tussen oorzaak en gevolg dient, indien mogelijk, te worden onderzocht;
- n) de uitwerking op het functioneren van de dieren (bij voorbeeld leg, melkproductie en voortplantingsfunctie);
- o) effecten op de kwaliteit van voedingsmiddelen die van behandelde dieren worden verkregen, vooral wanneer het gaat om geneesmiddelen die bedoeld zijn om te worden gebruikt om de resultaten te verbeteren;
- p) een conclusie over elk afzonderlijk geval of, in geval van collectieve behandeling, over elk collectief geval.

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

De voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik verantwoordelijke persoon dient alle noodzakelijke regelingen te treffen om zeker te stellen 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 produkt worden bewaard.

2.2. *Samenvatting en conclusies van klinische waarnemingen*

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

- a) het aantal controledieren, het aantal individueel of collectief behandelde dieren, met verdeling 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:
 - geen behandeling hebben ondergaan,
 - een placebo hebben gekregen,
 - een ander toegelaten geneesmiddel met een bekende werking hebben gekregen,
 - het onderzochte werkzame bestanddeel in een andere formulering of via een andere toedieningsweg hebben gekregen;

- d) de frequentie van waargenomen neveneffecten;
- e) waarnemingen van de invloed op de prestatie (zoals leg, melkproductie, voortplantingsfunctie en voedselkwaliteit);
- f) bijzonderheden betreffende proefdieren die een verhoogd risico lopen vanwege de 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, indien het onderzoekprogramma dit vereist.

Ten slotte dient de onderzoeker algemene conclusies te trekken uit de onderzoekresultaten, waarbij hij zijn mening geeft omtrent de onschadelijkheid van het geneesmiddel onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden, de therapeutische werking ervan en eventuele nuttige informatie met betrekking tot indicaties en contra-indicaties, dosering en gemiddelde behandelingsduur en, waar van toepassing, eventueel waargenomen interacties met andere geneesmiddelen of voederadditieven evenals eventuele tijdens de behandeling te treffen voorzorgsmaatregelen, alsmede klinische symptomen van overdosering.

In geval van vaste combinatieproducten dient de onderzoeker tevens conclusies te trekken omtrent de onschadelijkheid en werkzaamheid van het produkt in vergelijking met de afzonderlijke toediening van de desbetreffende werkzame bestanddelen.

3. **Afsluitend deskundigenrapport**

Het afsluitende deskundigenrapport moet een gedetailleerde kritische analyse bevatten van alle pre-klinische en klinische documentatie, met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop de aanvraag wordt ingediend, alsmede een gedetailleerd overzicht van de voorgelegde resultaten van het onderzoek en de proeven, alsmede een nauwkeurige literatuuropgave.

TITEL II

VOORSCHRIFTEN VOOR IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

Onverlet de specifieke vereisten vervat in de communautaire wetgeving inzake het controleren of de uitroeiing van dierziekten zijn de volgende bepalingen van toepassing op immunologische diergeneesmiddelen:

DEEL 5

SAMENVATTING VAN HET DOSSIER

A. ADMINISTRATIEVE GEGEVENS

Van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik waarvoor de aanvraag wordt ingediend, moeten de naam en de namen van de werkzame bestanddelen worden vermeld, alsmede

de sterkte en de farmaceutische vorm ervan, de wijze en route van toediening en een beschrijving van de uiteindelijke vorm voor aanbidding voor de verkoop.

Verder dienen naam en adres van de aanvrager te worden vermeld, alsmede de naam en het adres van de fabrikant en de lokaties die betrokken zijn bij de verschillende fasen van de vervaardiging (met inbegrip van de fabrikant van het eindprodukt en de fabrikant(en) van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen) alsmede, indien van toepassing, naam en adres van de importeur.

De aanvrager dient het aantal en de titels van de delen van de documentatie te vermelden die ter ondersteuning van de aanvraag worden ingediend en aan te geven welke monsters eventueel tevens worden verstrekt.

Bij de administratieve gegevens dienen kopieën van een document te worden gevoegd, waaruit blijkt dat de fabrikant vergunning is

verleend voor het vervaardigen van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, zoals gedefinieerd in artikel 24 van Richtlijn 81/851/EEG (met een korte beschrijving van de produktielokatie). Bovendien moet een lijst van op de produktielokatie gebruikte organismen worden verstrekt.

De aanvrager dient een lijst met de namen van landen waar vergunning is verleend, over te leggen, alsmede kopieën van alle samenvattingen van produkteigenschappen, overeenkomstig artikel 5 bis van Richtlijn 81/851/EEG, zoals deze door de Lid-Staten zijn goedgekeurd, en een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend.

B. SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUKT

De aanvrager dient in overeenstemming met artikel 5 bis van Richtlijn 81/851/EEG een samenvatting van de kenmerken van het produkt over te leggen.

Daarnaast verstrekt de aanvrager een of meer monsters of modellen van de verpakking waarin het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik voor verkoop wordt aangeboden, alsmede een eventueel vereiste bijsluiter.

C. DESKUNDIGENRAPPORTEN

Overeenkomstig artikel 7 van Richtlijn 81/851/EEG moeten rapporten van deskundigen worden verstrekt over alle aspecten van de documentatie.

Elk rapport dient te bestaan uit een kritische beoordeling van de verschillende proeven en/of onderzoeken die overeenkomstig deze richtlijn zijn uitgevoerd, waarbij alle voor beoordeling relevante gegevens moeten worden vermeld. De deskundige dient mede te delen of er naar zijn mening voldoende garantie bestaat met betrekking tot de kwaliteit, de veiligheid en werkzaamheid van het desbetreffende produkt. Een samenvatting van de feiten wordt niet voldoende geacht.

Alle belangrijke gegevens dienen in een bijlage bij het rapport kort, indien mogelijk in tabellen of grafieken, te worden samengevat. Het deskundigenrapport en de samenvattingen dienen exacte verwijzingen naar de informatie in de hoofddocumentatie te bevatten.

Elk rapport moet worden opgesteld door een persoon met voldoende kwalificaties en ervaring. Het rapport dat door de deskundige wordt gedateerd en ondertekend, dient vergezeld te gaan van beknopte informatie omtrent de scholing, de opleiding en de beroepservaring van de deskundige. Tevens moet worden aangegeven welke relatie er beroepshalve bestaat tussen de deskundige en de aanvrager.

DEEL 6

ANALYTISCH (FYSISCH-CHEMISCH, BIOLOGISCH OF MICROBIOLOGISCH) ONDERZOEK VAN IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

Alle onderzoekprocedures dienen in overeenstemming te zijn met de stand van de wetenschap op dat tijdstip en dienen te zijn gevalideerd; resultaten van het validatieonderzoek moeten worden vermeld.

Alle onderzoekprocedures moeten voldoende uitvoerig worden beschreven zodat zij bij op verzoek van de bevoegde overheidsinstanties verrichte controles reproduceerbaar zijn; bijzondere apparatuur die daarbij mogelijk wordt gebruikt, dient voldoende nauwkeurig te worden beschreven, indien mogelijk met toevoeging van een schema; de formules van de in het laboratorium gebruikte

reagentia dienen zo nodig te worden aangevuld met een beschrijving van de bereidingswijze. Voor onderzoekprocedures die zijn opgenomen in de Europese farmacopee of de farmacopee van een Lid-Staat, kan deze beschrijving worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

A. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN DE BESTANDELEN

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 5, punt 3, tweede alinea, van Richtlijn 81/851/EEG bij de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gevoegd, dienen overeenkomstig de volgende voorschriften te worden overgelegd.

1. Kwalitatieve samenstelling

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

- het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen,
- 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, markerstoffen, enz.,
- de bestanddelen van de aan dieren toegediende farmaceutische vorm van het geneesmiddel.

Deze gegevens moeten worden aangevuld met alle dienstige informatie over de recipiënt en eventueel over de wijze van sluiting, alsmede bijzonderheden omtrent instrumenten waarmee het geneesmiddel zal worden gebruikt of toegediend en die met het produkt zullen worden verstrekt.

2. Onder „algemeen gebruikelijke termen” ter aanduiding van de bestanddelen van immunologische geneesmiddelen worden, onverminderd de overige bepalingen bedoeld in artikel 5, punt 3, tweede alinea, van Richtlijn 81/851/EEG, verstaan:

- voor produkten welke voorkomen in de Europese farmacopee of, indien zulks niet het geval is, in de nationale farmacopee van een der Lid-Staten: de hoofdtitel van de desbetreffende monografie, die voor alle soortgelijke stoffen verplicht is, waarbij wordt verwezen naar de betrokken farmacopee;
- voor andere produkten: 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; produkten zonder algemene internationale of exacte wetenschappelijke benaming dienen te worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van verkrijging, zo nodig aangevuld met alle andere dienstige details;
- 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 bestanddelen van een immunologisch diergeneesmiddel dient, waar mogelijk, te worden aangegeven het aantal organismen, het specifieke proteïnegehalte, de massa, het aantal IE of eenheden van biologische activiteit, per doseringseenheid

of volume, en, wat het hulpmiddel 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 gegeven bijzonderheden.

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

De eenheden van biologische activiteit waarover geen gepubliceerde gegevens beschikbaar zijn, moeten zodanig worden uitgedrukt dat zij ondubbelzinnige gegevens verstrekken over de werkzaamheid van de bestanddelen, bij voorbeeld door vermelding van het immunologische effect waarop de methode van doseringsbepaling is gebaseerd.

4. Farmaceutisch onderzoek

Met betrekking tot de samenstelling, bestanddelen en verpakking dient een toelichting te worden verstrekt, gebaseerd op wetenschappelijke gegevens uit farmaceutisch onderzoek. Een overdosering moet worden vermeld en gemotiveerd. De werkzaamheid van eventuele conserveermiddelen moet worden aangetoond.

B. BESCHRIJVING VAN DE BEREIDINGSWIJZE VAN HET EINDPRODUKT

In de krachtens artikel 5, tweede alinea, punt 4, van Richtlijn 81/851/EEG bij de aanvraag om een vergunning gevoegde beschrijving van de bereidingswijze moet een afdoende beschrijving worden gegeven van de aard van de verrichte handelingen.

Hier toe moet de beschrijving ten minste bevatten:

- de verschillende fabricagefasen (waaronder de zuiveringsprocedures), zodat de reproduceerbaarheid van het fabricageproces en het risico van nadelige gevolgen voor het eindprodukt, zoals microbiologische verontreiniging, kunnen worden beoordeeld;
- in geval van continu-productie, alle inlichtingen over de waarborgen betreffende de homogeniteit en consistentie van elke batch van het eindprodukt;
- vermelding van stoffen die niet tijdens de fabricage kunnen worden teruggewonnen;
- bijzonderheden over het mengen, met kwantitatieve gegevens over alle gebruikte stoffen;
- een verklaring over de produktiefase waarin monsters worden genomen met het oog op procesbewaking.

C. PRODUKTIE EN CONTROLE VAN DE GRONDSTOFFEN

In de zin van dit hoofdstuk wordt onder „grondstoffen” verstaan: alle bestanddelen die gebruikt worden bij de produktie van het immunologische diergeneesmiddel. Kweekmedia gebruikt voor de produktie van het actieve bestanddeel worden beschouwd als één enkele grondstof.

Wanneer een:

- werkzaam bestanddeel dat niet wordt beschreven in de Europese farmacopee of in de farmacopee van een Lid-Staat,
of een
- werkzaam bestanddeel dat wordt beschreven in de Europese farmacopee of in de farmacopee van een Lid-Staat, maar dat

wordt bereid volgens een methode die ertoe kan leiden dat er niet in de monografie van de desbetreffende farmacopee vermelde verontreinigingen achterblijven, en waarvoor de kwaliteitscontrole niet afdoende aan de hand van de monografie kan worden uitgevoerd,

wordt vervaardigd door een andere persoon dan de aanvrager, kan laatstgenoemde ervoor zorgen dat de gedetailleerde beschrijving van de fabricagemethode, de kwaliteitscontrole tijdens de fabricage en de procesvalidatie rechtstreeks door de fabrikant van het werkzame bestanddeel aan de bevoegde instanties wordt verstrekt. In dit geval dient de fabrikant de aanvrager echter alle gegevens te verstrekken die voor laatstgenoemde nodig kunnen zijn om de verantwoordelijkheid voor het geneesmiddel op zich te nemen. De fabrikant dient de aanvrager schriftelijk te bevestigen dat hij ervoor zal zorgen dat de verschillende batches een constante samenstelling hebben en dat hij het fabricageprocédé of de specificaties niet zal wijzigen zonder de aanvrager hiervan op de hoogte te stellen. Documenten en bijzonderheden ter ondersteuning van de aanvraag voor een dergelijke verandering dienen aan de bevoegde instanties te worden verstrekt.

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 5, tweede alinea, punten 9 en 10, van Richtlijn 81/851/EEG bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, moeten de resultaten van de proeven omvatten die betrekking hebben op de kwaliteitscontrole van alle bestanddelen die zijn gebruikt en moeten overeenkomstig de volgende voorschriften worden overgelegd.

1. In farmacopees opgenomen grondstoffen

De monografieën van de Europese farmacopee zijn bindend voor alle daarin voorkomende produkten.

Voor de overige produkten kan iedere Lid-Staat, voor produkten die op zijn grondgebied worden vervaardigd, de naleving van zijn nationale farmacopee voorschrijven.

Voor toepassing van het bepaalde in artikel 5, tweede alinea, punt 9, van Richtlijn 81/851/EEG is het voldoende dat de bestanddelen in overeenstemming zijn met de voorschriften van de Europese farmacopee of van de farmacopee van een der Lid-Staten. In dit geval kan de beschrijving van de analysemethoden worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

Verwijzing naar farmacopees van derde landen kan worden toegestaan in gevallen waarin de stof noch in de Europese farmacopee, noch in de nationale farmacopee is beschreven. In dit geval moet de monografie worden overgelegd, indien nodig vergezeld van een vertaling, waarvoor de aanvrager verantwoordelijk is.

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

De op elke partij grondstoffen uit te voeren routineonderzoeken moeten worden vermeld in de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen. Als van andere onderzoeken dan de in de farmacopee vermelde gebruik wordt gemaakt, moet worden aangetoond dat de grondstoffen voldoen aan de kwaliteitseisen van die farmacopee.

Wanneer de specificatie of andere bepalingen in een monografie van de Europese farmacopee of in de nationale farmacopee van een Lid-Staat onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van het produkt te waarborgen, kunnen de bevoegde instanties van de voor het in de handel brengen van het produkt verantwoordelijke persoon een meer passende specificatie eisen.

Zij stellen de voor de betrokken farmacopee verantwoordelijke instanties hiervan op de hoogte. De voor het in de handel brengen van het produkt verantwoordelijke persoon verschaft de voor deze farmacopee verantwoordelijke instanties de bijzonderheden omtrent de opgegeven ontoereikendheid en de gebruikte aanvullende specificaties.

Wanneer een grondstof noch in de Europese farmacopee noch in de farmacopee van een Lid-Staat wordt beschreven, kan het aanvaardbaar zijn dat de monografie van een farmacopee van een derde land wordt gevolgd; in dat geval legt de aanvrager een exemplaar van de monografie over, indien nodig vergezeld van de validatie van de onderzoekprocedures in de monografie, en, indien van toepassing, een vertaling. Voor werkzame bestanddelen moet de mogelijkheid van adequate controle van de kwaliteit ervan via de monografie worden aangetoond.

2. Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen

2.1. Grondstoffen van biologische herkomst

De beschrijving dient te worden gegeven in de vorm van een monografie.

Waar mogelijk dient de vaccinproductie op een zaailotsysteem en op bekende celbanken te zijn gebaseerd. Voor de productie van immunologische diergeneesmiddelen bestaande uit sera, moeten de herkomst, de algemene gezondheidstoestand en de immunologische status van de produktiedieren worden aangegeven; er dienen gespecificeerde „pools” uitgangsstoffen te worden gebruikt.

De herkomst en bewerking van grondstoffen dienen te worden beschreven en gedocumenteerd. Voor genetisch gemanipuleerde grondstoffen moet deze informatie bepaalde bijzonderheden bevatten, zoals de beschrijving van de uitgangscellen of -stammen, de constructie van de expressie-vector (naam, herkomst, functie van het replicon, „promotor-enhancer” en andere regulerende elementen), controle van de effectief ingevoegde DNA- of RNA-sequenties, oligonucleotide sequenties 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.

Entmaterialen, waarbij inbegrepen celbanken en onbewerkt serum voor antiserumproductie, moeten worden beproefd op identiteit en vreemde stoffen.

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

- bijzonderheden over de oorsprong van de stoffen;
- bijzonderheden over verwerking, zuivering en inactivering die hebben plaatsgehad, met gegevens over de validering van deze proces- en „in-proces”-controles;
- bijzonderheden over op elke batch van het materiaal uitgevoerde controle op verontreiniging.

Wanneer de aanwezigheid van vreemde stoffen ontdekt of vermoed wordt, moet het desbetreffende materiaal worden afgedankt of mag 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 vreemde stoffen dient te worden aangetoond.

Waar celbanken worden gebruikt, moet blijken 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 moet bewijs van de stabiliteit van de attenuering van het entmateriaal worden geleverd.

Wanneer zulks geëist wordt, moeten monsters van de biologische grondstof of van bij de onderzoekprocedures gebruikte reagentia worden verstrekt, zodat de bevoegde instantie controleonderzoek kan laten uitvoeren.

2.2. Grondstoffen van niet-biologische herkomst

De beschrijving dient te worden gegeven in de vorm van een monografie over de volgende onderwerpen:

- de naam van de grondstof die aan de vereisten overeenkomstig rubriek A, punt 2, voldoet, moet met de eventuele handels- of wetenschappelijke synoniemen worden 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;
- analysemethoden;
- een beschrijving van de zuiverheid in verhouding tot het totale aantal voorspelbare onzuiverheden, in het bijzonder die welke een schadelijk effect kunnen hebben en, indien nodig, die welke, gezien de combinatie van stoffen waarop de aanvraag betrekking heeft, een nadelige invloed op de stabiliteit van het geneesmiddel kunnen hebben of de resultaten van de analyse ongunstig kunnen beïnvloeden. Er dient een korte beschrijving te worden gegeven van de proeven ter bepaling van de zuiverheid van elke batch van de grondstof;
- eventuele voorzorgsmaatregelen die tijdens de bewaring van de grondstoffen moeten worden genomen, en indien nodig, de bewaartijd.

D. CONTROLES TIJDENS DE VERVAARDIGING

1. De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 5, tweede alinea, punten 9 en 10, van Richtlijn 81/851/EEG bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles op tussenprodukten zodat men zich van de consistentie van het productieproces en het eindprodukt kan vergewissen.
2. Bij geïnactiveerde of gedetoxificeerde vaccins dient de inactivering of detoxificatie tijdens elke productiecyclus direct na het inactiverings- of detoxificatieproces te worden onderzocht.

E. CONTROLE OP HET EINDPRODUKT

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 5, tweede alinea, punten 9 en 10, van Richtlijn 81/851/EEG bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles op het eindprodukt. 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 Lid-Staat worden toegepast, dan dient het bewijs te worden geleverd dat het eindprodukt, 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, dient te worden vermeld welke onderzoeken op

representatieve monsters van elke batch van het eindprodukt worden uitgevoerd. Voor onderzoeken die niet bij elke batch worden uitgevoerd, dient de frequentie te worden aangegeven. Tijdslimieten voor vrijgeving moeten worden vermeld.

1. Algemene eigenschappen van het eindprodukt

Bepaalde controles van algemene eigenschappen moeten verplicht voorkomen onder de proeven op het eindprodukt, ook al zijn deze tijdens het fabricageproces uitgevoerd.

Deze controles moeten, indien van toepassing, betrekking hebben op de bepaling van het gemiddelde gewicht en maximale spreiding, op mechanische, fysische, chemische of microbiologische proeven, fysische eigenschappen zoals dichtheid, pH, brekingsindex, enz. Voor elk van deze eigenschappen moet door de aanvrager in elk afzonderlijk geval een specificatie met toepasselijke aanvaardbaarheidsgrenzen worden opgesteld.

2. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen

Voor alle proeven moet een voldoende gedetailleerde beschrijving van de analysetechniek voor het eindprodukt worden gegeven, zodat deze gemakkelijk kan worden gereproduceerd.

De bepaling van de biologische werkzaamheid van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen moet op een representatief monster uit de produktiebatch of op een aantal afzonderlijk geanalyseerde doseringseenheden worden uitgevoerd.

Indien nodig, dient tevens een specifieke analysemethode te worden uitgevoerd.

In bepaalde uitzonderlijke gevallen waarbij de gehaltebepaling van de werkzame bestanddelen, doordat er veel zijn of hun gehalte gering is, een gecompliceerd onderzoek vereist, dat bezwaarlijk voor elke batch uitvoerbaar is, wordt toegestaan dat een of meer werkzame bestanddelen niet in het eindprodukt worden bepaald, onder de uitdrukkelijke voorwaarde evenwel dat deze gehaltebepalingen plaatsvinden in een zo laat mogelijke tussenfase tijdens de vervaardiging. Deze uitzondering mag niet worden uitgebreid tot de kwalitatieve analyse van genoemde stoffen. Deze vereenvoudigde methode dient te worden 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.

3. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van hulpstoffen

Voor zover er onderzoekprocedures beschikbaar zijn, dienen de hoeveelheid en aard van de hulpstof en de bestanddelen ervan in het eindprodukt te worden gecontroleerd.

4. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de bestanddelen van het excipient

Voor zover zulks noodzakelijk is, dienen de bestanddelen van het excipient ten minste kwalitatief te worden bepaald.

Via de voor de kwalitatieve analyse van kleurstoffen voorgestelde onderzoekprocedure moet kunnen worden nagegaan of deze stoffen zijn toegestaan krachtens Richtlijn 78/25/EEG.

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

5. Proeven betreffende onschadelijkheid

Los van de krachtens deel 7 van deze bijlage overgelegde resultaten van de proeven, moeten gegevens over de onschadelijkheidsproeven worden overgelegd. Deze proeven dienen bij voorkeur een overdosingsonderzoek te betreffen, dat dient te worden uitgevoerd bij minstens een van de meest gevoelige soorten waarvoor het geneesmiddel bestemd is, ten minste volgens de aanbevolen manier van toediening die het grootste risico met zich brengt.

6. Steriliteits- en zuiverheidsproef

Er dienen afdoende proeven te worden genomen om de afwezigheid van besmetting door vreemd materiaal of andere stoffen aan te tonen overeenkomstig de aard van de immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en de bereidingswijze en -omstandigheden.

7. Inactivering

Waar van toepassing, dient op het produkt in de definitieve recipiënt een proef ter controle van de inactivering te worden genomen.

8. Vochtresiduen

Elke batch drooggevroren produkt dient op vochtresiduen te worden gecontroleerd.

9. Consistentie van elke batch

Ten einde te waarborgen dat de werkzaamheid van het produkt van elke batch reproduceerbaar is en de overeenstemming met de specificaties aan te tonen, dienen in vitro of in vivo potentieproeven, met inbegrip van, indien beschikbaar, geschikte referentiestoffen, te worden uitgevoerd op elke totale hoeveelheid of elke batch van het eindprodukt, met inachtneming van de juiste betrouwbaarheidsgrenzen; in bijzondere gevallen kunnen potentieproeven in een zo laat mogelijke tussenfase van het productieproces worden uitgevoerd.

F. HOUDBAARHEIDSPROEVEN

De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 5, tweede alinea, punten 6 en 9, van Richtlijn 81/851/EEG bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, moeten overeenkomstig de volgende voorschriften worden verstrekt.

Er dient een beschrijving te worden gegeven van het onderzoek dat is uitgevoerd ter bepaling van de door de aanvrager aanbevolen houdbaarheidstermijn. Deze proeven dienen de werkelijke tijdsduur te omvatten en moeten worden uitgevoerd op een voldoende aantal batches die overeenkomstig het beschreven vervaardigingsprocédé zijn geproduceerd, alsmede op in de definitieve recipiënt(en) bewaarde produkten; deze proeven omvatten biologische en fysisch-chemische tests.

In de conclusies dienen de resultaten te worden opgenomen van analyses op grond waarvan de voorgestelde houdbaarheidstermijn onder alle aanbevolen opslagomstandigheden is bepaald.

In geval van in voeder toegediende produkten moeten voor zover nodig gegevens worden verstrekt over de houdbaarheidstermijn van het produkt in de verschillende mengfasen, wanneer het mengen overeenkomstig de aanbevolen voorschriften plaatsvindt.

Wanneer het eindprodukt alvorens te worden toegediend, moet worden gereconstitueerd, dienen gegevens over de voorgestelde houdbaarheidstermijn van het op de aanbevolen wijze gereconsti-

tueerde produkt te worden verstrekt. Gegevens ter staving van de voorgestelde houdbaarheidstermijn van het gereconstitueerde produkt moeten worden overgelegd.

DEEL 7

VEILIGHEIDSONDERZOEK

A. INLEIDING

1. Het veiligheidsonderzoek moet de mogelijke risico's van het immunologische diergeneesmiddel aantonen, die zich onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden bij dieren kunnen voordoen; deze risico's dienen in relatie tot de mogelijke voordelen van het produkt te worden beoordeeld.

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

2. De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 5, tweede alinea, punt 10, van Richtlijn 81/851/EEG bij de aanvraag voor een vergunning voor het op de markt brengen moeten worden gevoegd, dienen te worden overgelegd overeenkomstig de voorschriften van de onderstaande rubriek B.
3. Lid-Staten dienen erop toe te zien dat de laboratoriumproeven worden uitgevoerd overeenkomstig de beginselen van goede laboratoriumpraktijk zoals neergelegd in Richtlijn 87/18/EEG en Richtlijn 88/320/EEG.

B. ALGEMENE EISEN

1. Het veiligheidsonderzoek dient te worden uitgevoerd op de doeldiersoort.
2. De toe te passen dosis moet gelijk zijn aan de hoeveelheid produkt die voor gebruik is aanbevolen en de maximale titer of potentie hebben waarvoor de aanvraag is ingediend.
3. De voor het veiligheidsonderzoek gebruikte monsters dienen te worden genomen van een batch of batches die overeenkomstig het in de aanvraag voor een vergunning voor het op de markt brengen beschreven fabricageprocédé is (zijn) vervaardigd.

C. LABORATORIUMONDERZOEK

1. Onschadelijkheid bij toediening van één dosis

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

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

2. Onschadelijkheid bij één toediening van een overdosis

Een overdosis van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik moet op elke aanbevolen wijze van toediening worden toegediend aan de meest gevoelige categorieën doeldieren. De dieren moeten worden geobserveerd en onderzocht op tekens van systemische of lokale reacties. Andere objectieve criteria, zoals de rectale temperatuur en de resultaten van prestatiemetingen, dienen schriftelijk te worden vastgelegd.

De dieren moeten gedurende ten minste 14 dagen na toediening worden geobserveerd en onderzocht.

3. Onschadelijkheid bij herhaalde toediening van één dosis

Herhaalde toediening van één dosis kan nodig zijn om eventuele bijwerkingen bij deze toediening aan het licht te brengen. Dit onderzoek moet worden uitgevoerd op de meest gevoelige categorieën dieren waarvoor het geneesmiddel bestemd is, waarbij de aanbevolen wijze van toediening wordt toegepast.

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

4. Onderzoek van de voortplantingsfunctie

Onderzoek van de voortplantingsfunctie dient te worden overwogen wanneer de gegevens doen vermoeden dat de grondstof waaruit het produkt is verkregen, een risicofactor kan vormen. De voortplantingsfunctie van mannelijke, alsmede niet-drachtige en drachtige vrouwelijke dieren moet worden onderzocht na toediening van de aanbevolen dosis op elke aanbevolen wijze van toediening. Bovendien moeten zowel de schadelijke effecten op de nakomelingen als de teratogene en abortieve werking worden onderzocht.

Deze onderzoeken kunnen deel uitmaken van het bij punt 1 beschreven veiligheidsonderzoek.

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, dient er passend onderzoek naar de immunologische functies te worden uitgevoerd.

6. Speciale voorschriften betreffende levende vaccins

6.1. Verspreiding van de vaccinstam

Verspreiding van de vaccinstam van gevaccineerde naar niet-gevaccineerde dieren waarvoor het geneesmiddel bestemd is, dient te worden 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 soorten waarvoor het geneesmiddel niet is bestemd en welke zeer gevoelig voor een levende vaccinstam zouden kunnen zijn.

6.2. Verspreiding in het gevaccineerde dier

Faeces, urine, melk, eieren, afscheidingsproducten uit mond en neus, alsmede andere afscheidingsproducten moeten op de aanwezigheid van het organisme worden gecontroleerd. Bovendien kan onderzoek naar de verspreiding van de vaccinstam in het lichaam noodzakelijk zijn, waarbij speciaal aandacht dient te worden besteed aan de voorkeurplaatsen

voor voortplanting van de organismen. In geval van voor voedselproductiedieren bestemde levende vaccins ter bestrijding van bekende zoönotische ziekten, dient dit onderzoek te worden verricht.

6.3. *Terugkeer naar virulentie van verzwakte vaccins*

Terugkeer naar virulentie dient te worden onderzocht op het minst verzwakte materiaal van het productieproces tussen de oorspronkelijke entstof en het eindproduct. De eerste vaccinatie dient te worden uitgevoerd via de aanbevolen wijze van toediening die het meest waarschijnlijk tot terugkeer naar virulentie leidt. Er dienen ten minste vijf achtereenvolgende passages door dieren van de soort waarvoor het geneesmiddel bestemd is, plaats te vinden. Wanneer dit technisch niet mogelijk is omdat het organisme zich niet voldoende vermenigvuldigt, dienen er zoveel mogelijk passages in de soort waarvoor het geneesmiddel bestemd is, plaats te vinden. Zonodig kan in vitro voortplanting van het organisme tussen de in vivo passages plaatsvinden. De passages dienen te worden gerealiseerd via de wijze van toediening welke het meest waarschijnlijk tot terugkeer naar virulentie leidt.

6.4. *Biologische eigenschappen van de vaccinstam*

Andere proeven kunnen nodig zijn om de intrinsieke biologische eigenschappen van de vaccinstam (bij voorbeeld neurotropisme) zo nauwkeurig mogelijk te bepalen.

6.5. *Recombinatie of genoom-herschikking van stammen*

Mogelijke recombinatie of genoom-herschikking met veld- of andere stammen dient te worden besproken.

7. **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, dient aandacht te worden geschonken aan de mogelijkheid dat er residuen in de voedingsmiddelen achterblijven. Indien nodig moet de uitwerking van zulke residuen worden onderzocht. Bovendien kan, in geval van levende vaccins ter bestrijding van zoönotische ziekten, behalve het bij punt 6.2 beschreven onderzoek, ook bepaling van residuen op de plaats van injectie nodig zijn.

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

8. **Interacties**

Alle bekende interacties met andere producten moeten worden vermeld.

D. ONDERZOEK IN DE PRAKTIJK

De resultaten van het laboratoriumonderzoek dienen te worden aangevuld met ondersteunende gegevens uit onderzoek in de praktijk, tenzij er een motivering kan worden gegeven voor het niet uitvoeren van dit onderzoek.

E. ECOTOXICITEIT

Het doel van het onderzoek naar de ecotoxiciteit van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik is de eventuele

schadelijke gevolgen te kunnen beoordelen die het gebruik van het produkt voor het milieu kan hebben en eventueel noodzakelijke voorzorgsmaatregelen ter beperking van deze risico's te kunnen specificeren.

Beoordeling van de ecotoxiciteit is verplicht bij elke aanvraag voor het in de handel brengen van een immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik met uitzondering van aanvragen die worden ingediend overeenkomstig artikel 5, tweede alinea, punt 10, van Richtlijn 81/851/EEG.

De beoordeling omvat normaliter twee fasen.

De eerste fase dient steeds te worden uitgevoerd: de onderzoeker beoordeelt de mate van eventuele blootstelling van het milieu aan het produkt, de werkzame bestanddelen of relevante metabolieten, waarbij rekening wordt gehouden met:

- de soort waarvoor het bestemd is en het voorgestelde gebruikspatroon (bij voorbeeld massale of individuele toediening),
- de wijze van toediening, in het bijzonder de vermoedelijke omvang waarin het produkt rechtstreeks in het milieu terechtkomt,
- de mogelijke uitscheiding van het produkt, de werkzame bestanddelen of relevante metabolieten in het milieu door behandelde dieren; de persistentie van deze stoffen,
- het opruimen van ongebruikte of afvalproducten.

Wanneer de conclusies over de eerste fase op mogelijke blootstelling van het milieu aan het produkt duiden, dan dient de aanvrager over te gaan tot de tweede fase en de mogelijke ecotoxiciteit van het produkt te beoordelen. Hierbij beziet hij de mate en de duur van blootstelling van het milieu aan het produkt en de beschikbare gegevens over de fysisch/chemische, farmacologische en/of toxicologische eigenschappen van de stof die tijdens de uitvoering van de andere volgens deze richtlijn vereiste proeven en onderzoeken zijn verkregen. Waar nodig dient verder onderzoek naar de uitwerking van het produkt op het milieu (bodem, water, lucht, waterfauna en -flora en andere organismen dan waarvoor het bedoeld is) te worden verricht.

Dit verdere onderzoek dient te worden verricht overeenkomstig de methodes voorzien in bijlage V van Richtlijn 67/548/EEG van de Raad van 27 juni 1967 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de indeling, de verpakking en het kenmerken van gevaarlijke stoffen⁽¹⁾, laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 91/632/EEG van de Commissie⁽²⁾, of, indien deze methodes voor het testen van een eindpunt niet voldoen, overeenkomstig de internationaal erkende voorschriften, op het betreffende immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en/of, indien van toepassing, op zijn werkzame bestanddelen en/of op de uitgescheiden metabolieten. Het aantal en de soort proeven alsmede de criteria voor de beoordeling ervan worden vastgesteld met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend.

DEEL 8

ONDERZOEK NAAR WERKZAAMHEID

A. INLEIDING

1. Het doel van de 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 eigenschap-

⁽¹⁾ PB nr. 196 van 16. 8. 1967, blz. 1.

⁽²⁾ PB nr. L 338 van 10. 12. 1991, blz. 23.

pen, de werking en het gebruik van het produkt dienen volledig te worden gestaafd door de resultaten van specifiek in de aanvraag voor een vergunning voor het op de markt brengen vermeld onderzoek.

2. Alle gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 5, tweede alinea, punt 10, van Richtlijn 81/851/EEG bij de aanvraag voor een vergunning voor het op de markt brengen moeten worden gevoegd, dienen overeenkomstig de hieronder vermelde voorschriften te worden overgelegd.
3. Alle klinische diergeneeskundige proeven moeten worden uitgevoerd overeenkomstig een weloverwogen gedetailleerd voorschrift dat voor het begin van de proeven schriftelijk moet worden vastgelegd. Het toezicht op het welzijn van de proefdieren valt onder de verantwoordelijkheid van de dierenarts; bij het uitwerken van alle voorschriften inzake proeven en gedurende de volledige uitvoering van de proef dient hiermede volledig rekening te worden gehouden.
Voor de organisatie, de uitvoering, het verzamelen van gegevens, documentatie en controle van de klinische proeven zijn vooraf gestelde systematische schriftelijke procedures vereist.
4. Vóór het begin van elk onderzoek dient, nadat deze is geïnformeerd, toestemming van de eigenaar van de bij de proeven te gebruiken dieren te worden verkregen en vastgelegd. De eigenaar van de dieren dient in het bijzonder schriftelijk te worden 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 mededeling moet bij de documentatie over de proeven worden gevoegd.
5. Tenzij de proef als een blind onderzoek wordt uitgevoerd, zijn de bepalingen van de artikelen 43 tot en met 47 van Richtlijn 81/851/EEG op dezelfde wijze van toepassing op de etikettering van formuleringen voor gebruik bij diergeneeskundige klinische proeven. In alle gevallen moeten op het etiket duidelijk zichtbaar en onuitwisbaar de woorden „alleen voor diergeneeskundig klinisch onderzoek” worden vermeld.

B. ALGEMENE EISEN

1. De keuze van de vaccinstammen dient te worden gemotiveerd op basis van epizoologische gegevens.
2. De in het laboratorium uitgevoerde onderzoeken op werkzaamheid dienen gecontroleerd te zijn, waarbij tevens niet-behandelde controledieren moeten worden onderzocht.

In het algemeen dient dit onderzoek te worden ondersteund door onder praktijkomstandigheden uitgevoerd onderzoek, waarbij tevens niet-behandelde controledieren zijn inbegrepen.

Alle onderzoeken dienen voldoende gedetailleerd te worden beschreven, zodat deze bij op verzoek van de bevoegde instanties uitgevoerde controleonderzoeken reproduceerbaar zijn. De onderzoeker moet de wetenschappelijke waarde van alle desbetreffende methoden aantonen. Alle resultaten dienen in een zo nauwkeurig mogelijke vorm te worden overgelegd.

Alle, zowel gunstige als ongunstige, resultaten die zijn verkregen, moeten worden vermeld.

3. De werkzaamheid van een immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik moet voor elke categorie van elke soort dieren waarvoor vaccinatie is aanbevolen, worden 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 dient op afdoende wijze te worden beoordeeld. Elke bewering met betrekking tot het begin en de duur van de bescherming dient door onderzoekgegevens te worden ondersteund.

4. De werkzaamheid van elk der componenten van polyvalente en gecombineerde immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moet worden aangetoond. Indien het produkt wordt aanbevolen voor toediening in combinatie met of op dezelfde tijd als een ander diergeneesmiddel, moet de verenigbaarheid hiervan worden aangetoond.
5. Wanneer een produkt een onderdeel vormt voor een door de aanvrager aanbevolen vaccinatieschema, dient het „priming”- of „booster”-effect of de bijdrage van het produkt aan de doeltreffendheid van het schema als geheel te worden aangetoond.
6. De toe te passen dosis moet dezelfde hoeveelheid produkt bevatten als voor gebruik wordt aanbevolen en de minimale titer of potentie te hebben waarvoor de aanvraag is ingediend.
7. De voor het onderzoek naar de werkzaamheid gebruikte monsters dienen te worden genomen uit een of meer charges die vervaardigd zijn overeenkomstig het fabricageprocédé als beschreven in de aanvraag voor een vergunning voor het op de markt brengen van het produkt.
8. Met betrekking tot aan dieren toegediende diagnostische immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, dient de aanvrager aan te geven hoe de reacties op het produkt dienen te worden geïnterpreteerd.

C. LABORATORIUMPROEVEN

1. In beginsel dient de werkzaamheid onder goed gecontroleerde laboratoriumomstandigheden te worden aangetoond door challengeproeven na toediening volgens de aanbevolen gebruiksvoorschriften van het immunologische diergeneesmiddel aan het dier waarvoor het bestemd is. De omstandigheden waaronder de challengeproef wordt uitgevoerd moeten de natuurlijke omstandigheden voor infectie zo dicht mogelijk benaderen, bij voorbeeld met betrekking tot de hoeveelheid organisme en de wijze van toediening.
2. Indien mogelijk dient een specificatie en documentatie te worden gegeven betreffende het immuunmechanisme (cellulair/humoraal/lokaal/algemene klassen immunoglobuline) dat begint te werken na toediening van het immunologische diergeneesmiddel op de aanbevolen wijze van toediening aan de dieren waarvoor het bestemd is.

D. ONDERZOEK IN DE PRAKTIJK

1. De resultaten van het laboratoriumonderzoek dienen te worden aangevuld met ondersteunende gegevens uit onderzoek in de praktijk, tenzij er een motivering kan worden gegeven voor het niet uitvoeren van dit onderzoek.
2. Indien de werkzaamheid niet door laboratoriumonderzoek kan worden aangetoond, kan het aanvaardbaar zijn alleen praktijkonderzoek uit te voeren.

DEEL 9

GEGEVENS EN DOCUMENTEN BETREFFENDE ONDERZOEK NAAR DE VEILIGHEID EN WERKZAAMHEID VAN IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

A. INLEIDING

Zoals voor elk wetenschappelijk werd geldt, moet ook het dossier over onderzoek naar veiligheid en werkzaamheid een inleiding bevatten waarin het onderwerp van onderzoek wordt gedefinieerd en de proeven die overeenkomstig deel 7 en deel 8 zijn uitgevoerd,

worden vermeld; tevens dient het dossier een samenvatting en verwijzing naar de gepubliceerde literatuur te bevatten. Het eventueel achterwege laten van in deel 7 en deel 8 genoemde onderzoeken en proeven dient te worden vermeld en gemotiveerd.

B. LABORATORIUMONDERZOEK

Van elk onderzoek dienen de volgende gegevens te worden verstrekt:

1. een samenvatting;
 2. de namen van de instantie die het onderzoek heeft verricht;
 3. een gedetailleerd onderzoeksprotocol, met een beschrijving van de gevolgde methoden, de gebruikte apparatuur en materialen, bijzonderheden met betrekking tot soort, ras of stam 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 te vermelden pathogenen en/of te vermelden antilichamen, de aard en hoeveelheid van eventueel in het voeder aanwezige additieven), dosis, wijze, schema en data van toediening en een beschrijving van de toegepaste statistische methoden;
 4. bij controledieren: of zij al dan niet een placebo hebben gekregen;
 5. alle algemene en individuele observaties en verkregen gunstige of ongunstige resultaten (met gemiddelden en standaardafwijkingen). De gegevens moeten voldoende gedetailleerd worden beschreven, zodat de resultaten, onafhankelijk van de interpretatie door de auteur, kritisch kunnen worden beoordeeld. De onbewerkte gegevens dienen in tabelvorm te worden overgelegd. Ter verklaring en als voorbeeld kunnen de resultaten vergezeld zijn van kopieën van registraties, microfiches, enz.;
 6. de aard, frequentie en duur van waargenomen neveneffecten;
 7. het aantal voortijdig uit het onderzoek teruggetrokken dieren en de motivering hiervoor;
 8. een statistische analyse van de resultaten, indien het testprogramma zulks impliceert, en variantie in de gegevens;
 9. het vóórkomen en verloop van eventuele intercurrente ziekten;
 10. alle bijzonderheden betreffende andere geneesmiddelen dan die welke in onderzoek zijn, waarvan toediening in de loop van het onderzoek noodzakelijk was;
 11. een objectieve discussie van de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de veiligheid en werkzaamheid van het produkt.
4. bijzonderheden over het proefprotocol, met een beschrijving van de gevolgde methoden, de gebruikte apparaten en materialen, bijzonderheden betreffende de wijze van toediening, het toedieningsschema, de dosis, de categorieën dieren, de duur van de observatie, de serologische reactie en ander op de dieren na de toediening verricht onderzoek;
 5. bij controledieren: of zij al dan niet een placebo hebben gekregen;
 6. 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 additieven;
 8. alle bijzonderheden over waarnemingen, prestaties en resultaten (met gemiddelden en standaardafwijkingen); individuele gegevens dienen te worden verstrekt wanneer proeven en metingen op individuele dieren zijn verricht;
 9. alle observaties en gunstige of ongunstige onderzoekresultaten, met volledige vermelding van de observaties en de resultaten van de voor de beoordeling van het produkt noodzakelijke objectieve effectiviteitstesten; de toegepaste methoden dienen nauwkeurig te worden aangegeven en de betekenis van elke spreiding in de resultaten moet worden verklaard;
 10. de uitwerking op de prestaties van de dieren (leg, melkproductie, voortplanting);
 11. het aantal voortijdig uit het onderzoek teruggetrokken dieren en de motivering hiervoor;
 12. de aard, frequentie en duur van waargenomen neveneffecten;
 13. het vóórkomen en verloop van eventuele intercurrente ziekten;
 14. alle bijzonderheden betreffende andere geneesmiddelen dan die welke in onderzoek zijn, die óf voor óf gelijktijdig met het testprodukt 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 produkt.

C. ONDERZOEK IN DE PRAKTIJK

Bijzonderheden betreffende onderzoek in de praktijk dienen voldoende gedetailleerd te zijn, zodat objectieve beoordeling mogelijk is. De gegevens dienen te omvatten:

1. een samenvatting;
2. naam, adres, functie en kwalificaties van de leider van het onderzoek;
3. plaats en datum van toediening; naam en adres van de eigenaar van het (de) dier(en);

D. ALGEMENE CONCLUSIES

Er dienen algemene conclusies betreffende alle resultaten van de overeenkomstig deel 7 en deel 8 uitgevoerde proeven en onderzoeken te worden gegeven. Zij moeten een objectieve discussie van alle verkregen resultaten bevatten, met een conclusie betreffende de veiligheid en werkzaamheid van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik.

E. LITERATUUROPGAVE

De in de samenvatting onder A vermelde literatuur moet nauwkeurig worden opgegeven.