

## I

(Besluiten waarvan de publicatie voorwaarde is voor de toepassing)

**RICHTLIJN 2001/82/EG VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD**

**van 6 november 2001**

**tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor  
diergeneeskundig gebruik**

HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD VAN DE  
EUROPESE UNIE,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap, inzonderheid op artikel 95,

Gezien het voorstel van de Commissie,

Gezien het advies van het Economisch en Sociaal Comité <sup>(1)</sup>,

Volgens de procedure van artikel 251 van het Verdrag <sup>(2)</sup>,

Overwegende hetgeen volgt:

(1) Richtlijn 81/851/EEG van de Raad van 28 september 1981 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der lidstaten inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik <sup>(3)</sup>, 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 <sup>(4)</sup>, 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 lidstaten inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, en houdende aanvullende bepalingen voor immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik <sup>(5)</sup>, alsmede Richtlijn 92/74/EEG van de Raad van 22 september 1992 tot uitbreiding van het toepassingsgebied van Richtlijn 81/851/EEG betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake geneesmiddelen en tot vaststelling van aanvullende bepalingen voor homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik <sup>(6)</sup> zijn herhaaldelijk en ingrijpend gewijzigd. Zij dienen derhalve zowel om redenen van rationele ordening van de tekst als om redenen van duidelijkheid te worden gecodificeerd door deze in één tekst samen te brengen.

- (2) Elke regeling op het gebied van de productie en de distributie van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moet de bescherming van de volksgezondheid als hoofddoel hebben.
- (3) Evenwel moet dit doel worden bereikt met middelen die de ontwikkeling van de industrie en de handel in geneesmiddelen in de Gemeenschap niet kunnen afremmen.
- (4) Voorzover in de lidstaten reeds bepaalde wettelijke of bestuursrechtelijke bepalingen inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik bestaan, wijken deze bepalingen op belangrijke punten van elkaar af. Zij hebben ten gevolge dat de handel in geneesmiddelen in de Gemeenschap wordt belemmerd en daardoor rechtstreeks van invloed zijn op de werking van de interne markt.
- (5) Het is derhalve van belang deze belemmeringen op te heffen en, om deze doelstelling te verwezenlijken, is een aanpassing van de betrokken voorschriften noodzakelijk.
- (6) Het is met het oog op de volksgezondheid en het vrije verkeer van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik noodzakelijk dat de bevoegde over alle nuttige gegevens met betrekking tot de toegelaten geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik kunnen beschikken in de vorm van goedgekeurde samenvattingen van de eigenschappen van het product.
- (7) Een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik afgegeven door de bevoegde autoriteit van een lidstaat, behalve voor die geneesmiddelen waarvoor vergunning moet worden verleend met toepassing van de gecentraliseerde communautaire procedure die is voorzien bij Verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad van 22 juli 1993 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen voor en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling <sup>(7)</sup>, moet door de bevoegde autoriteit van de overige lidstaten worden erkend, tenzij er gegronde redenen zijn om aan te nemen dat de vergunning voor het desbetreffende geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik gevaar

<sup>(1)</sup> PB C 75 van 15.3.2000, blz. 11.

<sup>(2)</sup> Advies van het Europees Parlement van 3 juli 2001 (nog niet bekendgemaakt in het Publicatieblad) en besluit van de Raad van 27 september 2001.

<sup>(3)</sup> PB L 317 van 6.11.1981, blz. 1. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 2000/37/EG van de Commissie PB L 139 van 10.6.2000, blz. 25).

<sup>(4)</sup> PB L 317 van 6.11.1981, blz. 16. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 1999/104/EG van de Commissie PB L 3 van 6.1.2000, blz. 18).

<sup>(5)</sup> PB L 373 van 31.12.1990, blz. 26.

<sup>(6)</sup> PB L 297 van 13.10.1992, blz. 12.

<sup>(7)</sup> PB L 214 van 24.8.1993, blz. 1. Verordening gewijzigd bij Verordening (EG) nr. 649/98 van de Commissie (PB L 88 van 24.3.1998, blz. 7).

- voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu kan opleveren. Bij een verschil van mening tussen lidstaten omtrent de kwaliteit, de veiligheid of de werkzaamheid van een geneesmiddel, behoort er op gemeenschapsniveau een wetenschappelijke beoordeling te gebeuren om tot één enkel, voor de desbetreffende lidstaten bindend besluit over de geschilpunten te komen. Dit besluit moet tot stand komen met toepassing van een snelle procedure, waarbij voor nauwe samenwerking tussen Commissie en de lidstaten wordt gezorgd.
- (8) Daartoe dient een Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te worden ingesteld dat onder het bij Verordening (EEG) nr. 2309/93 opgerichte Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling ressorteert.
- (9) Deze richtlijn vormt een belangrijke stap op de weg naar het vrije verkeer van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Te dien einde, naar aanleiding van de met name in vorengenoemd Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik opgedane ervaring, kunnen nieuwe maatregelen nodig blijken om de nog overgebleven belemmeringen voor het vrije verkeer weg te nemen.
- (10) Diervoeders met medicinale werking vallen niet onder het toepassingsgebied van de onderhavige richtlijn doch, zowel om volksgezondheids- als om economische redenen, moet het gebruik van geneesmiddelen, waarvoor geen vergunning voor de vervaardiging van diervoeders met medicinale werking is verleend, worden verboden.
- (11) De begrippen „schadelijk” en „therapeutische werking” kunnen slechts in onderling verband worden onderzocht en slechts een relatieve betekenis hebben, die moet worden beoordeeld aan de hand van de stand van de wetenschap en met inachtneming van de bestemming van het geneesmiddel. Uit de gegevens en bescheiden die bij de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gevoegd, moet blijken dat bij afweging van het belang van de therapeutische werking ten opzichte van mogelijke risico's, het therapeutische belang de doorslag geeft. Indien zulks niet het geval is, dient de aanvraag te worden afgewezen.
- (12) De vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel moet worden geweigerd wanneer de therapeutische werking ontbreekt of onvoldoende wordt aangetoond en het begrip „therapeutische werking” moet worden opgevat als het door de fabrikant beloofde gevolg.
- (13) De vergunning voor het in de handel brengen moet ook worden geweigerd in het geval dat de aangegeven wachttijd ontoereikend is om gevaar voor de gezondheid ten gevolge van residuen weg te nemen.
- (14) Alvorens een vergunning kan worden verleend om een immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in de handel te brengen, moet de producent aantonen dat hij onderling consistente partijen kan vervaardigen.
- (15) De bevoegde instanties hebben ook de bevoegdheid om het gebruik van een immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik te verbieden als de immunologische reacties van de behandelde dieren niet stroken met een nationaal of communautair programma voor de diagnose, de uitroeiing of de controle van een dierziekte.
- (16) Het is wenselijk de gebruikers van homeopathische geneesmiddelen in de eerste plaats zeer duidelijk te informeren over het homeopathisch karakter ervan en hen voldoende garanties te bieden voor kwaliteit en onschadelijkheid ervan.
- (17) De voorschriften voor de vervaardiging, controle en inspectie van homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moeten worden geharmoniseerd, teneinde het vrije verkeer van veilige en kwalitatief goede geneesmiddelen in de gehele Gemeenschap mogelijk te maken.
- (18) Het komt wenselijk voor om, gelet op de bijzondere eigenschappen van homeopathische geneesmiddelen, zoals de zeer lage concentratie werkzame bestanddelen en de geringe toepasbaarheid van conventionele statistische methoden voor klinische proeven, een speciale vereenvoudigde registratieprocedure in te voeren voor traditionele homeopathische geneesmiddelen die zonder therapeutische indicatie in een voor het dier ongevaarlijke farmaceutische vorm en dosering in de handel worden gebracht.
- (19) Op homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die in de handel worden gebracht onder vermelding van een therapeutische indicatie of in een vorm die mogelijke risico's met zich brengt, waarbij deze risico's tegen de verwachte therapeutische werking moeten worden afgewogen, dient het gebruikelijke vergunningstelsel voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te worden toegepast. De lidstaten moeten evenwel bijzondere voorschriften kunnen toepassen met betrekking tot de beoordeling van de resultaten van proeven die erop zijn gericht de veiligheid en werkzaamheid van deze geneesmiddelen aan te tonen die voor gezelschapsdieren en exotische soorten zijn bestemd, op voorwaarde dat zij de Commissie hiervan in kennis stellen.
- (20) De lidstaten, met het oog op een betere bescherming van de gezondheid van mens en dier en het voorkomen van onnodige doublures bij het onderzoek van aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, dienen systematisch, voor elk geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik waarvoor door hen vergunning wordt verleend, beoordelingsrapporten op te stellen die op verzoek door hen dienen te worden uitgewisseld. Een lidstaat moet bovendien de bestudering van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, die op dat tijdstip in een andere lidstaat daadwerkelijk in behandeling is, kunnen opschorten om het besluit van laatstgenoemde lidstaat te erkennen.
- (21) Het is dienstig, teneinde het verkeer van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te vergemakkelijken en

- te voorkomen dat de controles die in een lidstaat hebben plaatsgevonden, in een andere lidstaat nogmaals worden uitgevoerd, de minimale voorwaarden voor de vervaardiging, de invoer uit derde landen en de verlening van de desbetreffende vergunningen toe te passen op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.
- (22) De kwaliteit van de in de Gemeenschap vervaardigde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moet worden gewaarborgd door te eisen dat de principes van een goede productiepraktijk voor geneesmiddelen worden nageleefd, ongeacht de uiteindelijke bestemming van die geneesmiddelen.
- (23) Er moeten maatregelen worden getroffen om te waarborgen dat verdelers van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik een vergunning van de lidstaten hebben en passende registers bijhouden.
- (24) Normen en voorschriften voor het doen van proeven op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik zijn een doeltreffend middel voor de controle hierop en dus voor de bescherming van de volksgezondheid. Zij vergemakkelijken bovendien het verkeer in geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, indien zij gemeenschappelijke regels stellen voor het uitvoeren van de proeven en de samenstelling van de dossiers. De bevoegde instanties kunnen zich zodoende uitspreken op basis van eenvoudige proeven en aan de hand van gemeenschappelijke criteria, en kunnen bijdragen tot het voorkomen van verschillen in beoordeling.
- (25) Het is wenselijk duidelijker te bepalen in welke gevallen geen resultaten van farmacologische, toxicologische of klinische proeven behoeven te worden voorgelegd om voor een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat gelijkwaardig is aan een innovatief geneesmiddel, een vergunning te krijgen, zonder daarbij innoverende ondernemingen te benadelen. Het is om redenen van openbaar belang evenwel niet wenselijk dierproeven te herhalen indien daartoe geen dwingende noodzaak bestaat.
- (26) Na de totstandkoming van de interne markt kan slechts van specifieke controles om de kwaliteit van uit derde landen ingevoerde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te waarborgen worden afgezien, indien door de Gemeenschap passende maatregelen zijn getroffen om te waarborgen dat de noodzakelijke controles in het land van uitvoer hebben plaatsgevonden.
- (27) Teneinde de veiligheid van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik bij het gebruik blijvend te waarborgen moet ervoor worden gezorgd dat de systemen voor geneesmiddelenbewaking in de Gemeenschap voortdurend aan de vorderingen op het gebied van wetenschap en techniek worden aangepast.
- (28) Met het oog op de bescherming van de volksgezondheid dienen relevante gegevens over bijwerkingen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik bij de mens te worden verzameld en beoordeeld.
- (29) In de systemen voor geneesmiddelenbewaking moet rekening worden gehouden met de beschikbare gegevens over onvoldoende werkzaamheid.
- (30) Daarnaast kan het vaste toezicht op een goed gebruik van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden bevorderd door de verzameling van informatie over bijwerkingen door afwijkend gebruik, over onderzoek naar de juistheid van de wachttijd en over potentiële milieuproblemen.
- (31) Er dient rekening te worden gehouden met wijzigingen ten gevolge van een internationale harmonisatie van definities, terminologie en technologische ontwikkelingen op het gebied van de geneesmiddelenbewaking.
- (32) Het toenemende gebruik van elektronische communicatiemiddelen voor informatie over bijwerkingen van in de Gemeenschap in de handel gebrachte geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik is bedoeld om één centraal punt voor de melding van bijwerkingen mogelijk te maken en er tevens voor te zorgen dat ook de bevoegde instanties in alle lidstaten over deze informatie beschikken.
- (33) Het is in het belang van de Gemeenschap ervoor te zorgen dat de systemen voor diergeneeskundige geneesmiddelenbewaking voor centraal toegelaten geneesmiddelen en onder andere procedures vallende geneesmiddelen verenigbaar zijn.
- (34) De houders van vergunningen voor het in de handel brengen dienen pro-actief verantwoordelijk te zijn voor de lopende geneesmiddelenbewaking bij de door hen in de handel gebrachte geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.
- (35) De voor de uitvoering van deze richtlijn vereiste maatregelen moeten worden vastgesteld overeenkomstig Besluit 1999/468/EG van de Raad van 28 juni 1999 tot vaststelling van de voorwaarden voor de uitoefening van de aan de Commissie verleende uitvoeringsbevoegdheden <sup>(1)</sup>.
- (36) Met het oog op een betere bescherming van de volksgezondheid moet worden bepaald dat dieren die bij klinische experimenten met geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik zijn gebruikt, niet voor de vervaardiging van voor de menselijke consumptie bestemde levensmiddelen mogen worden gebruikt, tenzij overeenkomstig de bepalingen van Verordening (EEG) nr. 2377/90 van de Raad van 26 juni 1990 houdende een communautaire procedure tot vaststelling van maximumwaarden voor residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in levensmiddelen van dierlijke oorsprong <sup>(2)</sup> voor residuen van het desbetreffende geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik een maximumwaarde is vastgesteld.
- (37) De Commissie dient de bevoegdheid te verkrijgen om in bijlage I, teneinde deze aan te passen aan de vooruitgang van de wetenschap en de techniek, elke daartoe benodigde wijziging aan te brengen.

<sup>(1)</sup> PB L 184 van 17.7.1999, blz. 23.

<sup>(2)</sup> PB L 224 van 18.8.1990, blz. 1. Verordening laatstelijk gewijzigd bij Verordening (EG) nr. 1274/2001 van de Commissie (PB L 175 van 28.6.2001, blz. 14).

- (38) Deze richtlijn laat de verplichtingen van de lidstaten wat de in bijlage II, deel B, vermelde termijnen voor omzetting van de richtlijnen in nationaal recht betreft, onverlet,

- chemische oorsprong, zoals:  
elementen, natuurlijke chemische stoffen en chemische producten verkregen door omzetting of synthese;

HEBBEN DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

#### TITEL I

#### DEFINITIES

##### Artikel 1

Voor de doeleinden van de onderhavige richtlijn wordt verstaan onder:

##### 1. *farmaceutische specialiteit*

elk tevoren bereid geneesmiddel dat onder een speciale benaming en in een bijzondere verpakking in de handel wordt gebracht;

##### 2. *geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik*

elke enkelvoudige of samengestelde substantie, aangediend als hebbende therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij dieren.

Elke enkelvoudige of samengestelde substantie, die aan dieren toegediend kan worden teneinde een medische diagnose te stellen of om fysiologische functies bij dieren te herstellen, te verbeteren of te wijzigen, wordt eveneens als geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik beschouwd;

##### 3. *afgepakt geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik*

elk van tevoren bereid geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat niet voldoet aan de definitie van farmaceutische specialiteit en dat in de handel wordt gebracht in een farmaceutische vorm, gereed voor gebruik;

##### 4. *substantie*

elke stof, ongeacht haar oorsprong, zijnde:

- menselijke oorsprong, zoals:

menselijk bloed en daarvan afgeleide producten;

- dierlijke oorsprong, zoals:

micro-organismen, gehele dieren, delen van organen, afscheidingsproducten van dieren, toxinen, door extractie verkregen substanties, van bloed afgeleide producten;

- plantaardige oorsprong, zoals:

micro-organismen, planten, delen van planten, plantaardige afscheidingsproducten, door extractie verkregen substanties,

##### 5. *voormengsel voor diervoeders met medicinale werking*

elk geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat van tevoren is bereid om later verwerkt te worden in diervoeders met medicinale werking;

##### 6. *diervoeders met medicinale werking*

elk mengsel van geneesmiddel(en) voor diergeneeskundig gebruik en diervoeder(s) dat vóór het in de handel brengen is bereid en is bestemd om als zodanig vanwege de therapeutische, profylactische of andere in punt 2 bedoelde eigenschappen van het geneesmiddel aan dieren te worden toegediend;

##### 7. *immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik*

een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat aan dieren wordt toegediend om actieve of passieve immuniteit tot stand te brengen of de mate van immuniteit te bepalen;

##### 8. *homeopathisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik*

elk geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat volgens een in de Europese Farmacopee of, bij ontstentenis daarvan, in de thans in de lidstaten officieel gebruikte farmacopees beschreven homeopathisch fabricageprocédé verkregen wordt uit producten, substanties of mengsels die „homeopathische grondstoffen” worden genoemd.

Een homeopathisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik kan ook verscheidene werkzame bestanddelen bevatten;

##### 9. *wachttijd*

noodzakelijke tijd die moet verstrijken tussen de laatste toediening van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik aan het dier onder de normale gebruiksvoorwaarden en de verkrijging van levensmiddelen die van dit dier afkomstig zijn om te waarborgen dat deze levensmiddelen geen residuen in grotere hoeveelheden dan de overeenkomstig Verordening (EEG) nr. 2377/90 vastgestelde maxima bevatten;

##### 10. *bijwerking*

een reactie die schadelijk en ongewild is en die optreedt bij doses die normaal bij dieren voor de profylaxe, diagnose of behandeling van een ziekte of voor de wijziging van een fysiologische functie worden gebruikt;

##### 11. *bijwerking bij de mens*

een reactie die schadelijk en onbedoeld is en die na de blootstelling aan een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik bij een mens optreedt;

12. *ernstige bijwerking*

een bijwerking die tot de dood leidt, levensgevaar oplevert, een significante handicap of lichamelijke ongeschiktheid veroorzaakt, een aangeboren afwijking/geboortefwijking is of tot blijvende of langdurige verschijnselen bij de behandelde dieren leidt;

13. *onverwachte bijwerking*

een bijwerking waarvan de aard, de ernst of het gevolg niet met de samenvatting van de kenmerken van het product verenigbaar is;

14. *periodiek veiligheidsverslag*

het periodieke verslag met de in artikel 75 vermelde gegevens;

15. *veiligheidsonderzoek na toelating*

een farmaco-epidemiologisch onderzoek of een klinische proef die overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen wordt uitgevoerd teneinde een gevaar voor de veiligheid in verband met een toegelaten geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik te specificeren of te onderzoeken;

16. *afwijkend gebruik*

het gebruik van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat niet met de samenvatting van de kenmerken van het product in overeenstemming is, met inbegrip van een verkeerd gebruik of ernstig misbruik van het product;

17. *groothandel in geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik*

elke werkzaamheid die de aankoop, verkoop, invoer, uitvoer of een andere handelstransactie van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik omvat, al dan niet met een winst oogmerk, met uitzondering van:

- de levering door een fabrikant van door hem zelf vervaardigde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik,
- de kleinhandel in geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik door personen die overeenkomstig artikel 66 daartoe zijn gemachtigd;

18. *Bureau*

het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling, opgericht bij Verordening (EEG) nr. 2309/93;

19. *risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu*

ieder met de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik verbonden risico.

## TITEL II

## TOEPASSINGSGBIED

## Artikel 2

Deze richtlijn is van toepassing op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die op de markt zullen worden gebracht met name in de vorm van geneesmiddelen, voorgemaakte geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik of voormengsels voor diervoeders met medicinale werking.

## Artikel 3

Deze richtlijn is niet van toepassing op:

1. diervoeders met medicinale werking zoals omschreven in Richtlijn 90/167/EEG van de Raad van 26 maart 1990 tot vaststelling van de voorwaarden voor de bereiding, het in de handel brengen en het gebruik van diervoeders met medicinale werking <sup>(1)</sup>.

Diervoeders met medicinale werking mogen echter slechts worden bereid uit voormengsels voor diervoeders met medicinale werking waarvoor overeenkomstig de onderhavige richtlijn een vergunning is afgegeven;

2. geïnactiveerde immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die zijn vervaardigd met behulp van pathogene organismen en antigenen afkomstig van een dier of van dieren van eenzelfde houderijbedrijf en die worden gebruikt om dat dier of dat bedrijf in dezelfde plaats te behandelen;
3. geneesmiddelen die in de apotheek volgens een recept voor een bepaald dier worden bereid, algemeen „*formula magistralis*” geheten;
4. geneesmiddelen die in de apotheek overeenkomstig de aanwijzingen van een farmacopee worden bereid en die voor directe verstrekking aan de eindgebruiker zijn bestemd, algemeen „*formula officinalis*” geheten;
5. geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik op basis van radioactieve isotopen;
6. de toevoegingsmiddelen, bedoeld in Richtlijn 70/524/EEG van de Raad van 23 november 1970 betreffende toevoegingsmiddelen in de veevoeding <sup>(2)</sup>, die overeenkomstig de voorwaarden van genoemde richtlijn in diervoeders en in aanvullende diervoeders zijn opgenomen.

De lidstaten kunnen bij de toepassing van artikel 10, lid 1, onder c) en lid 2, evenwel rekening houden met de in de punten 3 en 4 van de eerste alinea bedoelde geneesmiddelen.

## Artikel 4

1. De lidstaten mogen bepalen dat deze richtlijn niet van toepassing is op niet-geïnactiveerde immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die zijn vervaardigd met behulp van pathogene organismen en antigenen afkomstig van een dier of van dieren van eenzelfde houderijbedrijf en die worden gebruikt om dat dier of dat bedrijf in dezelfde plaats te behandelen.

<sup>(1)</sup> PB L 92 van 7.4.1990, blz. 42.

<sup>(2)</sup> PB L 270 van 14.12.1970, blz. 1. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 45/1999/EG van de Commissie (PB L 6 van 12.1.1999, blz. 3).

2. De lidstaten mogen op hun grondgebied voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die uitsluitend bestemd zijn om te worden gebruikt voor aquariumvissen, kooivogels, postduiven, terrariumdieren en kleine knaagdieren, afwijkingen van de artikelen 5, 7 en 8 toestaan, voorzover deze geneesmiddelen geen stoffen bevatten waarvan het gebruik een veterinaire controle vereist en alle maatregelen zijn genomen om te vermijden dat deze geneesmiddelen ten onrechte voor andere dieren worden gebruikt.

### TITEL III

## HET IN DE HANDEL BRENGEN

### HOOFDSTUK 1

## Vergunning voor het in de handel brengen

### Artikel 5

Een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik mag in een lidstaat slechts in de handel worden gebracht wanneer door de bevoegde autoriteit van deze lidstaat een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven overeenkomstig deze richtlijn of wanneer een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven overeenkomstig Verordening (EEG) nr. 2309/93.

### Artikel 6

Een lidstaat geeft slechts een vergunning af voor het in de handel brengen van een voor toediening aan voor de productie van levensmiddelen bestemde dieren bestemd geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, indien de werkzame stoffen in bijlage I, II of III bij Verordening (EEG) nr. 2377/90 zijn opgenomen.

### Artikel 7

Wanneer de gezondheidstoestand zulks vereist, kan een lidstaat toestaan dat geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, die door een andere lidstaat overeenkomstig deze richtlijn zijn toegestaan, in de handel worden gebracht of aan dieren worden toegediend.

### Artikel 8

In geval van ernstige epidemische ziekten kunnen de lidstaten het gebruik van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik zonder vergunning voor het in de handel brengen voorlopig toestaan, wanneer er geen geschikt geneesmiddel voorhanden is en nadat de Commissie in kennis is gesteld van de gedetailleerde gebruiksvoorwaarden.

### Artikel 9

Aan dieren mag geen enkel geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik worden toegediend zonder dat daarvoor de vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven, tenzij het gaat om de in artikel 12, lid 3, onder j), bedoelde proeven met geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die door de bevoegde nationale autoriteiten zijn aanvaard, na kennisgeving of vergunning, volgens de geldende nationale wetgeving.

### Artikel 10

1. De lidstaten mogen, indien er geen toegestane therapie bestaat voor een aandoening die voor de betrokken dieren onaanvaardbaar lijden meebrengt, uitzonderlijktoestaan dat door een dierenarts, of onder zijn persoonlijke verantwoordelijkheid, aan een dier of aan een klein aantal dieren van een bepaald bedrijf de volgende geneesmiddelen worden toegediend:

- a) geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvoor in de betrokken lidstaat vergunning voor toediening aan een andere diersoort is afgegeven overeenkomstig deze richtlijn of overeenkomstig Verordening (EEG) nr. 2309/93, of voor een andere aandoening bij dezelfde diersoort, of
- b) indien een onder a) bedoeld geneesmiddel niet bestaat, geneesmiddelen waarvoor in de betrokken lidstaat vergunning voor menselijk gebruik is afgegeven overeenkomstig Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot instelling van een communautair kader voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik<sup>(1)</sup> of overeenkomstig Verordening (EEG) nr. 2309/93, of
- c) indien een onder b) bedoeld geneesmiddel niet bestaat en binnen de beperkingen die in de wetgeving van de betrokken lidstaat zijn neergelegd, geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die door een daartoe volgens de nationale wetgeving gemachtigd persoon overeenkomstig een voorschrift van een dierenarts *ex tempore* worden bereid.

2. De bepalingen van lid 1 zijn van toepassing op voorwaarde dat de geneesmiddelen, indien zij aan voor de productie van levensmiddelen bestemde dieren worden toegediend, alleen substanties bevatten die aanwezig zijn in geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die in de betrokken lidstaat voor dergelijke dieren toegestaan zijn, en mits de verantwoordelijke dierenarts in het geval van deze dieren een passende wachttijd vaststelt.

Tenzij op het gebruikte geneesmiddel een wachttijd voor de betrokken diersoort is aangegeven, mag de aangegeven wachttijd niet minder bedragen dan:

- |                 |   |
|-----------------|---|
| 7 dagen:        | voor eieren,  |
| 7 dagen:        | voor melk,  |
| 28 dagen:       | voor vlees van pluimvee en van zoogdieren, met inbegrip van vet en afval, |
| 500 graaddagen: | voor visvlees.  |

<sup>(1)</sup> Zie blz. 67 van dit Publicatieblad.

In het geval van een homeopathisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik waarin de inhoud van het werkzame bestanddeel aanwezig is in een concentratie die gelijk is aan of minder is dan één deel per miljoen, wordt de in de tweede alinea bedoelde wachttijd op nul gesteld.

#### Artikel 11

Bij de aanwending van de bepalingen van artikel 10 door een dierenarts, houdt deze een register bij met alle relevante gegevens, zoals de datum waarop de dieren werden onderzocht, de identiteit van de eigenaar, het aantal behandelde dieren, de diagnose, de voorgeschreven geneesmiddelen, de toegediende doses, de duur van de behandeling en de aanbevolen wachttijden. Hij moet die gegevens tenminste drie jaar voor inspectie ter beschikking van de bevoegde autoriteiten houden. De lidstaten kunnen deze verplichting ook opleggen voor andere dan voor de productie van levensmiddelen bestemde dieren.

#### Artikel 12

1. Om een vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik te verkrijgen, welke niet is voorzien in de procedure die is ingesteld bij Verordening (EEG) nr. 2309/93, dient bij de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat een aanvraag te worden ingediend.

2. Een vergunning voor het in de handel brengen mag slechts aan de aanvrager ervan worden afgegeven indien deze in de Gemeenschap is gevestigd.

3. Bij de aanvraag moeten de volgende, overeenkomstig bijlage I gepresenteerde gegevens en bescheiden worden gevoegd:

- a) naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de aanvrager en, in voorkomend geval, van de betrokken fabrikant of fabrikanten, alsmede de productieplaatsen;
- b) benaming van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik (fantasiennaam, algemeen gangbare benaming, al dan niet met vermelding van een merk of de naam van de fabrikant of wetenschappelijke benaming of formule, al dan niet met vermelding van een merk of de naam van de fabrikant);
- c) kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van alle bestanddelen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in algemeen gebruikelijke termen zonder bruto chemische formules, en, wanneer deze benaming bestaat, onder de algemene internationale benaming die door de Wereldgezondheidsorganisatie is aanbevolen;
- d) beschrijving van de fabricagewijze;
- e) therapeutische indicaties, tegenindicaties en bijwerkingen;
- f) dosering voor de verschillende diersoorten waarvoor het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is bestemd, zijn farmaceutische vorm, wijze van gebruik en wijze van toediening en houdbaarheidsstermijn;
- g) indien van toepassing, de redenen voor de voorzorgs- en de veiligheidsmaatregelen die bij de opslag van het geneesmiddel, de toediening van het geneesmiddel aan dieren en

de verwijdering van afvalproducten moeten worden genomen, alsmede de gegevens omtrent de potentiële risico's die het geneesmiddel voor het milieu, voor de gezondheid van mens en dier en voor de planten kan inhouden;

- h) opgave van de wachttijd. Indien nodig stelt de aanvrager een door hem te rechtvaardigen tolerantieniveau voor residuen voor dat zonder risico voor de consument in levensmiddelen toelaatbaar is; hij stelt eveneens routine-analysemethoden voor die door de bevoegde autoriteiten kunnen worden gebruikt om residuen op te sporen;
  - i) beschrijving van de door de fabrikant toegepaste controlemethoden (kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de bestanddelen en het eindproduct, bijzondere proeven, zoals steriliteitsproeven, proeven voor het opsporen van koortsverwekkende substanties, onderzoek naar zware metalen, houdbaarheidsproeven, biologische en giftigheidsproeven, controles op de tussenproducten van de vervaardiging);
  - j) resultaten van:
    - fysisch-chemische, biologische of microbiologische proeven,
    - toxicologische en farmacologische proeven,
    - klinische proeven;
  - k) een samenvatting van de kenmerken van het product overeenkomstig artikel 14, een of meer monsters of maquettes van het handelsspecimen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en de bijsluiters;
  - l) een document waaruit blijkt dat de fabrikant in zijn land een vergunning is verleend om geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te vervaardigen;
  - m) een kopie van elke, in een andere lidstaat of in een derde land voor het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik verkregen vergunning voor het in de handel brengen, alsmede een lijst van de lidstaten waar de in overeenstemming met deze richtlijn ingediende aanvraag voor een vergunning in behandeling is; een kopie van de samenvatting van de kenmerken van het product die overeenkomstig artikel 14 door de aanvrager is ingediend, respectievelijk overeenkomstig artikel 25 door de bevoegde autoriteit van de lidstaat is goedgekeurd; een kopie van de voorgestelde bijsluiters; bijzonderheden omtrent elk, in de Gemeenschap of in een derde land genomen besluit waarbij een vergunning wordt geweigerd, en de redenen van deze besluiten.
- Deze gegevens dienen regelmatig te worden bijgewerkt;
- n) voor geneesmiddelen die nieuwe werkzame stoffen bevatten die niet in de bijlagen I, II of III bij Verordening (EEG) nr. 2377/90 worden vermeld, een kopie van de documenten die overeenkomstig bijlage V bij die verordening bij de Commissie worden ingediend.

### Artikel 13

1. In afwijking van artikel 12, lid 3, onder j), en onverminderd de wetgeving inzake de bescherming van industriële en commerciële eigendom:

- a) is de aanvrager niet gehouden de resultaten van toxicologische, farmacologische en klinische proeven te verschaffen, wanneer hij kan aantonen dat:
  - i) hetzij het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in wezen gelijk is aan een geneesmiddel dat in de betrokken lidstaat is toegelaten en dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het oorspronkelijke geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik erin heeft toegestemd dat, met het oog op de behandeling van de betrokken aanvraag, de toxicologische, farmacologische en/of klinische documentatie in het dossier van het oorspronkelijke geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt benut,
  - ii) hetzij het bestanddeel of de bestanddelen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik reeds lang in de medische praktijk wordt, respectievelijk worden gebruikt en een erkende werkzaamheid biedt, respectievelijk bieden, zulks door middel van een gedetailleerde wetenschappelijke bibliografie,
  - iii) hetzij het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in wezen gelijk is aan een geneesmiddel dat al minstens zes jaar volgens de geldende communautaire bepalingen in de Gemeenschap is toegelaten en dat in de lidstaat waarop de aanvraag betrekking heeft, in de handel wordt gebracht. Deze periode wordt op tien jaar gebracht als het gaat om een met behulp van hoogwaardige technieken vervaardigd geneesmiddel dat is toegelaten krachtens de bij artikel 2, lid 5, van Richtlijn 87/22/EEG van de Raad <sup>(1)</sup> ingestelde procedure. Bovendien kan een lidstaat deze periode eveneens tot tien jaar verlengen bij één enkel besluit dat betrekking heeft op alle op zijn grondgebied in de handel gebrachte geneesmiddelen, wanneer die lidstaat zulks om redenen van volksgezondheid noodzakelijk acht. De lidstaten hebben de mogelijkheid de periode van zes jaar niet toe te passen na de vervaldatum van een octrooi dat het oorspronkelijk geneesmiddel beschermt;
- b) dienen met betrekking tot nieuwe geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik met bekende, doch niet eerder met een therapeutisch oogmerk samengevoegde bestanddelen de resultaten van toxicologische, farmacologische en klinische proeven met betrekking tot de samenvoeging te worden overgelegd, zonder dat het noodzakelijk is documentatie voor elk afzonderlijk bestanddeel te verschaffen.

2. Bijlage I is van overeenkomstige toepassing bij de verstrekking krachtens lid 1, onder a), ii), van een gedetailleerde wetenschappelijke bibliografie.

### Artikel 14

De samenvatting van de kenmerken van het product bevat de volgende gegevens:

1. benaming van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik;

2. kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling wat de werkzame stoffen en de bestanddelen van het excipiëns betreft waarvan de kennis onmisbaar is voor een juiste toediening van het geneesmiddel; de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benamingen of de scheikundige benamingen moeten worden gebruikt;
3. farmaceutische vorm;
4. farmacologische eigenschappen en, voorzover nuttig voor de therapeutische toepassing, de farmacokinetische elementen;
5. klinische gegevens:
  - 5.1. diersoorten waarvoor het geneesmiddel is bestemd;
  - 5.2. gebruiksaanwijzingen met specificering van de diersoorten waarvoor het geneesmiddel is bestemd;
  - 5.3. tegenindicaties;
  - 5.4. bijwerkingen (frequentie en ernst);
  - 5.5. bijzondere voorzorgen bij het gebruik;
  - 5.6. gebruik tijdens drachtigheid en lactatie;
  - 5.7. interacties met andere geneesmiddelen en andere interacties;
  - 5.8. dosering en wijze van toediening;
  - 5.9. overdosering (symptomen, spoedbehandeling, tegengiften) (in voorkomend geval);
  - 5.10. bijzondere waarschuwingen voor iedere diersoort waarvoor het geneesmiddel is bestemd;
  - 5.11. wachttijden;
  - 5.12. door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient, te nemen bijzondere voorzorgen;
6. farmaceutische gegevens:
  - 6.1. voornaamste onverenigbaarheden;
  - 6.2. uiterste gebruiksduur, zo nodig na reconstitutie van het geneesmiddel of wanneer het recipiënt voor het eerst wordt geopend;
  - 6.3. bijzondere voorzorgsmaatregelen bij opslag;
  - 6.4. aard en inhoud van het recipiënt;
  - 6.5. bijzondere voorzorgsmaatregelen bij de verwijdering van niet-gebruikte geneesmiddelen of, in voorkomend geval, van afvalstoffen;
7. naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

<sup>(1)</sup> PB L 15 van 17.1.1987, blz. 38. Richtlijn ingetrokken bij Richtlijn 93/41/EEG (PB L 214 van 24.8.1993, blz. 40).



## Artikel 15

1. De lidstaten treffen de nodige maatregelen om te bewerkstelligen dat de in artikel 12, lid 3, onder h), i) en j), en in artikel 13, lid 1, genoemde bescheiden en gegevens die bij de bevoegde autoriteiten worden ingediend, worden opgesteld door deskundigen die de vereiste technische capaciteiten of beroepskwalificaties bezitten.

Deze bescheiden en gegevens worden door die deskundigen ondertekend.

2. Naar gelang van hun kwalificaties hebben de deskundigen tot taak:

- a) de werkzaamheden te verrichten waarvoor zij een wetenschappelijke vorming bezitten (analyse, farmacologie en soortgelijke proefondervindelijke wetenschappen, klinisch onderzoek) en de verkregen kwantitatieve en kwalitatieve resultaten objectief te beschrijven;
- b) hun bevindingen overeenkomstig bijlage I, te beschrijven en met name te verklaren:
  - i) wat de analist betreft, of het geneesmiddel overeenkomt met de opgegeven samenstelling en daarbij de controlemethoden welke door de fabrikant zullen worden toegepast, te rechtvaardigen,
  - ii) wat de farmacoloog alsmede de specialist met de passende competentie betreft:
    - welke de giftigheid van het geneesmiddel is en welke farmacologische eigenschappen werden vastgesteld,
    - of, na toediening van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik onder de normale gebruiksvoorwaarden en met inachtneming van de aangegeven wachttijd, voedingsmiddelen, afkomstig van behandelde dieren, geen residuen bevatten die gevaarlijk kunnen zijn voor de gezondheid van de consument,
  - iii) wat de clinicus betreft, of hij bij de dieren die met het geneesmiddel werden behandeld, de werking heeft kunnen waarnemen welke beantwoordt aan de inlichtingen die krachtens artikel 12 en artikel 13, lid 1, door de fabrikant worden gegeven, of het geneesmiddel goed wordt verdragen, welke dosering hij aanraadt en wat de eventuele tegenindicaties en bijwerkingen zijn;
- c) wanneer gebruik wordt gemaakt van de bibliografische documentatie bedoeld in artikel 13, lid 1, onder a), ii), zulks te rechtvaardigen.

3. Het dossier dat de aanvrager de bevoegde autoriteiten overlegt, moet mede de uitvoerige verslagen van de deskundigen bevatten. Bij elk verslag moet een kort *curriculum vitae* van de deskundige worden gevoegd.

## HOOFDSTUK 2

**Voor homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik geldende bijzondere bepalingen**

## Artikel 16

1. De lidstaten zien erop toe dat de in de Gemeenschap vervaardigde en aldaar in de handel gebrachte homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik overeenkomstig artikel 17, leden 1 en 2, en de artikelen 18 en 19 worden geregistreerd of toegelaten. Elke lidstaat houdt naar behoren rekening met de door een andere lidstaat reeds geschiedte registraties, respectievelijk met de door deze reeds afgegeven vergunningen.

2. Een lidstaat mag ervan afzien een speciale vereenvoudigde procedure voor registratie van de in artikel 17, leden 1 en 2, bedoelde homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in te voeren. De lidstaat stelt de Commissie daarvan in kennis. Die lidstaat dient dan op zijn grondgebied het gebruik van door andere lidstaten overeenkomstig artikel 17, leden 1 en 2, en artikel 18 geregistreerde geneesmiddelen toe te staan.

## Artikel 17

1. Aan toelating via een speciale vereenvoudigde registratieprocedure mogen slechts homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden onderworpen die aan alle volgende voorwaarden voldoen:

- het geneesmiddel is bestemd om te worden toegediend aan gezelschapsdieren of aan exotische soorten die niet voor de productie van levensmiddelen zijn bestemd,
- de wijze van toediening is beschreven in de Europese Farmacopee of anders in de thans door de lidstaten officieel gebruikte farmacopees,
- er is noch op het etiket noch in de informatie betreffende het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik een specifieke therapeutische indicatie vermeld,
- de verdunningsgraad is zodanig dat de onschadelijkheid van het geneesmiddel gegarandeerd is; in het bijzonder mag het geneesmiddel niet meer dan een deel per 10 000 van de oertinctuur bevatten, en niet meer dan een honderdste van de kleinste, eventueel in de allopathische geneeskunde gebruikte dosis voor de werkzame stoffen waarvan de aanwezigheid in een allopathisch geneesmiddel met zich brengt dat een medisch recept moet worden overgelegd.

De lidstaten bepalen bij de registratie hoe het geneesmiddel met betrekking tot de aflevering wordt ingedeeld.

2. De criteria en procedurevoorschriften vervat in hoofdstuk 3, behalve die in artikel 25, met uitzondering van de bepalingen betreffende het bewijs van therapeutische werking, zijn van overeenkomstige toepassing op de speciale vereenvoudigde registratieprocedure voor de in lid 1 bedoelde homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

3. Het bewijs van therapeutische werking wordt niet geëist voor homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die overeenkomstig lid 1 van het onderhavige artikel worden geregistreerd of, in voorkomend geval, worden toegelaten volgens artikel 16, lid 2.

#### Artikel 18

Het verzoek om een speciale vereenvoudigde registratie mag betrekking hebben op een reeks geneesmiddelen die van dezelfde homeopathische grondstof of grondstoffen zijn afgeleid. Teneinde in het bijzonder de farmaceutische kwaliteit en de homogeniteit van de charges van deze geneesmiddelen aan te tonen, gaat dit verzoek vergezeld van de volgende documenten:

- de wetenschappelijke benaming of een andere in een farmacopee voorkomende benaming van de homeopathische grondstof of grondstoffen, onder vermelding van de verschillende te registreren toedieningswijzen, farmaceutische vormen en verdunningsgraden,
- een dossier waarin wordt beschreven hoe de homeopathische grondstof of grondstoffen wordt, respectievelijk worden verkregen en gecontroleerd en waarin het homeopathische karakter door een gedegen bibliografie wordt geschraagd; in het geval van homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die biologische stoffen bevatten, een beschrijving van de maatregelen die zijn genomen om te garanderen dat er geen ziekteverwekkers aanwezig zijn,
- het fabricage- en controledossier voor elke farmaceutische vorm en een beschrijving van de verdunnings- en potentiëeringsmethoden,
- de fabricagevergunning voor de betrokken geneesmiddelen,
- een kopie van de voor dezelfde geneesmiddelen in andere lidstaten eventueel verkregen registraties of vergunningen,
- één of meer monsters of modellen van de buitenverpakking en van de primaire verpakking van de te registreren geneesmiddelen,
- gegevens betreffende de houdbaarheid van het geneesmiddel.

#### Artikel 19

1. Andere homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik dan die bedoeld in artikel 17, lid 1, worden toegelaten overeenkomstig de artikelen 12 tot en met 15 en hoofdstuk 3.

2. Een lidstaat mag op zijn grondgebied overeenkomstig de beginselen en de bijzondere kenmerken van de aldaar bedreven homeopathische geneeskunde bijzondere voorschriften invoeren of handhaven voor de farmacologische, toxicologische en klinische beproeving van andere homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die zijn bestemd voor gezelschapsdieren en voor exotische diersoorten welke niet zijn bestemd voor de productie van levensmiddelen, andere dan die bedoeld in artikel 17, lid 1.

In dat geval stelt de lidstaat de Commissie in kennis van de geldende bijzondere voorschriften.

#### Artikel 20

Dit hoofdstuk is niet van toepassing op immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

De titels VI en VII zijn van toepassing op homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

#### HOOFDSTUK 3

### Procedure met betrekking tot de vergunning voor het in de handel brengen

#### Artikel 21

1. De lidstaten nemen alle passende maatregelen om te waarborgen dat de procedure voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen binnen 210 dagen na de indiening van een geldige aanvraag is voltooid.

2. Wanneer een lidstaat constateert dat een ingediende aanvraag voor een vergunning reeds in een andere lidstaat daadwerkelijk in behandeling is, kan de betrokken lidstaat besluiten het gedetailleerde onderzoek van de aanvraag op te schorten en het beoordelingsrapport af te wachten dat door de andere lidstaat overeenkomstig artikel 25, lid 4, wordt opgesteld.

De betrokken lidstaat stelt de andere lidstaat en de aanvrager op de hoogte van zijn besluit om het gedetailleerde onderzoek van de betrokken aanvraag op te schorten. Zodra de andere lidstaat het onderzoek van de aanvraag heeft afgerond en tot een besluit is gekomen, zendt hij naar de betrokken lidstaat een afschrift van zijn beoordelingsrapport.

#### Artikel 22

Een lidstaat die overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder m), ervan in kennis wordt gesteld dat een andere lidstaat een vergunning heeft afgegeven voor een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik waarvoor in de betrokken lidstaat een aanvraag voor een vergunning is ingediend, doet aan de instantie van de lidstaat die de vergunning heeft verleend, onverwijld het verzoek om hem het in artikel 25, lid 4, genoemde beoordelingsrapport toe te zenden.

Binnen negentig dagen na ontvangst van het beoordelingsrapport erkent de betrokken lidstaat het besluit van de andere lidstaat alsmede de door deze laatste goedgekeurde samenvatting van de kenmerken van het product, of volgt hij de procedures van de artikelen 33 tot en met 38 indien hij van oordeel is dat er redenen zijn om aan te nemen dat de vergunning voor het betrokken geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik een risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu kan opleveren.

#### Artikel 23

Voor het onderzoek van de overeenkomstig artikel 12 en artikel 13, lid 1, ingediende aanvraag:

1. dient de bevoegde autoriteit van een lidstaat na te gaan of het overgelegde dossier met artikel 12 en artikel 13, lid 1, in overeenstemming is en op basis van de door de deskundigen overeenkomstig artikel 15, leden 2 en 3, opgestelde verslagen te onderzoeken of aan de voorwaarden voor de afgifte van de vergunning voor het in de handel brengen is voldaan;
2. kan de bevoegde autoriteit van een lidstaat het geneesmiddel, de grondstoffen en, indien nodig, tussenproducten of andere bestanddelen daarvan aan een onderzoek door een laboratorium van de Staat of door een daartoe aangewezen laboratorium onderwerpen, en zich ervan vergewissen dat de door de fabrikant toegepaste en overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder i), in het dossier beschreven controlemethoden bevredigend zijn;
3. kan de bevoegde autoriteit van een lidstaat, indien nodig, van de aanvrager verlangen dat hij het dossier ten aanzien van de in artikel 12 en in artikel 13, lid 1, bedoelde gegevens aanvult. Wanneer de bevoegde autoriteit van deze bevoegdheid gebruik maakt, worden de in artikel 21 gestelde termijnen opgeschort totdat de verlangde aanvullende gegevens zijn verstrekt. Deze termijnen worden eveneens opgeschort voor de tijd die de aanvrager in voorkomend geval wordt gelaten om mondeling of schriftelijk toelichting te verschaffen;
4. kan de bevoegde autoriteit van een lidstaat van de aanvrager verlangen dat hij de benodigde hoeveelheden substanties levert teneinde de analytische detectiemethode die de aanvrager in overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder h), voorstelt, te controleren en deze te gebruiken in het kader van routinecontroles op de aanwezigheid van residuen van het betrokken geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik.

#### Artikel 24

De lidstaten treffen de nodige maatregelen om te bewerkstelligen:

- a) dat de bevoegde autoriteiten nagaan of de fabrikanten en de importeurs van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik uit derde landen in staat zijn het geneesmiddel met inachtneming van de krachtens artikel 12, lid 3, onder d), verstrekte gegevens te fabriceren en/of controles volgens de overeenkomstig artikel 12, lid 3, punt i), in het dossier beschreven methoden te verrichten;
- b) dat de bevoegde autoriteiten de fabrikanten en de importeurs van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik uit derde landen in gevallen waarin daartoe aanleiding is kunnen toestaan bepaalde fases van de productie en/of sommige van de onder a) bedoelde controles, door derden te doen uitvoeren; in dat geval strekt het onderzoek van de bevoegde autoriteiten zich eveneens tot die bedrijven uit.

#### Artikel 25

1. Bij de afgifte van de vergunning voor het in de handel brengen, deelt de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat aan de vergunninghouder mede dat de samenvatting van de kenmerken van het product door haar is goedgekeurd.

2. De bevoegde autoriteit treft de nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat de gegevens in de samenvatting in overeenstemming zijn met de bij of na het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen aanvaarde gegevens.

3. De bevoegde autoriteit zendt het Bureau een kopie van de vergunning vergezeld van de samenvatting van de kenmerken van het product.

4. De bevoegde autoriteit stelt een rapport op met een beoordeling van en opmerkingen over het dossier betreffende de resultaten van het analytische, farmacologisch-toxicologische en klinische onderzoek van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik. Dit beoordelingsrapport wordt bijgewerkt zodra nieuwe gegevens beschikbaar komen die voor de beoordeling van de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van het betrokken geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik van belang zijn.

#### Artikel 26

1. Bij de vergunning voor het in de handel brengen kan de houder ervan worden verplicht op het recipiënt en/of op de buitenverpakking en op de bijsluiter, wanneer deze vereist is, andere aanduidingen te vermelden die van wezenlijk belang zijn voor de veiligheid en de bescherming van de gezondheid, met inbegrip van de bij het gebruik te nemen bijzondere voorzorgen en andere waarschuwingen op grond van de in artikel 12, lid 3, onder j), en in artikel 13, lid 1, bedoelde klinische en farmacologische proeven of de na het in de handel brengen bij het gebruik van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik opgedane ervaringen.

2. Voorts kan bij de vergunning de verplichting worden opgelegd een verklikstof in het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik op te nemen.

3. In uitzonderlijke omstandigheden kunnen na overleg met de aanvrager aan de vergunning specifieke verplichtingen worden verbonden en kan de vergunning aan een jaarlijks heronderzoek worden onderworpen met als doel:

- aanvullend onderzoek na de verkrijging van de vergunning,
- kennis te geven van de bijwerkingen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik.

Deze uitzonderlijke besluiten kunnen slechts op objectieve en controleerbare gronden worden genomen.

#### Artikel 27

1. De houder moet, na de afgifte van de vergunning voor het in de handel brengen, wat de in artikel 12, lid 3, onder d) en i), genoemde fabricage- en controlemethoden betreft, rekening houden met de vooruitgang van wetenschap en techniek en de wijzigingen aanbrengen die nodig zijn om te waarborgen dat het geneesmiddel volgens algemeen aanvaarde wetenschappelijke methoden wordt vervaardigd en gecontroleerd.

Deze wijzigingen zijn onderworpen aan goedkeuring door de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat.

2. Op verzoek van de bevoegde autoriteit moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ook de in artikel 12, lid 3, onder h), bedoelde analytische detectiemethoden bezien en de wijzigingen voorstellen die eventueel nodig zijn om rekening te houden met de technische en wetenschappelijke vooruitgang.

3. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet de bevoegde autoriteit onverwijld in kennis stellen van elk nieuw element dat kan leiden tot een wijziging van de in artikel 12 en in artikel 13, lid 1, bedoelde gegevens en bescheiden of van de goedgekeurde samenvatting van de kenmerken van het product. In het bijzonder moet hij de bevoegde autoriteit onverwijld op de hoogte brengen van elk verbod of elke beperking uitgaande van de bevoegde autoriteit van een land waar het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in de handel is, en van elke ernstige en onverwachte bijwerking bij de betrokken dieren of bij de mens.

4. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet gegevens bijhouden over alle bijwerkingen bij mens en dier. Die gegevens moeten minstens vijf jaar worden bijgehouden en op verzoek aan de bevoegde autoriteiten ter beschikking worden gesteld.

5. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen stelt de bevoegde autoriteiten onverwijld in kennis van elke door hem voorgenomen wijziging in de in artikel 12 en in artikel 13, lid 1, bedoelde gegevens en bescheiden, met het oog op goedkeuring daarvan.

#### Artikel 28

De vergunning is vijf jaar geldig en kan, indien de houder ervan uiterlijk drie maanden vóór de vervaldatum daarom verzoekt, na bestudering van een dossier waarin vroeger ingediende gegevens zijn bijgewerkt, telkens met vijf jaar worden verlengd.

#### Artikel 29

De vergunning laat de gemeenschappelijke aansprakelijkheid van de fabrikant en, in voorkomend geval, van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen onverlet.

#### Artikel 30

De vergunning voor het in de handel brengen wordt geweigerd wanneer na verificatie van de in artikel 12 en in artikel 13, lid 1, bedoelde gegevens en bescheiden blijkt:

- a) dat het geneesmiddel voor diergeneeskundig in normale gebruiksomstandigheden als aangegeven bij de aanvraag van de vergunning schadelijk is, of
- b) dat de therapeutische werking van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik ontbreekt of door de aanvrager voor de te behandelen diersoort onvoldoende wordt aangetoond, of
- c) dat het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik niet de opgegeven kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit, of

- d) dat de door de aanvrager opgegeven wachttijd ontoereikend is als garantie dat de van het behandelde dier afkomstige voedingsmiddelen geen residuen bevatten die gevaarlijk kunnen zijn voor de gezondheid van de consument, of dat deze wachttijd onvoldoende wordt gemotiveerd, of
- e) dat het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt aangeboden voor een gebruik dat op grond van andere communautaire voorschriften verboden is.

In afwachting van communautaire voorschriften kunnen de bevoegde autoriteiten evenwel de vergunning voor een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik weigeren indien deze maatregel noodzakelijk is ter bescherming van de volksgezondheid, de consument of de gezondheid van dieren.

De vergunning wordt eveneens geweigerd indien het bij de bevoegde autoriteiten ingediende dossier niet in overeenstemming is met artikel 12, met artikel 13, lid 1, en met artikel 15.

### HOOFDSTUK 4

## Wederzijdse vergunningerkenning

### Artikel 31

1. Om het nemen van gemeenschappelijke beslissingen door de lidstaten over het verlenen van vergunningen voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik op grond van de wetenschappelijke criteria inzake kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid te vergemakkelijken en aldus het vrije verkeer van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik binnen de Gemeenschap te verwezenlijken, wordt een Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik ingesteld, hierna „Comité” genoemd. Het Comité wordt verbonden aan het Bureau.

2. Naast de andere taken die door de communautaire wetgeving aan het Comité zijn opgedragen, onderzoekt het alle vraagstukken in verband met de verlening, wijziging, schorsing of intrekking van vergunningen voor het in de handel brengen die overeenkomstig de bepalingen van deze richtlijn aan het Comité worden voorgelegd. Het Comité kan tevens ieder vraagstuk in verband met proeven van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik onderzoeken.

3. Het Comité stelt zijn reglement van orde vast.

### Artikel 32

1. Alvorens een aanvraag om erkenning van een vergunning voor het in de handel brengen in te dienen, deelt de houder van de vergunning de lidstaat die de vergunning waarop de aanvraag is gebaseerd, heeft verleend, hierna „de referentielidstaat” genoemd, mee dat overeenkomstig deze richtlijn een aanvraag zal worden ingediend en stelt hij de lidstaat van elke toevoeging aan het oorspronkelijke dossier in kennis; deze lidstaat kan van de aanvrager alle gegevens en bescheiden verlangen die nodig zijn om te kunnen nagaan of de ingediende dossiers volledig gelijk zijn.

Daarenboven verzoekt de houder van de vergunning de referentielidstaat om een beoordelingsrapport over het betrokken

geneesmiddel op te stellen of om, indien nodig, een bestaand beoordelingsrapport bij te werken. Binnen negentig dagen na de ontvangst van het verzoek stelt deze lidstaat het beoordelingsrapport op of werkt deze het bij.

Op het tijdstip waarop de aanvraag overeenkomstig lid 2 wordt ingediend, zendt de referentielidstaat het beoordelingsrapport toe aan de bij de aanvraag betrokken lidstaat, respectievelijk lidstaten.

2. Teneinde overeenkomstig de procedures van dit hoofdstuk in één of meer lidstaten erkenning van een door een lidstaat afgegeven vergunning voor het in de handel brengen te verkrijgen, dient de houder van de vergunning bij de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat, respectievelijk lidstaten, een aanvraag in, vergezeld van de in artikel 12, in artikel 13, lid 1, in artikel 14 en in artikel 25 genoemde gegevens en bescheiden. Hij verklaart hierbij dat dit dossier volledig gelijk is aan het door de referentielidstaat aanvaarde dossier of geeft aan welke eventuele toevoegingen of wijzigingen daarin zijn aangebracht. In het laatste geval bevestigt hij dat de samenvatting van de kenmerken van het product, die hij overeenkomstig artikel 14 heeft voorgesteld, volledig gelijk is aan die welke overeenkomstig artikel 25 door de referentielidstaat is aanvaard. Bovendien verklaart hij dat alle in het kader van deze procedure voorgelegde dossiers volledig gelijk zijn.

3. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zendt de aanvraag aan het Bureau, deelt het Bureau de betrokken lidstaten en de datum waarop de aanvraag is ingediend, mee en zendt het Bureau een kopie van de door de referentielidstaat verleende vergunning. Tevens zendt hij het Bureau de kopieën van alle vergunningen voor het in de handel brengen die door de andere lidstaten voor het betrokken geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik zijn verleend, en vermeldt hij of een vergunningaanvraag reeds in een lidstaat in behandeling is.

4. Behoudens in het in artikel 33, lid 1, bedoelde uitzonderlijke geval, erkent elke lidstaat binnen negentig dagen na de ontvangst van de aanvraag en van het beoordelingsrapport de door de referentielidstaat verleende vergunning voor het in de handel brengen. Hij stelt de lidstaat die de oorspronkelijke vergunning heeft verleend, de overige bij de aanvraag betrokken lidstaten, het Bureau en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen hiervan in kennis.

#### Artikel 33

1. Wanneer een lidstaat van oordeel is dat er redenen zijn om aan te nemen dat de vergunning voor het in de handel brengen van het betrokken geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik een risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu kan opleveren, deelt deze dit onverwijld mee aan de aanvrager, aan de referentielidstaat, aan de overige bij de aanvraag betrokken lidstaten alsmede aan het Bureau. De lidstaat vermeldt uitvoerig zijn redenen en geeft aan welke maatregelen zouden kunnen worden genomen om eventuele tekortkomingen in de aanvraag recht te zetten.

2. De betrokken lidstaten stellen alles in het werk om overeenstemming te bereiken omtrent de met betrekking tot de aanvraag te nemen maatregelen. Zij bieden de aanvrager de gelegenheid zijn standpunt mondeling of schriftelijk toe te lichten. Indien de lidstaten echter binnen de in artikel 32, lid 4, genoemde termijn niet erin zijn geslaagd tot overeenstemming te komen, stellen zij onverwijld het Bureau daarvan in kennis met het oog op de voorlegging aan het Comité en wordt de in artikel 36 bedoelde procedure gevolgd.

3. Binnen de in artikel 32, lid 4, genoemde termijn verstrekken de betrokken lidstaten het Comité een gedetailleerde beschrijving van de punten waarover zij geen overeenstemming hebben kunnen bereiken en de redenen voor het verschil van inzicht. Een kopie van deze gegevens wordt aan de aanvrager verstrekt.

4. Zodra de aanvrager ervan in kennis is gesteld dat de zaak aan het Comité is voorgelegd, zendt hij het Comité onverwijld een afschrift van de in artikel 32, lid 2, genoemde gegevens en bescheiden.

#### Artikel 34

Indien voor een bepaald geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik verscheidene aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig artikel 12, artikel 13, lid 1, en artikel 14 zijn ingediend en door lidstaten over de verlening van deze vergunning, over de schorsing of de intrekking daarvan onderling afwijkende besluiten zijn genomen, kan elke lidstaat, de Commissie of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen deze aangelegenheid aan het Comité voorleggen om de in artikel 36 bedoelde procedure te volgen.

De betrokken lidstaat, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of de Commissie geeft een duidelijke omschrijving van de aangelegenheid die aan het Comité voor beraad wordt voorgelegd en stelt, indien nodig, de houder hiervan in kennis.

De lidstaten en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekken het Comité alle over de bewuste aangelegenheid beschikbare gegevens.

#### Artikel 35

De lidstaten, de Commissie of de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen kunnen in bijzondere gevallen, wanneer de belangen van de Gemeenschap in het geding zijn, de zaak aan het Comité voorleggen om de in artikel 36 bedoelde procedure te volgen alvorens een beslissing wordt genomen over een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen, over de schorsing of de intrekking van een vergunning of over wijziging in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen die noodzakelijk lijkt, zulks in het bijzonder om rekening te houden met de gegevens die overeenkomstig titel VII zijn verzameld.

De betrokken lidstaat of de Commissie geeft een duidelijke beschrijving van de aangelegenheid die aan het Comité voor beraad wordt voorgelegd en stelt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen hiervan in kennis.

De lidstaten en de houder van de vergunning verstrekken het Comité alle beschikbare gegevens die met de betrokken aangelegenheid verband houden.

### Artikel 36

1. Indien beroep wordt gedaan op de in dit artikel beschreven procedure, beraadslaat het Comité en brengt het binnen een termijn van negentig dagen nadat de aangelegenheid aan het Comité is voorgelegd, een met redenen omkleed advies uit.

In de overeenkomstig de artikelen 34 en 35 aan het Comité voorgelegde gevallen, kan die termijn echter met negentig dagen worden verlengd.

In spoedgevallen kan het Comité op voorstel van de voorzitter tot een kortere termijn besluiten.

2. Met het oog op zijn beraadslagingen kan het Comité een van zijn leden tot rapporteur aanstellen. Het Comité kan ook onafhankelijke deskundigen aanstellen om het over specifieke zaken van advies te dienen. Bij de aanstelling van deskundigen stelt het Comité hun taken vast en geeft het aan binnen welke termijn deze dienen te zijn voltooid.

3. In de in de artikelen 33 en 34 genoemde gevallen stelt het Comité, alvorens advies uit te brengen, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in de gelegenheid een schriftelijke of mondelinge toelichting te geven.

In het in artikel 35 genoemde geval kan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen worden verzocht een mondelinge of schriftelijke toelichting te geven.

Indien het Comité het nuttig acht, kan het andere personen uitnodigen om inlichtingen te verstrekken over de aangelegenheid die aan het Comité is voorgelegd.

Het Comité kan de in lid 1 genoemde termijn opschorten om de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de gelegenheid te bieden zijn toelichting voor te bereiden.

4. Het Bureau stelt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen onverwijld ervan in kennis, wanneer het Comité van oordeel is dat:

- de aanvraag niet aan de vergunningcriteria voldoet, of
- de overeenkomstig artikel 14 door de aanvrager ingediende samenvatting van de kenmerken van het product dient te worden gewijzigd, of
- aan de verlening van de vergunning voorwaarden moeten worden verbonden die essentieel worden geacht voor het veilig en werkzaam gebruik van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik alsook voor de geneesmiddelenbewaking, of
- een vergunning voor het in de handel brengen dient te worden geschorst, gewijzigd of ingetrokken.

Binnen vijftien dagen na ontvangst van het advies kan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen het Bureau schriftelijk kennis geven van zijn voornemen beroep aan te tekenen. In dat geval zendt hij het Bureau binnen zestig dagen na ontvangst van het advies de gedetailleerde gronden voor zijn beroep. Binnen zestig dagen na ontvangst van de gronden van het beroep beraadslaat het Comité over een eventuele herziening van zijn advies; de redenen voor het over het beroep genomen besluit worden bij het in lid 5 genoemde beoordelingsrapport gevoegd.

5. Binnen dertig dagen na de vaststelling van het definitieve advies van het Comité zendt het Bureau dit advies, alsmede een rapport met een beschrijving van de beoordeling van het geneesmiddel en van de redenen voor de genomen besluiten,

naar de lidstaten, naar de Commissie en naar de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Wanneer over de verlening of het behoud van een vergunning voor het in de handel brengen van het betrokken geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik gunstig advies wordt uitgebracht, worden bij dit advies de volgende documenten gevoegd:

- a) een ontwerpssamenvatting van de kenmerken van het product, als bedoeld in artikel 14; zo nodig worden daarin de verschillen weergegeven tussen de in de lidstaten heersende veterinaire omstandigheden;
- b) in voorkomend geval, de voorwaarden waaraan de vergunning wordt onderworpen in de zin van lid 4.

### Artikel 37

Binnen dertig dagen na ontvangst van het advies stelt de Commissie met betrekking tot de aanvraag een ontwerpbeschikking op, waarbij met het Gemeenschapsrecht rekening wordt gehouden.

Indien de ontwerpbeschikking inhoudt dat een vergunning voor het in de handel brengen wordt verleend, worden de in artikel 36, lid 5, tweede alinea, onder a) en b), bedoelde documenten bijgevoegd.

In het uitzonderlijke geval dat de ontwerpbeschikking afwijkt van het advies van het Bureau, voegt de Commissie daaraan tevens een gedetailleerde uiteenzetting toe van de redenen voor de verschillen.

De ontwerpbeschikking wordt aan de lidstaten en aan de aanvrager gezonden.

### Artikel 38

1. Een definitieve beschikking over de aanvraag wordt vastgesteld overeenkomstig de in artikel 89, lid 2, bedoelde procedure.

2. Het reglement van orde van het bij artikel 89, lid 1, ingestelde Permanent Comité wordt aangepast met het oog op de taken waarmee het uit hoofde van dit hoofdstuk wordt belast.

Deze wijzigingen houden in dat:

- behalve in de in artikel 37, derde alinea, bedoelde gevallen, wordt het advies van het Permanent Comité schriftelijk uitgebracht,

- de lidstaten over een termijn van tenminste 28 dagen beschikken om schriftelijke opmerkingen over de ontwerpbeschikking bij de Commissie in te dienen,
- de lidstaten schriftelijk, naar behoren met redenen omkleed, kunnen verzoeken dat het Permanent Comité de ontwerpbeschikking bespreekt.

Indien de schriftelijke opmerkingen van een lidstaat volgens de Commissie belangrijke nieuwe vragen van wetenschappelijke of technische aard doen rijzen waarop in het advies van het Bureau niet was ingegaan, schorst de voorzitter de procedure en verwijst hij de aanvraag voor verdere behandeling naar het Bureau.

De voor de uitvoering van dit lid noodzakelijke bepalingen worden door de Commissie vastgesteld overeenkomstig de in artikel 89, lid 2, bedoelde procedure.

3. De in lid 1 bedoelde beschikking wordt tot de betrokken lidstaten en tot de houder van de vergunning voor het in de handel brengen gericht. Binnen dertig dagen na de kennisgeving van die beschikking verlenen de lidstaten de vergunning voor het in de handel brengen of zij trekken deze in danwel passen de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen zodanig aan dat de vergunning aan de beschikking beantwoordt. Zij stellen de Commissie en het Bureau hiervan in kennis.

#### Artikel 39

1. Elke, door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende aanvraag tot wijziging van de voorwaarde van de vergunning voor het in de handel brengen die overeenkomstig de bepalingen van dit hoofdstuk is verleend, wordt voorgelegd aan alle lidstaten die voor het betrokken geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik reeds een vergunning hebben verleend.

De Commissie treft, na overleg met het Bureau, de nodige voorzieningen om de wijzigingen in de aan de vergunning voor het in de handel brengen verbonden voorwaarden te onderzoeken.

Deze voorzieningen moeten tevens een meldingssysteem of administratieve procedures omvatten voor wijzigingen van geringe omvang, waarbij het begrip „wijziging van geringe omvang” nauwkeurig wordt omschreven.

Deze voorzieningen worden door de Commissie vastgesteld in de vorm van een uitvoeringsverordening overeenkomstig de in artikel 89, lid 2, bedoelde procedure.

2. In geval van aan de Commissie onderworpen arbitrage, is de in de artikelen 36, 37 en 38 bedoelde procedure van overeenkomstige toepassing op de in de vergunning voor het in de handel brengen aangebrachte wijzigingen.

#### Artikel 40

1. Indien een lidstaat van oordeel is dat ter bescherming van de gezondheid van mens of dier of ter bescherming van het milieu de voorwaarden van een overeenkomstig dit hoofdstuk verleende vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gewijzigd of dat deze vergunning moet worden geschorst of ingetrokken, legt deze lidstaat die aangelegenheid

onverwijld aan het Bureau voor en worden de in de artikelen 36, 37 en 38 bedoelde procedures gevolgd.

2. Onverminderd artikel 35 kan een lidstaat in uitzonderlijke gevallen, wanneer het ter bescherming van de gezondheid van mens of dier of ter bescherming van het milieu beslist noodzakelijk is dringende maatregelen te nemen, het in de handel brengen en het gebruik van het betrokken geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik op zijn grondgebied opschorten totdat een definitieve beschikking wordt vastgesteld. De lidstaat stelt de Commissie en de andere lidstaten uiterlijk op de volgende werkdag van de redenen voor deze maatregel in kennis.

#### Artikel 41

De artikelen 39 en 40 zijn van overeenkomstige toepassing op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvoor na een door het Comité overeenkomstig artikel 4 van Richtlijn 87/22/EEG uitgebracht advies, door de lidstaten vóór 1 januari 1995 vergunning is verleend.

#### Artikel 42

1. Het Bureau publiceert een jaarlijks verslag over de toepassing van de in dit hoofdstuk bedoelde procedures en zendt dit verslag ter informatie aan het Europees Parlement en aan de Raad.

2. Vóór 1 januari 2001 publiceert de Commissie een gedetailleerd overzicht van de toepassing van de in dit hoofdstuk bedoelde procedures en stelt zij de eventueel nodige wijzigingen voor om die procedures te verbeteren.

De Raad besluit, overeenkomstig het bepaalde in het Verdrag, binnen één jaar nadat het voorstel van de Commissie bij hem is ingediend.

#### Artikel 43

De bepalingen van de artikelen 31 tot en met 38 zijn niet van toepassing op de in artikel 19, lid 2, bedoelde homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

### TITEL IV

## VERVAARDIGING EN INVOER

#### Artikel 44

1. De lidstaten treffen alle dienstige maatregelen om te bewerkstelligen dat voor de vervaardiging, op hun grondgebied, van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik een vergunning is vereist. Deze vergunning voor de vervaardiging is ook vereist voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die voor uitvoer zijn bestemd.

2. De in lid 1 bedoelde vergunning is vereist voor zowel de gedeeltelijke of volledige vervaardiging als de uitverdeling, verpakking of presentatie bestaande verrichtingen.

Deze vergunning is evenwel niet vereist voor het bereiden, het verdelen en het veranderen van de verpakking of aanbiedingsvorm wanneer deze verrichtingen uitsluitend voor verstrekking in het klein worden uitgevoerd door apothekers in een apotheek of door andere personen die in de lidstaten wettelijk bevoegd zijn genoemde verrichtingen uit te voeren.

3. De in lid 1 bedoelde vergunning is eveneens vereist voor de invoer uit derde landen in een lidstaat; hiertoe geldt het bepaalde in deze titel en in artikel 83 volgens dezelfde wijze voor deze invoer als voor de vervaardiging.

De lidstaten treffen alle dienstige maatregelen om te bewerkstelligen dat de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die uit een derde land op hun grondgebied worden binnengebracht en die voor een andere lidstaat bestemd zijn, vergezeld zijn van een kopie van de in lid 1 bedoelde vergunning.

#### Artikel 45

Ter verkrijging van de vergunning voor de vervaardiging moet de aanvrager tenminste aan de volgende eisen voldoen:

- a) nauwkeurig de te vervaardigen of in te voeren geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en farmaceutische vormen alsmede de plaats van vervaardiging daarvan en/of van de controles daarop opgeven;
- b) voor de vervaardiging of de invoer ervan beschikken over lokalen, technische uitrusting en controlemogelijkheden, die geschikt en voldoende zijn en die voldoen aan de wettelijke eisen van de betrokken lidstaat, zowel ten aanzien van de vervaardiging en de controle als met betrekking tot de bewaring van de geneesmiddelen, zulks met inachtneming van artikel 24;
- c) beschikken over tenminste één bevoegd persoon in de zin van artikel 52.

De aanvrager moet in zijn aanvraag de ter staving dienende inlichtingen verschaffen.

#### Artikel 46

1. De bevoegde autoriteit van de lidstaat geeft de vergunning voor de vervaardiging eerst af na zich van de juistheid der overeenkomstig artikel 45 verstrekte inlichtingen te hebben vergewist door middel van een door zijn personeel uit te voeren onderzoek.

2. Om de naleving van de in artikel 45 gestelde voorwaarden te garanderen, kunnen aan de vergunning bij de verlening ervan of later bepaalde verplichtingen worden verbonden.

3. De vergunning geldt slechts voor de in de aanvraag vermelde lokalen, geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en farmaceutische vormen.

#### Artikel 47

De lidstaten treffen de nodige maatregelen opdat de duur van de procedure voor het verlenen van de vergunning voor de vervaardiging een termijn van negentig dagen niet te boven

gaat, te rekenen vanaf de datum van ontvangst van de aanvraag door de bevoegde autoriteit.

#### Artikel 48

In geval van een aanvraag tot wijziging van één van de in artikel 45, eerste alinea, onder a) en b), bedoelde elementen door de houder van de vergunning voor de vervaardiging, duurt de procedure met betrekking tot dit verzoek ten hoogste dertig dagen. In uitzonderlijke gevallen kan deze termijn tot negentig dagen worden verlengd.

#### Artikel 49

De bevoegde autoriteit van de lidstaat kan eisen dat de aanvrager nadere inlichtingen geeft over de krachtens artikel 45 versochte inlichtingen alsmede over de in artikel 52 bedoelde bevoegde persoon; wanneer de bevoegde autoriteit van deze mogelijkheid gebruik maakt, worden de in de artikelen 47 en 48 genoemde termijnen opgeschort totdat de verlangde nadere inlichtingen zijn verstrekt.

#### Artikel 50

De houder van de vergunning voor de vervaardiging is tenminste verplicht:

- a) over personeel te beschikken dat voldoet aan de wettelijke eisen die de betrokken lidstaat aan vervaardiging en controle stelt;
- b) de toegelaten geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik slechts af te leveren in overeenstemming met de wettelijke voorschriften van de betrokken lidstaten;
- c) de bevoegde autoriteit vooraf in kennis te stellen van elke wijziging die hij in één der krachtens artikel 45 verstrekte inlichtingen zou wensen aan te brengen; in geval van onverwachte vervanging van de in artikel 52 bedoelde bevoegde persoon, wordt de bevoegde autoriteit hiervan echter onverwijld in kennis gesteld;
- d) het personeel van de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat te allen tijde toegang te verlenen tot zijn lokalen;
- e) de in artikel 52 bedoelde bevoegde persoon in staat te stellen zijn taak te vervullen, onder meer door alle noodzakelijke middelen te zijner beschikking te stellen;
- f) de in het Gemeenschapsrecht neergelegde beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen na te leven;
- g) een gedetailleerd register bij te houden van alle geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die hij heeft geleverd, met inbegrip van monsters, overeenkomstig de wetgeving van het land van bestemming. Voor elke transactie, ongeacht of zij al dan niet tegen betaling wordt verricht, moeten tenminste de volgende gegevens worden geregistreerd:
  - datum,
  - benaming van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik,



- geleverde hoeveelheid,
- naam en adres van de ontvanger,
- partijnummer.

Dit register moet gedurende tenminste drie jaar voor inspectie door de bevoegde autoriteiten toegankelijk zijn.

#### Artikel 51

De in artikel 50, onder f), bedoelde beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden vastgesteld in de vorm van een richtlijn, overeenkomstig de in artikel 89, lid 2, bedoelde procedure.

Met deze beginselen in overeenstemming zijnde gedetailleerde richtsnoeren worden door de Commissie bekendgemaakt en zo nodig herzien om rekening te houden met de wetenschappelijke en technische vooruitgang.

#### Artikel 52

1. De lidstaten nemen de nodige maatregelen opdat de houder van de vergunning voor de vervaardiging te allen tijde beschikt over tenminste één bevoegd persoon die voldoet aan de in artikel 53 gestelde eisen en die onder meer verantwoordelijk is voor het nakomen van de in artikel 55 omschreven verplichtingen.

2. Indien de houder van de vergunning persoonlijk voldoet aan de in artikel 53 gestelde eisen, mag hij zelf de in lid 1 bedoelde verantwoordelijkheid dragen.

#### Artikel 53

1. De lidstaten zien erop toe dat de bevoegde persoon, bedoeld in artikel 52, aan de in de leden 2 en 3 bedoelde minimumeisen voldoet.

2. De bevoegde persoon dient in het bezit te zijn van een diploma, certificaat of ander bewijsstuk ter afsluiting van een universitaire, of van een door de betrokken lidstaat als gelijkwaardig erkende opleiding, die tenminste vier jaar theoretisch en praktisch onderwijs omvat in één der volgende exacte wetenschappen: farmacie, geneeskunde, diergeneeskunde, scheikunde, farmaceutische scheikunde en technologie, biologie.

Evenwel mag de minimumduur van de universitaire opleiding drie en een half jaar bedragen wanneer na die opleiding een periode van theoretische en praktische opleiding volgt met een minimumduur van één jaar waarvan tenminste zes maanden stage in een voor het publiek toegankelijke apotheek, hetgeen wordt afgesloten met een examen van universitair niveau.

Wanneer in een lidstaat twee universitaire of door deze Staat als daarmee gelijkwaardig erkende opleidingen bestaan, waarvan de ene vier en de andere drie jaar bestrijkt, het diploma, het certificaat of andere bewijsstuk ter afsluiting van de universitaire, of de daarmee gelijkwaardig erkende, opleiding van drie jaar geacht te voldoen aan de in de eerste alinea bedoelde eis

inzake duur, voorzover de diploma's, certificaten of andere bewijsstukken ter afsluiting van de beide opleidingen door deze Staat als gelijkwaardig worden erkend.

De opleiding omvat theoretisch en praktisch onderricht in tenminste de volgende basisvakken:

- experimentele natuurkunde,
- algemene en anorganische scheikunde,
- organische scheikunde,
- analytische scheikunde,
- farmaceutische scheikunde, met inbegrip van geneesmiddelenanalyse,
- algemene en toegepaste (medische) biochemie,
- fysiologie,
- microbiologie,
- farmacologie,
- farmaceutische technologie,
- toxicologie,
- farmacognosie (studie van de samenstelling en van de werking van de werkzame natuurlijke stoffen van plantaardige of dierlijke oorsprong).

Het onderwijs in deze vakken dient zodanig te zijn gedoseerd dat de betrokkene de in artikel 55 genoemde werkzaamheden kan uitoefenen.

Indien bepaalde in de eerste alinea opgesomde diploma's, certificaten of andere bewijsstukken niet voldoen aan de in dit lid vastgestelde criteria, dient de bevoegde autoriteit van de lidstaat zich ervan te vergewissen dat de betrokkene in de betreffende vakken kennis bezit die op de vervaardiging van en de controle op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik is afgestemd.

3. De bevoegde persoon dient gedurende minstens twee jaar in één of meer ondernemingen met een fabricagevergunning kwalitatieve analyses van geneesmiddelen, kwantitatieve analyse van de werkzame stoffen, alsmede proeven en controles die noodzakelijk zijn om de kwaliteit van geneesmiddelen te garanderen, te hebben verricht.

De duur van de praktische ervaring mag met één jaar worden verminderd wanneer de universitaire opleiding tenminste vijf jaar bestrijkt, en met anderhalf jaar wanneer deze tenminste zes jaar vergt.

#### Artikel 54

1. Degene die in een lidstaat de werkzaamheden van de in artikel 52 bedoelde persoon verricht ten tijde van de tenuitvoerlegging van Richtlijn 81/851/EEG en niet aan de bepalingen

gen van artikel 53 voldoet, is bevoegd om deze werkzaamheden in die Staat te blijven verrichten.

2. De houder van een diploma, certificaat of ander bewijsstuk ter afsluiting van een universitaire opleiding, of van een door de betrokken lidstaat als daarmee gelijkwaardig erkende opleiding, in een exacte wetenschap die hem de bevoegdheid verleent om de taak van de in artikel 52 bedoelde persoon uit te oefenen overeenkomstig de wetgeving van deze Staat, kan, wanneer hij zijn opleiding is begonnen vóór 9 oktober 1981, als bevoegd worden beschouwd om in deze Staat de taak van de in artikel 52 bedoelde persoon uit te oefenen, op voorwaarde dat hij vooraf, vóór 9 oktober 1991, gedurende tenminste twee jaar in één of meer ondernemingen met een vergunning voor de vervaardiging, toezicht op de productie heeft uitgeoefend en/of kwalitatieve en kwantitatieve analyses van de werkzame stoffen, alsmede tests en controles die noodzakelijk zijn om de kwaliteit van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te garanderen, onder rechtstreeks gezag van een in artikel 52 bedoelde persoon heeft verricht.

Wanneer de betrokkene de in de eerste alinea bedoelde praktische ervaring vóór 9 oktober 1971 heeft verworven, wordt van hem een extra jaar praktische ervaring geëist, dat aan de in de eerste alinea bedoelde eisen beantwoordt en onmiddellijk vóór de uitoefening van deze werkzaamheden wordt volbracht.

#### Artikel 55

1. De lidstaten nemen de nodige maatregelen opdat de in artikel 52 bedoelde bevoegde persoon, ongeacht zijn relatie tot de houder van de vergunning voor de vervaardiging, in het kader van de procedures van artikel 56 de verantwoordelijkheid ervoor draagt dat:

- a) voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die in de betrokken lidstaat zijn vervaardigd, iedere partij geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik is vervaardigd en gecontroleerd overeenkomstig de in deze lidstaat bestaande wetgeving en met inachtneming van de eisen voor de vergunning voor het in de handel brengen;
- b) voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik uit derde landen, iedere ingevoerde fabricagepartij in de invoerende lidstaat een volledige kwalitatieve analyse, een kwantitatieve analyse van tenminste alle werkzame stoffen en alle andere proeven of controles heeft ondergaan die nodig zijn om de kwaliteit van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te waarborgen met inachtneming van de eisen voor de vergunning voor het in de handel brengen.

De aldus in een lidstaat gecontroleerde partijen geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden van controles vrijgesteld wanneer zij in de handel worden gebracht in een andere lidstaat, vergezeld van de door de bevoegde persoon ondertekende controleverslagen.

2. Voor uit een derde land ingevoerde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik kan de bevoegde persoon, indien tussen de Gemeenschap en het land van uitvoer passende afspraken zijn gemaakt om te waarborgen dat de fabrikant van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik normen voor

goede vervaardigingspraktijken volgt die tenminste gelijkwaardig zijn aan die welke door de Gemeenschap zijn vastgesteld, en dat de in lid 1, eerste alinea, onder b), genoemde controles in het land van uitvoer zijn verricht, van de verantwoordelijkheid voor de uitvoering van deze controles worden ontheven.

3. In alle gevallen, en in het bijzonder wanneer de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik voor de verkoop worden afgeleverd, dient de bevoegde persoon in een daartoe bestemd register of gelijkwaardig document te verklaren dat elke fabricagepartij aan de bepalingen van dit artikel voldoet; dit register of gelijkwaardig document moet bij iedere verrichting worden bijgehouden en gedurende een volgens de voorschriften van de betrokken lidstaat vereiste periode en tenminste gedurende vijf jaar voor het personeel van de bevoegde autoriteit ter beschikking worden gehouden.

#### Artikel 56

Door passende administratieve of tuchtrechtelijke maatregelen waarborgen de lidstaten dat de in artikel 52 bedoelde persoon zijn verplichtingen nakomt.

De lidstaten kunnen voorzien in de tijdelijke schorsing van die persoon, zodra een administratieve of een tuchtrechtelijke procedure tegen hem is ingeleid wegens het niet nakomen van zijn verplichtingen.

#### Artikel 57

De bepalingen van deze titel zijn van toepassing op homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

### TITEL V

## ETIKETTERING EN BIJSLUITER

#### Artikel 58

1. Op de recipiënten en op de buitenverpakking van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik moet in leesbaar schrift de volgende informatie vermeld staan die overeenkomstig de krachtens artikel 12 en artikel 13, lid 1, verstrekte gegevens en bescheiden luidt en door de bevoegde autoriteiten is goedgekeurd:

- a) de benaming van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, die een fantasienaam of een algemene benaming, met vermelding van een merk of van de naam van de fabrikant, of een wetenschappelijke benaming of formule met vermelding van een merk of van de naam van de fabrikant kan zijn.

Wordt voor een geneesmiddel dat slechts één werkzame stof bevat, een fantasienaam gebruikt, dan dient deze in leesbaar schrift vergezeld te gaan van de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming, wanneer deze benaming bestaat, of bij gebreke daarvan, de algemeen gangbare benaming;

- b) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stoffen per doseringseenheid of, naar gelang van de toedieningsvorm, voor een bepaald volume of een bepaald gewicht, waarbij de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming wordt gebruikt, wanneer deze bestaat of, bij gebreke daarvan, de algemeen gangbare benaming;
- c) het nummer van de fabricagepartij;
- d) het nummer van de vergunning voor het in de handel brengen;
- e) naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en, in voorkomend geval, van de fabrikant;
- f) de diersoorten waarvoor het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is bestemd, de wijze van gebruik en de wijze van toediening;
- g) de wachttijd, zelfs als deze nul is, voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die aan voor de productie van levensmiddelen bestemde dieren worden toegediend;
- h) begrijpelijke aanduiding van de uiterste gebruiksdatum;
- i) zo nodig, de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor bewaring;
- j) zo nodig, de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of van de van geneesmiddelen afgeleide afvalstoffen;
- k) zo nodig, de krachtens artikel 26, lid 1, verplichte aanduidingen;
- l) de vermelding „voor diergeneeskundig gebruik”.

2. De farmaceutische vorm en de inhoud naar gewicht, volume of doseringseenheid, mogen ook alleen op de buitenverpakking worden aangegeven.

3. De bepalingen van bijlage I, deel 1, rubriek A, zijn van toepassing op de in lid 1, onder b), voorgeschreven informatie voorzover zij betrekking hebben op de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stoffen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

4. De in lid 1, onder f) tot en met l), vermelde informatie moet op de buitenverpakking en op de recipiënt waarin de geneesmiddelen zich bevinden, worden vermeld in de taal of talen van het land waar het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in de handel wordt gebracht.

#### Artikel 59

1. Wanneer het ampullen betreft, dient de in artikel 58, lid 1, bedoelde informatie op de buitenverpakking te worden vermeld. Op de recipiënt waarin het geneesmiddel zich bevindt, moeten daarentegen slechts de volgende gegevens voorkomen:

- de benaming van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik,
- de hoeveelheid werkzame stoffen,
- de wijze van toediening,

- het nummer van de fabricagepartij,
- de uiterste gebruiksdatum,
- de vermelding „voor diergeneeskundig gebruik”.

2. Bij kleine recipiënten, andere dan ampullen, die slechts één gebruiksdosis bevatten en waarop de in lid 1 bedoelde informatie niet kan worden vermeld, zijn de voorschriften van artikel 58, leden 1, 2 en 3, alleen van toepassing op de buitenverpakking.

3. De in lid 1, derde en zesde streepje, vermelde informatie moet op de buitenverpakking en op de recipiënt waarin het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik zich bevindt, worden vermeld in de taal of talen van het land waar dat geneesmiddel in de handel wordt gebracht.

#### Artikel 60

Bij ontbreken van een buitenverpakking moet alle informatie die krachtens de artikelen 58 en 59 op deze verpakking zou moeten voorkomen, op de recipiënt worden aangebracht.

#### Artikel 61

1. In de verpakking van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moet een bijsluiter zijn opgenomen, tenzij alle krachtens dit artikel vereiste informatie op de recipiënt en op de buitenverpakking is aangebracht. De lidstaten nemen alle dienstige maatregelen om te bewerkstelligen dat de bijsluiter uitsluitend het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik betreft, waaraan de bijsluiter is bijgevoegd. De bijsluiter moet worden opgesteld in de officiële taal of talen van de lidstaat waar het geneesmiddel in de handel wordt gebracht.

2. De bijsluiter dient tenminste de volgende informatie te bevatten die conform de krachtens artikel 12 en artikel 13, lid 1, verstrekte gegevens en bescheiden luidt en door de bevoegde autoriteiten is goedgekeurd:

- a) naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en, in voorkomend geval, van de fabrikant;
- b) benaming en kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stoffen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik.

Bestaan er internationale algemene benamingen die zijn aanbevolen door de Wereldgezondheidsorganisatie, dan moeten steeds deze worden gebruikt;

- c) de therapeutische indicaties;
- d) tegenindicaties en bijwerkingen voorzover deze informatie noodzakelijk is voor het gebruik van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik;

- e) diersoorten waarvoor het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is bestemd, dosering naar de diersoort, wijze van gebruik en wijze van toediening, eventueel aanwijzingen voor een juiste toediening;
- f) de wachttijd, zelfs als deze nul is, voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die aan voor de productie van levensmiddelen bestemde dieren worden toegediend;
- g) zo nodig, de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor bewaring;
- h) zo nodig, de krachtens artikel 26, lid 1, verplichte informatie;
- i) zo nodig, de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of van de van geneesmiddelen afgeleide afval.

3. De in lid 2 bedoelde informatie dient te worden vermeld in de taal of talen van het land waar het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in de handel wordt gebracht. De overige informatie moet duidelijk van de eerstgenoemde informatie worden gescheiden.

#### Artikel 62

Indien de bepalingen van deze titel niet worden nageleefd, kunnen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten, nadat een ingebrekestelling van de betrokkene zonder gevolg is gebleven, overgaan tot schorsing of tot intrekking van de vergunning voor het in de handel brengen.

#### Artikel 63

De voorschriften van de lidstaten betreffende de voorwaarden voor levering aan het publiek, de vermelding van de prijzen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en de industriële eigendom, worden door de bepalingen van deze titel onverlet gelaten.

#### Artikel 64

1. Onverminderd lid 2 moeten homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik overeenkomstig het bepaalde in deze titel worden geëtiketteerd, en moet op het etiket duidelijk leesbaar vermeld staan: „homeopathisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik”.
2. Op het etiket en, in voorkomend geval, op de bijsluiting van de in artikel 17, lid 1, bedoelde geneesmiddelen worden, behalve de zeer duidelijke vermelding „homeopathisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik zonder goedgekeurde therapeutische indicatie”, verplicht en uitsluitend de volgende vermeldingen aangebracht:
  - de wetenschappelijke benaming van de homeopathische grondstof of grondstoffen, gevolgd door de verdunningsgraad, waarvoor gebruik wordt gemaakt van de symbolen van een overeenkomstig artikel 1, onder 8, gebruikte farmacopee,
  - naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en, in voorkomend geval, van de fabrikant,
  - de wijze van gebruik en, indien noodzakelijk, de wijze van toediening,

- een begrijpelijke aanduiding van de uiterste gebruiksdatum (maand, jaar),
- de farmaceutische vorm,
- de inhoud van het handelsspecimen,
- zo nodig de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor bewaring,
- de beoogde diersoorten,
- indien het geneesmiddel daartoe noopt een bijzondere waarschuwing,
- het nummer van de fabricagepartij,
- het registratienummer.

#### TITEL VI

#### BEZIT VAN, GROOTHANDEL IN EN VERSTREKKING VAN GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

#### Artikel 65

1. De lidstaten nemen de nodige maatregelen om te bewerkstelligen dat de groothandel in geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik wordt onderworpen aan het bezit van een vergunning en dat vanaf de datum waarop de bevoegde autoriteit de aanvraag ontvangt, de procedure voor de verlening van de vergunning niet meer dan negentig dagen vergt.

De lidstaten kunnen een uitzondering maken voor de levering van kleine hoeveelheden geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik door een kleinhandelaar aan een andere kleinhandelaar.

2. Om de groothandelsvergunning te verkrijgen moet de aanvrager beschikken over technisch geschoold personeel en voldoende geschikte lokalen en installaties die beantwoorden aan de in de betrokken lidstaat gestelde eisen inzake de bewaring en behandeling van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

3. De houder van de groothandelsvergunning moet een gedetailleerde documentatie bijhouden. Voor elke inkomende of uitgaande transactie moeten tenminste de volgende gegevens worden vermeld:

- a) datum;
- b) nauwkeurige identificatie van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik;
- c) nummer van de fabricagepartij; uiterste gebruiksdatum;
- d) ontvangen of geleverde hoeveelheid;
- e) naam en adres van de leverancier of van de ontvanger.

Tenminste eenmaal per jaar wordt een nauwkeurige controle gehouden waarbij de lijst van inkomende en uitgaande geneesmiddelen wordt vergeleken met de voorraden; verschillen moeten in een verslag worden signaleerd.

Deze gegevens moeten gedurende tenminste drie jaar voor inspectie ter beschikking worden gehouden van de bevoegde autoriteiten.

4. De lidstaten treffen alle dienstige maatregelen om te bewerkstelligen dat groothandelaars geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik uitsluitend leveren aan personen die overeenkomstig artikel 66 geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik mogen verstrekken of aan andere personen die volgens de regels toestemming hebben gekregen om door groothandelaren geleverde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te ontvangen.

#### Artikel 66

1. De lidstaten treffen alle dienstige maatregelen om te bewerkstelligen dat de kleinhandel in geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik alleen mag worden uitgeoefend door personen die krachtens de wetgeving van de betrokken lidstaat daartoe zijn gemachtigd.

2. Elke persoon die krachtens lid 1 gemachtigd is om geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te verkopen, moet een gedetailleerde documentatie bijhouden waarbij voor elke inkomende of uitgaande transactie de volgende gegevens moeten worden vermeld:

- a) datum;
- b) nauwkeurige identificatie van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik;
- c) nummer van de fabricagepartij;
- d) ontvangen of geleverde hoeveelheid;
- e) naam en adres van de leverancier of van de ontvanger;
- f) in voorkomend geval, de naam en het adres van de dierenarts die het geneesmiddel voorschrijft en kopie van het recept.

Tenminste eenmaal per jaar wordt een nauwgezette controle uitgevoerd waarbij inkomende en uitgaande geneesmiddelen met de voorraden worden vergeleken en elk verschil in een verslag wordt gesignaleerd.

Deze gegevens moeten gedurende drie jaar voor inspectie ter beschikking van de bevoegde autoriteiten worden gehouden.

3. De lidstaten mogen het aantal vereisten betreffende de in lid 2 bedoelde gedetailleerde documentatie beperken. Deze vereisten zijn evenwel steeds van toepassing voor wat geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik betreft die bestemd zijn om te worden toegediend aan voor de productie van levensmiddelen bestemde dieren en die alleen op voorschrift van de dierenarts te verkrijgen zijn of ten aanzien waarvan een wachttijd in acht moet worden genomen.

4. Uiterlijk op 1 januari 1992 leggen de lidstaten de Commissie de lijst voor van de beschikbare geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die zonder voorschrift van de dierenarts te verkrijgen zijn.

Na kennis te hebben genomen van de mededeling van de lidstaten onderzoekt de Commissie of het dienstig is passende maatregelen voor te stellen voor het opstellen van een communautaire lijst van dergelijke geneesmiddelen.

#### Artikel 67

Onverminderd strengere communautaire of nationale regels betreffende de verstrekking van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en om de gezondheid van mens en dier te beschermen, mogen de volgende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik uitsluitend op recept aan het publiek worden verstrekt:

- a) geneesmiddelen waarvoor officiële leverings- of gebruiksbepalingen gelden, bijvoorbeeld:
  - beperkingen die voortvloeien uit de tenuitvoerlegging van de van toepassing zijnde verdragen van de Verenigde Naties tegen sluikhandel in verdovende middelen en psychotrope stoffen,
  - beperkingen die voortvloeien uit de communautaire wetgeving;
- b) geneesmiddelen ten aanzien waarvan de dierenarts bijzondere voorzorgsmaatregelen dient te nemen teneinde elk onnodig risico te vermijden voor:
  - de diersoort die de doelgroep vormt,
  - de degenen die de geneesmiddelen aan het dier toedient,
  - de consument van de levensmiddelen die zijn verkregen uit het behandelde dier en
  - het milieu;
- c) geneesmiddelen die bestemd zijn voor behandelingen of voor pathologische processen waarvoor een nauwkeurige voorafgaande diagnose is vereist, of waarvan de toediening de diagnose of de therapie nadien kan bemoeilijken of beïnvloeden;
- d) volgens recept door de apotheker bereide geneesmiddelen voor dieren.

Voorts is een recept vereist voor nieuwe geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die een werkzame stof bevatten waarvan het gebruik in geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik sinds minder dan vijf jaar is toegestaan, tenzij de bevoegde autoriteiten op grond van de door de aanvrager verstrekte gegevens en bijzonderheden of op grond van de met het gebruik van het geneesmiddel in de praktijk opgedane ervaring, de verzekering hebben dat geen van de criteria bedoeld in de eerste alinea van toepassing zijn.

#### Artikel 68

1. De lidstaten nemen de nodige maatregelen om te bewerkstelligen dat slechts de krachtens hun geldende nationale wetgeving gemachtigde personen in het bezit zijn van of controle hebben over een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik of een substantie die als geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik kan worden gebruikt, welke anabole, anti-infectieuze, anti-parasitaire, anti-inflammatoire, hormonale of psychotrope eigenschappen hebben.

2. De lidstaten stellen een lijst op van de fabrikanten en van de verdelers die mogen beschikken over werkzame substanties welke voor de vervaardiging van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik met de in lid 1 bedoelde eigenschappen kunnen worden gebruikt. Deze personen moeten gedetailleerde

registers bijhouden over alle transacties met substanties die kunnen worden gebruikt voor de vervaardiging van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik; zij moeten die registers tenminste drie jaar voor inspectie ter beschikking houden van de bevoegde autoriteiten.

3. De wijzigingen in de lijst van de in lid 1 genoemde substanties dienen volgens de in artikel 89, lid 2, bedoelde procedure te worden vastgesteld.

#### Artikel 69

De lidstaten zorgen ervoor dat de eigenaar of de verantwoordelijke van de voor de productie van levensmiddelen bestemde dieren de bewijzen kan leveren van de aankoop, het bezit en de toediening van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die de substanties bevatten welke zijn opgesomd in artikel 68; de lidstaten kunnen deze verplichting uitbreiden tot andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

Zij kunnen met name eisen dat een register wordt bijgehouden waarin tenminste de volgende gegevens voorkomen:

- a) datum;
- b) identificatie van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik;
- c) hoeveelheid;
- d) naam en adres van de leverancier van het geneesmiddel;
- e) identificatie van de behandelde dieren.

#### Artikel 70

In afwijking van de artikelen 9 en 67 zien de lidstaten erop toe dat dierenartsen die diensten verlenen in een andere lidstaat, geprefabriceerde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, andere dan immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, wanneer die geneesmiddelen niet worden toegelaten in de lidstaat waar de diensten worden verleend, hierna „de ontvangende lidstaat” genoemd, in kleine, de dagelijkse behoeften niet overschrijdende hoeveelheden bij zich mogen hebben en aan de dieren mogen toedienen, mits aan de volgende voorwaarden wordt voldaan:

- a) de in de artikelen 5, 7 en 8 bedoelde vergunning voor het in de handel brengen moet zijn afgegeven door de bevoegde autoriteiten van de lidstaat waar de dierenarts is gevestigd;
- b) de dierenarts moet de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in de oorspronkelijke verpakking van de fabrikant vervoeren;
- c) in het geval van toediening van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik aan voor de productie van levensmiddelen bestemde dieren moeten deze geneesmiddelen kwalitatief en kwantitatief dezelfde werkzame stoffen bevatten als die welke overeenkomstig de artikelen 5, 7 en 8 in de ontvangende lidstaat zijn toegestaan;
- d) de dierenarts die diensten verricht in een ontvangende lidstaat, stelt zich op de hoogte van de in deze lidstaat gevolgde goede veterinaire praktijken en neemt de wachttijd in acht die vermeld staat op het etiket van het betrokken geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, tenzij hij

redelijkerwijs geacht kan worden te weten dat overeenkomstig deze goede veterinaire praktijken een langere wachttijd moet worden voorgeschreven;

- e) de dierenarts mag geen geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik leveren aan de eigenaren of de verantwoordelijken van in de ontvangende lidstaat behandelde dieren, tenzij de wetgeving van de ontvangende lidstaat dat toestaat; in dat geval levert hij een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik alleen voor de dieren die aan zijn zorgen zijn toevertrouwd en uitsluitend in de minimale hoeveelheden van het geneesmiddel die noodzakelijk zijn voor de voltooiing van de behandeling van de betrokken dieren;
- f) de dierenarts moet gedetailleerde registers bijhouden over de behandelde dieren, de diagnose, de toegediende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, de toegediende doses, de duur van de behandeling en de in acht genomen wachttijd. Hij moet die registers tenminste drie jaar voor inspectie ter beschikking houden van de bevoegde autoriteiten van de ontvangende lidstaat;
- g) het gamma en de hoeveelheid van de door de dierenarts vervoerde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik mogen het voor de dagelijkse behoeften van een goede diergeneeskundige praktijk algemeen vereiste niveau niet overschrijden.

#### Artikel 71

1. Bij ontbreken van een specifieke communautaire wetgeving inzake het gebruik van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik voor het beheersen en bestrijden of voor het uitroeien van een dierziekte mag een lidstaat overeenkomstig zijn nationale wetgeving de fabricage, de invoer, het houden, de verkoop, de levering en/of het gebruik van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik voor zijn gehele grondgebied of voor een deel daarvan verbieden indien wordt vastgesteld dat:

- a) de toediening van het geneesmiddel aan dieren de uitvoering van een nationaal programma voor de diagnose, de beheersing, de bestrijding of de uitroeiing van een dierziekte doorkruist, of moeilijkheden zou opleveren voor het certificeren van de afwezigheid van besmetting van levende dieren of van levensmiddelen of andere producten die van de behandelde dieren verkregen zijn;
- b) de ziekte waartegen het geneesmiddel geacht wordt immuniteit te verlenen, in het betrokken gebied nauwelijks voorkomt.

2. De bevoegde autoriteiten van de lidstaten brengen de Commissie op de hoogte van alle gevallen waarin lid 1 wordt toegepast.

#### TITEL VII

#### GENEESMIDDELENBEWAKING

#### Artikel 72

1. De lidstaten treffen alle passende maatregelen om te bevorderen dat vermoedelijke bijwerkingen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik bij de bevoegde autoriteit worden gemeld.

2. De lidstaten kunnen dierenartsen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg specifieke verplichtingen opleggen ten aanzien van de melding van vermoedelijke ernstige of onverwachte bijwerkingen bij de mens, met name wanneer deze melding een voorwaarde van de vergunning voor het in de handel brengen is.

#### Artikel 73

Teneinde te waarborgen dat inzake binnen de Gemeenschap toegelaten geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik de geëigende administratieve besluiten worden genomen, rekening houdend met de verkregen informatie over vermoedelijke bijwerkingen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik bij normaal gebruik, voeren de lidstaten een systeem voor diergeneeskundige geneesmiddelenbewaking in. Dit systeem wordt gebruikt voor de verzameling van informatie die nuttig is voor het toezicht op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, met name over bijwerkingen bij dieren en bij mensen bij het gebruik van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en voor de wetenschappelijke beoordeling van deze informatie.

Deze informatie wordt gecombineerd met de beschikbare gegevens over de verkoop en het voorschrijven van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

Dit systeem houdt ook rekening met alle beschikbare informatie over een lagere werkzaamheid dan te verwachten is, over afwijkend gebruik en over onderzoek naar de juistheid van de wachttijd en potentiële milieuproblemen ten gevolge van het gebruik van het geneesmiddel, geïnterpreteerd overeenkomstig de in artikel 77, lid 1, bedoelde richtsnoeren, die gevolgen voor de beoordeling van de baten en de risico's kan hebben.

#### Artikel 74

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen wordt voortdurend en zonder onderbreking bijgestaan door een terzake gekwalificeerde, voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon.

Deze laatste is belast met:

- a) de totstandbrenging en het beheer van een systeem dat waarborgt dat gegevens over alle vermoedelijke bijwerkingen die aan het personeel van de onderneming, waaronder het verkooppersoneel en de artsenbezoekers, worden gemeld, zodanig worden verzameld en geordend dat zij op ten minste één plaats in de Gemeenschap toegankelijk zijn;
- b) de voorbereiding van de in de artikel 75 genoemde verslagen voor de bevoegde autoriteiten in de vorm die door deze autoriteiten wordt voorgeschreven, overeenkomstig de in artikel 77, lid 1, bedoelde richtsnoeren;
- c) de taak ervoor te zorgen dat aan elk verzoek van de bevoegde autoriteiten om verstrekking van de nodige aanvullende gegevens voor de beoordeling van de aan een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik verbonden

voordelen en risico's, snel en volledig wordt voldaan, met inbegrip van gegevens over het afzetvolume van of het aantal recepten voor het betrokken geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik;

- d) de verstrekking aan de bevoegde instanties van alle andere informatie die relevant is voor de beoordeling van de baten en risico's van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, met inbegrip van relevante informatie over veiligheidsonderzoek na toelating.

#### Artikel 75

1. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is verplicht alle vermoedelijke bijwerkingen die zich in de Gemeenschap of in een derde land voordoen, gedetailleerd te registreren.

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is verplicht alle vermoedelijke ernstige bijwerkingen en bijwerkingen bij de mens in verband met het gebruik van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvan redelijkerwijs kan worden verwacht dat hij daarvan op de hoogte is of waarvan hij in kennis wordt gesteld, te registreren en deze onmiddellijk en uiterlijk binnen 15 kalenderdagen na ontvangst van de informatie te melden aan de bevoegde instantie van de lidstaat op welks grondgebied het voorval zich heeft voorgedaan.

3. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zorgt ervoor dat alle vermoedelijke ernstige en onverwachte bijwerkingen en bijwerkingen bij de mens die zich op het grondgebied van een derde land voordoen, onmiddellijk en uiterlijk binnen 15 kalenderdagen na ontvangst van de informatie overeenkomstig de in artikel 77, lid 1, bedoelde richtsnoeren worden gemeld, zodat deze informatie beschikbaar is voor het Bureau en de bevoegde instanties van de lidstaat of de lidstaten waar het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is toegelaten.

4. Wanneer het gaat om geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die worden geacht binnen het toepassingsgebied van Richtlijn 87/22/EEG te vallen of waarvoor de wederzijdse erkenningsprocedure van de artikelen 21, 22 en 32, lid 4, van deze richtlijn is gevolgd of om geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvoor de procedures van de artikelen 36, 37 en 38 van deze richtlijn zijn gevolgd, zorgt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen er bovendien voor dat alle vermoedelijke ernstige bijwerkingen en bijwerkingen bij de mens die zich in de Gemeenschap voordoen, worden gemeld in de vorm en met de frequentie die worden overeengekomen met de referentie-lidstaat of een bevoegde instantie die als referentie-lidstaat is aangewezen, en wel zodanig dat de informatie toegankelijk is voor de referentie-lidstaat.

5. Tenzij als voorwaarde voor de verlening van de vergunning andere eisen zijn vastgesteld, worden meldingen van alle bijwerkingen in de vorm van een periodiek veiligheidsverslag bij de bevoegde instanties ingediend, hetzij onmiddellijk op verzoek, hetzij periodiek volgens het volgende schema: de eerste twee jaar na de toelating om de zes maanden, de volgende twee jaar om de twaalf maanden en bij de eerste verlenging. Daarna wordt het periodiek veiligheidsverslag tegelijk met de

aanvraag voor verlenging van de vergunning om de vijf jaar ingediend. In de periodieke veiligheidsverslagen wordt een wetenschappelijke beoordeling van de baten en risico's van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik opgenomen.

6. Na de verlening van een vergunning voor het in de handel brengen kan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, indien van toepassing, volgens de procedure van Verordening (EG) nr. 541/95 van de Commissie <sup>(1)</sup> verzoeken de in dit artikel bedoelde periodes te wijzigen.

#### Artikel 76

1. Het Bureau zet in samenwerking met de lidstaten en de Commissie een netwerk voor gegevensverwerking op om de uitwisseling van informatie over geneesmiddelenbewaking ten aanzien van in de Gemeenschap in de handel gebrachte geneesmiddelen te vergemakkelijken.

2. Via het in lid 1 bedoelde netwerk zorgen de lidstaten ervoor dat meldingen van vermoedelijke ernstige bijwerkingen en bijwerkingen bij de mens die zich op hun grondgebied hebben voorgedaan, overeenkomstig de in artikel 77, lid 1, bedoelde richtsnoeren onmiddellijk en uiterlijk binnen 15 kalenderdagen na de kennisgeving ter beschikking van het Bureau en de andere lidstaten worden gesteld.

3. De lidstaten zorgen ervoor dat meldingen van vermoedelijke ernstige bijwerkingen en bijwerkingen bij de mens die zich op hun grondgebied hebben voorgedaan, onmiddellijk en uiterlijk binnen 15 kalenderdagen na de kennisgeving ter beschikking van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen worden gesteld.

#### Artikel 77

1. Om de uitwisseling van gegevens over geneesmiddelenbewaking in de Gemeenschap te vergemakkelijken stelt de Commissie, in overleg met het Bureau, de lidstaten en de betrokken partijen, richtsnoeren op voor de verzameling, de verifiëring en de presentatie van de verslagen over bijwerkingen en voor technische voorschriften voor de elektronische uitwisseling van informatie over diergeneeskundige geneesmiddelenbewaking overeenkomstig de internationaal overeengekomen terminologie.

Deze richtsnoeren worden gepubliceerd in deel 9 van de Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap en bij de opstelling wordt rekening gehouden met internationale harmonisatiewerkzaamheden op het gebied van de geneesmiddelenbewaking.

2. Voor de interpretatie van de in artikel 1, punten 10 tot en met 16, gegeven definities en de in deze titel vermelde principes, worden de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de bevoegde instanties verwezen naar de in lid 1 bedoelde richtsnoeren.

<sup>(1)</sup> PB L 55 van 11.3.1995, blz. 7. Verordening gewijzigd bij Verordening (EG) nr. 1146/98 (PB L 159 van 3.6.1998, blz. 31).

#### Artikel 78

1. Indien een lidstaat op grond van de beoordeling van gegevens over diergeneeskundige geneesmiddelenbewaking van mening is dat een vergunning voor het in de handel brengen dient te worden geschorst, ingetrokken of gewijzigd teneinde de indicaties of de beschikbaarheid te beperken, de dosering te wijzigen, een contra-indicatie toe te voegen of een nieuwe voorzorgsmaatregel toe te voegen, stelt hij het Bureau, de andere lidstaten en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen hiervan onmiddellijk in kennis.

2. In noodgevallen kan de betrokken lidstaat de vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik schorsen, mits het Bureau, de Commissie en de andere lidstaten daarvan uiterlijk op de volgende werkdag in kennis worden gesteld.

#### Artikel 79

De wijzigingen die ter aanpassing van de bepalingen van de artikelen 72 tot en met 78 aan de wetenschappelijke en technische vooruitgang noodzakelijk kunnen zijn, worden vastgesteld overeenkomstig de in artikel 89, lid 2, bedoelde procedure.

#### TITEL VIII

#### TOEZICHT EN SANCTIES

#### Artikel 80

1. De bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat ziet er door middel van herhaalde inspectie op toe dat de wettelijke voorschriften betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden nageleefd.

Deze inspecties worden verricht door personeel van de bevoegde autoriteiten, dat gemachtigd moet zijn om:

- a) inspecties te verrichten in de inrichtingen voor de vervaardiging en de handel en in de laboratoria die er door de houder van de vergunning voor de vervaardiging met de uitvoering van controles krachtens artikel 24 zijn belast;
- b) monsters te nemen;
- c) kennis te nemen van alle documenten die betrekking hebben op hetgeen wordt geïnspecteerd, onder voorbehoud van de op 9 oktober 1981 in de lidstaten van kracht zijnde bepalingen die deze bevoegdheid met betrekking tot de beschrijving van de fabricagewijze beperken.

2. De lidstaten treffen alle dienstige maatregelen opdat de fabricageprocessen die voor de vervaardiging van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden toegepast, volledig worden gevalideerd en toelaten te waarborgen dat de partijen ononderbroken conform zijn.

3. Het personeel van de bevoegde autoriteit brengt na iedere inspectie bedoeld in lid 1, verslag uit over de naleving door de fabrikant van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik bedoeld in artikel 51. De inhoud van deze verslagen wordt medegedeeld aan de aan inspectie onderworpen fabrikant.



*Artikel 81*

1. De lidstaten treffen de nodige maatregelen opdat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en, in voorkomend geval, de houder van de vergunning voor de vervaardiging het bewijs leveren dat de controles op het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en/of op de bestanddelen en op de tussenproducten tijdens de vervaardiging, zijn verricht volgens de methoden die voor de vergunning voor het in de handel brengen zijn vastgesteld.

2. Voor de toepassing van lid 1 kunnen de lidstaten van de houders van de vergunning voor het in de handel brengen van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik verlangen dat zij kopieën van alle controleverslagen, ondertekend door de bevoegde persoon overeenkomstig artikel 55, aan de bevoegde autoriteiten voorleggen.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moet ervoor zorgen dat er van elke partij geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik ten minste tot de uiterste gebruiksdatum ervan voldoende monsters in voorraad worden gehouden en moet deze op verzoek snel aan de bevoegde autoriteiten verschaffen.

*Artikel 82*

1. Wanneer een lidstaat zulks noodzakelijk acht, kan hij van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van een immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik verlangen dat hij van de partijen van het product in onverpakte vorm en/of van dat geneesmiddel, vóór het in het verkeer brengen ervan, ter controle monsters verschaft aan een laboratorium van de Staat of aan een door de lidstaat erkend laboratorium.

In het geval van een in een andere lidstaat vervaardigde partij die door de bevoegde autoriteit van een andere lidstaat is onderzocht en waarvan is verklaard dat zij met de nationale specificaties overeenstemt, mag die controle eerst geschieden nadat de controleverslagen voor de desbetreffende partij zijn onderzocht en de Commissie van een en ander in kennis is gesteld en voorzover het verschil tussen de veterinaire voorschriften in de twee lidstaten de controle rechtvaardigt.

2. Tenzij aan de Commissie wordt meegedeeld dat meer tijd nodig is om de analyses te voltooien, zien de lidstaten erop toe dat dit onderzoek binnen zestig dagen na ontvangst van de monsters wordt uitgevoerd. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen wordt binnen dezelfde termijn in kennis gesteld van het resultaat van dit onderzoek.

3. De lidstaten stellen de Commissie er vóór 1 januari 1992 van in kennis welke immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik voorafgaand aan het in de handel brengen aan een officiële verplichte controle zijn onderworpen.

*Artikel 83*

1. De vergunning voor het in de handel brengen wordt door de bevoegde autoriteiten van de lidstaten geschorst of ingetrokken, wanneer blijkt dat:

- a) het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, wanneer het wordt gebruikt zoals bij de aanvraag van de vergunning of op een later tijdstip is aangegeven, schadelijk is;
- b) de therapeutische werking van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik bij de behandelde diersoort ontbreekt;
- c) het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik niet de opgegeven kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit;
- d) de aangegeven wachttijd niet voldoende is om te garanderen dat van het behandelde dier afkomstige levensmiddelen geen residuen bevatten die gevaren voor de gezondheid van de consument kunnen opleveren;
- e) het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt aangeboden voor een gebruik dat op grond van andere communautaire voorschriften verboden is.

In afwachting van communautaire voorschriften kunnen de bevoegde autoriteiten evenwel de vergunning voor een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik weigeren indien deze maatregel noodzakelijk is ter bescherming van de volksgezondheid, de consument of de gezondheid van dieren;

- f) de krachtens artikel 12, artikel 13, lid 1, en artikel 27 in het dossier voorkomende inlichtingen onjuist zijn;
- g) de in artikel 81, lid 1, bedoelde controles niet zijn verricht;
- h) de in artikel 26, lid 2, bedoelde verplichting niet is nagekomen.

2. De vergunning kan worden geschorst of ingetrokken wanneer bewezen is dat:

- a) de krachtens artikel 12 en artikel 13, lid 1, in het dossier voorkomende inlichtingen niet zijn gewijzigd overeenkomstig artikel 27, leden 1 en 5;
- b) niet ieder nieuw element als bedoeld in artikel 27, lid 3, ter kennis van de bevoegde autoriteiten is gebracht.

*Artikel 84*

1. Onverminderd artikel 83 treffen de lidstaten de nodige maatregelen om te bewerkstelligen dat de aflevering van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt verboden en het geneesmiddel uit de handel wordt genomen wanneer:

- a) blijkt dat het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik schadelijk is wanneer het wordt gebruikt zoals bij de aanvraag van de vergunning of overeenkomstig artikel 27, lid 5, op een later tijdstip is aangegeven;
- b) de therapeutische werking van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik op de behandelde diersoort ontbreekt;
- c) het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik niet de opgegeven kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit;

- d) de aangegeven wachttijd niet voldoende is om te garanderen dat van het behandelde dier afkomstige levensmiddelen geen residuen bevatten die gevaren voor de gezondheid van de consument kunnen opleveren;
- e) de in artikel 81, lid 1, bedoelde controles niet zijn verricht of wanneer aan een andere eis of verplichting met betrekking tot het verlenen van de vergunning voor de vervaardiging niet is voldaan.
2. De bevoegde autoriteit kan het verbod op aflevering en het uit de handel nemen beperken tot de fabricagepartijen die betwist worden.

#### Artikel 85

1. De vergunning voor de vervaardiging wordt door de bevoegde autoriteit van een lidstaat voor een bepaalde categorie preparaten of voor alle preparaten geschorst of ingetrokken wanneer aan één van de eisen van artikel 45 niet meer wordt voldaan.
2. Behoudens de in artikel 84 genoemde maatregelen, kan de bevoegde autoriteit van een lidstaat, hetzij de vervaardiging of de invoer uit derde landen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik tijdelijk doen beëindigen, hetzij de vergunning voor de vervaardiging voor een bepaalde categorie van preparaten of voor alle preparaten schorsen of intrekken indien de bepalingen voor de vervaardiging of voor de invoer uit derde landen niet worden nageleefd.

#### Artikel 86

De bepalingen van deze titel zijn van toepassing op homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

#### Artikel 87

De lidstaten treffen passende maatregelen om dierenartsen en andere betrokken beroepscategorieën ertoe aan te sporen elke bijwerking van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik aan de bevoegde autoriteiten te melden.

### TITEL IX

#### PERMANENT COMITÉ

#### Artikel 88

De voor de aanpassing van bijlage I aan de technische vooruitgang benodigde wijzigingen worden vastgesteld volgens de in artikel 89, lid 2, bedoelde procedure.

#### Artikel 89

1. De Commissie wordt voor de aanpassing aan de technische vooruitgang van de richtlijnen voor de opheffing van de technische handelsbelemmeringen in de sector geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik bijgestaan door een Permanent Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, hierna het „Permanente Comité” genoemd.

2. In de gevallen waarin naar dit lid wordt verwezen, zijn de artikelen 5 en 7 van Besluit 1999/468/EG van toepassing, met inachtneming van het bepaalde in artikel 8 van dat besluit.

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

3. Het Permanente Comité stelt zijn reglement van orde vast.

### TITEL X

#### ALGEMENE BEPALINGEN

#### Artikel 90

De lidstaten treffen alle dienstige maatregelen om te bewerkstelligen dat de betrokken bevoegde autoriteiten elkaar de nodige inlichtingen verstrekken, meer bepaald om te waarborgen dat aan de eisen voor de verlening van de vergunning voor de vervaardiging of voor die van de vergunning voor het in de handel brengen wordt voldaan.

De lidstaten leggen, op een met redenen omkleed verzoek, onmiddellijk de in artikel 80, lid 3, bedoelde verslagen voor aan de bevoegde autoriteiten van een andere lidstaat. Indien de lidstaat die de verslagen ontvangt, na kennisneming ervan, van oordeel is dat hij de conclusies van de bevoegde autoriteiten van de lidstaat waar het verslag werd opgemaakt, niet kan aanvaarden, stelt hij de desbetreffende bevoegde autoriteiten onder opgave van de redenen op de hoogte en kan hij om nadere informatie verzoeken. De betrokken lidstaten bejiveren zich tot overeenstemming te geraken. Indien nodig, wordt bij ernstige meningsverschillen de Commissie door een van de betrokken lidstaten op de hoogte gebracht.

#### Artikel 91

1. Iedere lidstaat treft de nodige maatregelen om de besluiten tot vergunning voor het in de handel brengen onverwijld het Bureau ter kennis te brengen, evenals alle besluiten tot weigering of tot intrekking van een vergunning voor het in de handel brengen, tot vernietiging van het besluit tot weigering of intrekking van een vergunning voor het in de handel brengen, tot het verbieden van de aflevering en tot het uit de handel nemen, alsmede de redenen voor die besluiten.

2. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen, is verplicht de betrokken lidstaten onverwijld in kennis te stellen van elke stap die door hem is ondernomen om het in de handel brengen van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik op te schorten of een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik uit de handel te nemen onder opgave van de redenen van deze stap indien deze betrekking heeft op de werkzaamheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik of op de bescherming van de volksgezondheid. De lidstaten zien erop toe dat deze informatie ter kennis van het Bureau wordt gebracht.

3. De lidstaten vergewissen zich ervan dat passende informatie over stappen die overeenkomstig de leden 1 en 2 worden ondernomen en die een weerslag kunnen hebben op de bescherming van de gezondheid in derde landen, onverwijld

ter kennis worden gebracht van de bevoegde internationale organisaties met een aan het Bureau gerichte kopie.

#### Artikel 92

Teneinde de kwaliteit en onschadelijkheid van in de Gemeenschap vervaardigde en in de handel gebrachte homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te waarborgen, verstrekken de lidstaten elkaar de nodige inlichtingen, in het bijzonder die welke in de artikelen 90 en 91 zijn vermeld.

#### Artikel 93

1. Op verzoek van de fabrikant van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, van de exporteur daarvan of van de autoriteiten van een derde land van invoer certificeren de lidstaten dat deze fabrikant in het bezit is van de vergunning voor de vervaardiging. Voor het afgeven van dergelijke certificaten is vereist dat de lidstaten:

- a) rekening houden met de geldende administratieve voorschriften van de Wereldgezondheidsorganisatie;
- b) wat de voor uitvoer bestemde en op hun grondgebied reeds toegestane geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik betreft, een overeenkomstig artikel 25 goedgekeurde samenvatting van de kenmerken van het product of, bij gebreke daarvan, een gelijkwaardig document verstrekken.

2. Indien de fabrikant in het bezit is van een vergunning voor het in de handel brengen, legt hij voor het opstellen van het in lid 1 bedoelde certificaat aan de bevoegde autoriteiten een verklaring voor waarin wordt uiteengezet waarom een dergelijke vergunning niet ontbreekt.

#### Artikel 94

Elk besluit van de bevoegde instanties van de lidstaten, zoals voorzien in de onderhavige richtlijn, kan slechts worden genomen op grond van de in de onderhavige richtlijn genoemde redenen en moet nauwkeurig met redenen worden omkleed.

Het besluit wordt de belanghebbende ter kennis gebracht onder opgave van de volgens het geldende recht openstaande middelen van beroep en van de termijn waarbinnen het beroep kan worden ingesteld.

Elke lidstaat maakt de vergunningen voor het in de handel brengen, alsmede de besluiten tot intrekking van de vergunning in zijn officiële blad bekend.

#### Artikel 95

De lidstaten staan niet meer toe dat voor menselijke consumptie bestemde levensmiddelen afkomstig zijn van dieren waarop geneesmiddelen zijn beproefd, tenzij door de Gemeenschap overeenkomstig Verordening (EEG) nr. 2377/90 maximumwaarden aan residuen en een passende wachttijd zijn vastgesteld om te waarborgen dat deze maximumwaarden aan residuen in levensmiddelen worden nageleefd.

#### TITEL XI

#### SLOTBEPALINGEN

#### Artikel 96

De Richtlijnen 81/851/EEG, 81/852/EEG, 90/677/EEG en 92/74/EEG, zoals gewijzigd bij de in bijlage II, deel A, genoemde richtlijnen, worden ingetrokken, onverminderd de verplichtingen van de lidstaten wat de in bijlage II, deel B, opgenomen termijnen voor de omzetting van de richtlijnen in nationaal recht betreft.

Verwijzingen naar de ingetrokken richtlijnen gelden als verwijzingen naar de onderhavige richtlijn en worden gelezen volgens de in bijlage III opgenomen concordantietabel.

#### Artikel 97

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

#### Artikel 98

Deze richtlijn is gericht tot de lidstaten.

Gedaan te Brussel, 6 november 2001.

Voor het Europees Parlement

De Voorzitter

N. FONTAINE

Voor de Raad

De Voorzitter

D. REYNDERS

## BIJLAGE I

**ANALYTISCHE, PRE-KLINISCHE EN KLINISCHE NORMEN EN PROTOCOLLEN BETREFFENDE PROEVEN OP GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK**

## INLEIDING

De gegevens en bescheiden waarvan een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen krachtens artikel 12 en artikel 13, lid 1, vergezeld moet gaan, dienen te worden ingediend overeenkomstig de eisen die in deze bijlage zijn beschreven en rekening houdend met de aanwijzingen in de *Mededeling aan de aanvragers van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in de lidstaten 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 het dossier voor een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen, 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 betrokken geneesmiddel, ongeacht of zij voor het geneesmiddel gunstig dan wel ongunstig is, moet bij de aanvraag worden gevoegd. Met name moeten alle relevante bijzonderheden worden verstrekt over elke onvoltooide of gestaakte controle of proef met betrekking tot het geneesmiddel. Voorts moet ook, wanneer de vergunning voor het in de handel brengen is verleend, alle informatie over voordelen/risicobeoordeling, die niet bij de oorspronkelijke aanvraag was gevoegd, onverwijld aan de bevoegde autoriteit worden medegedeeld.

De lidstaten 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 lidstaten betreffende de bescherming van dieren die voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt <sup>(1)</sup>.

De bepalingen van titel I van deze bijlage zijn van toepassing op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik met uitzondering van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

De bepalingen van titel II van deze bijlage zijn van toepassing op immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

## TITEL I

***Voorschriften voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik met uitzondering van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik***

## DEEL 1

**Samenvatting van het dossier**

## A. GEGEVENS VAN ADMINISTRATIEVE AARD

Van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik waarvoor de aanvraag wordt ingediend, dienen de naam/namen van de werkzame stof(fen) te worden vermeld, alsmede de dosering en de farmaceutische vorm ervan, de wijze en de vorm van toediening en een beschrijving van de uiteindelijke aanbiedingsvorm van het geneesmiddel met het oog op de verkoop ervan.

Verder dienen naam en adres van de aanvrager te worden vermeld, alsmede naam en adres van de fabrikant(en) en van de locaties die betrokken zijn bij de verschillende fasen van de vervaardiging (met inbegrip van de fabrikant van het eindproduct en de fabrikant(en) van de werkzame stof(fen)) alsmede, in voorkomend geval, naam en adres van de importeur.

De aanvrager dient het aantal en de titels van de delen van de ter ondersteuning van de aanvraag ingediende documentatie te vermelden en de in voorkomend geval verstrekte monsters op te geven.

Bij de inlichtingen van administratieve aard dient door de aanvrager een document te worden gevoegd, waaruit blijkt dat de fabrikant vergunning heeft verkregen voor het vervaardigen van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, zoals gedefinieerd in artikel 44, alsmede een lijst van landen waar een vergunning is verleend, kopieën van alle samenvattingen van de kenmerken van het product overeenkomstig artikel 14, zoals deze door de lidstaten zijn goedgekeurd, alsmede een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend.

## B. SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

De aanvrager dient overeenkomstig artikel 14 een samenvatting van de kenmerken van het product over te leggen.

<sup>(1)</sup> PB L 358 van 18.12.1986, blz. 1.

Daarnaast verstrekt de aanvrager een of meer monsters of maquettes van het handelsspecimen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, eventueel vergezeld van de bijsluiters.

### C. RAPPORTEN VAN DESKUNDIGEN

Overeenkomstig artikel 15, leden 2 en 3, moeten rapporten van deskundigen worden verstrekt over de analytische documentatie, de farmacologisch-toxicologische documentatie, de documentatie betreffende residuen en de documentatie betreffende klinische proeven.

Elk deskundigenrapport 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 garanties bestaan met betrekking tot de kwaliteit, de veiligheid en werkzaamheid van het desbetreffende geneesmiddel. Een loutere samenvatting van de feiten is ontoereikend.

Alle belangrijke gegevens dienen in een bijlage van het deskundigenrapport 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 deskundigenrapport 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 diploma's, de opleiding en de beroepsactiviteiten van de deskundige. Banden die er beroepshalve tussen de deskundige en de aanvrager mochten bestaan, dienen te worden gemeld.

## DEEL 2

### **Analytisch (fysisch-chemisch, biologisch of microbiologisch) onderzoek van 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; de resultaten van het validatieonderzoek moeten worden verstrekt.

Alle onderzoekprocedures moeten voldoende uitvoerig worden beschreven zodat zij bij op verzoek van de bevoegde autoriteit 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 lidstaat, 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 12, lid 3, onder c), 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:

- de werkzame stof(fen),
- 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 geneesmiddel zullen worden verstrekt.

#### 2. Onder „algemeen gebruikelijke termen” ter aanduiding van de bestanddelen van geneesmiddelen worden, onverminderd de overige bepalingen in artikel 12, lid 3, onder c), verstaan:

- voor geneesmiddelen welke voorkomen in de Europese Farmacopee of, indien zulks niet het geval is, in de nationale farmacopee van een der lidstaten: de hoofdbenaming in de titel van de desbetreffende monografie, waarbij wordt verwezen naar de betrokken farmacopee,

- voor de overige geneesmiddelen: 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; geneesmiddelen 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 lidstaten inzake stoffen die kunnen worden toegevoegd aan geneesmiddelen om deze te kleuren <sup>(1)</sup>.

### 3. **Kwantitatieve samenstelling**

- 3.1. Ter aanduiding van de „kwantitatieve samenstelling” van alle werkzame stoffen van geneesmiddelen dient, al naar gelang van de farmaceutische vorm, voor elke werkzame stof 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 elke werkzame stof 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 elke werkzame stof 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 elke werkzame stof per maateenheid.
- 3.2. Werkzame stoffen 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 moleculegedeelte of van de werkzame moleculegedeelten.
- 3.3. Voor geneesmiddelen die een werkzame stof bevatten, waarvoor voor het eerst in één van de lidstaten een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend, dient de kwantitatieve samenstelling voor een werkzame stof dat een zout of een hydraat is, systematisch te worden uitgedrukt in de massa van het werkzame deel of de werkzame delen van het molecule. Voor alle later in de lidstaten toegelaten geneesmiddelen moet de kwantitatieve samenstelling voor dezelfde werkzame stof 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 FABRICAGEWIJZE**

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

Hiertoe moet de beschrijving tenminste 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 continuproduktie, alle inlichtingen over de waarborgen betreffende de homogeniteit van het eindproduct,
- het daadwerkelijk gebruikte fabricagevoorschrift, met kwantitatieve opgaven van alle gebruikte stoffen, waarbij de hoeveelheden excipiënten evenwel bij benadering kunnen worden opgegeven, voorzover de farmaceutische vorm dit nodig maakt; stoffen die gedurende de fabricage verdwijnen, moeten worden vermeld; overdosering moet worden vermeld en gerechtvaardigd,

<sup>(1)</sup> PB L 11 van 14.1.1978, blz. 18. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij de Akte van Toetreding van 1985.

- de opgave van de fabricagestadia waarin monsternemingen plaatsvinden met het oog op procesbewaking, wanneer dit blijkt anders 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 geneesmiddel, de juistheid van het fabricageproces aantonen,
- voor steriele geneesmiddelen moeten details worden opgenomen ten aanzien van de gebruikte sterilisatieprocédés 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, onder 1.

Wanneer een werkzame stof,

- die niet wordt beschreven in de Europese Farmacopee noch in de farmacopee van een lidstaat, of
- die wel wordt beschreven in de Europese Farmacopee of in de farmacopee van een lidstaat, maar wordt bereid volgens een methode die ertoe kan leiden dat 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 de werkzame stof aan de bevoegde autoriteiten 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 autoriteiten te worden verstrekt.

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder i) en j), en artikel 13, lid 1, bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, omvatten met name de resultaten van het onderzoek, voor werkzame stoffen 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 geneesmiddelen kan iedere lidstaat, voor geneesmiddelen die op zijn grondgebied worden vervaardigd, de naleving van zijn nationale farmacopee voorschrijven.

Voor toepassing van het bepaalde in artikel 12, lid 3, onder i), is het voldoende dat de bestanddelen in overeenstemming zijn met de voorschriften van de Europese Farmacopee of van de farmacopee van één der lidstaten. 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 lidstaten 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 lidstaat onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van het geneesmiddel te waarborgen, kunnen de bevoegde autoriteiten van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een meer passende specificatie eisen.

Zij stellen de voor de betrokken farmacopee verantwoordelijke autoriteiten hiervan op de hoogte. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verschafft de voor deze farmacopee verantwoordelijke autoriteiten 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 lidstaat 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 onderzoeksprocedures in de monografie en, indien van toepassing, van 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, onder 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 synthesesweg te bevatten. Bij stoffen die slechts door hun fabricagewijze kunnen worden gedefinieerd, moet deze voldoende nauwkeurig worden beschreven om een in samenstelling en werking constante stof te kunnen karakteriseren;
- c) de identificatieproeven kunnen worden beschreven als volledige technieken, zoals deze werden gebezigd voor de vervaardiging van de stof, 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 stoffen 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 bestanddelen nodig maakt, en het geval van stoffen die één 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 stoffen moeten als onderdeel van de algemene beschrijving van de werkzame stoffen worden vermeld, indien deze de biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel beïnvloeden:

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

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 eindproduct te garanderen.

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

<sup>(1)</sup> De bevoegde autoriteiten kunnen ook de pK- en pH-waarden vragen indien zij deze gegevens onontbeerlijk achten.



- 2.2. Zaaimaterialen, celbanken en serumpools, alsmede ander materiaal 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 ervan gewaarborgd is en moet dit worden aangetoond.

D. SPECIFIEKE MAATREGELEN TER VOORKOMING VAN DE OVERDRACHT VAN SPONGIFORME ENCEFALOPATHIEËN

De aanvrager moet aantonen dat het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt vervaardigd met inachtneming van de richtsnoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken en de aanpassingen daarvan, die door de Europese Commissie worden gepubliceerd in deel 7 van de door haar gepubliceerde „Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap”.

E. CONTROLES OP DE TUSSENPRODUCTEN TIJDENS DE VERVAARDIGING

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder i) en j), en artikel 13, lid 1, bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles die men op de tussenproducten tijdens de vervaardiging kan verrichten teneinde 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 eindproduct een analysemethode indient welke niet de kwantitatieve analyse van alle werkzame stoffen (of van alle bestanddelen van het excipiënt waarvoor dezelfde eisen gelden als voor de werkzame stoffen) omvat.

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

F. CONTROLE OP HET EINDPRODUCT

1. Voor de controle van het eindproduct omvat een batch van een eindproduct alle eenheden in een bepaalde farmaceutische vorm, die zijn vervaardigd van dezelfde oorspronkelijke hoeveelheid materiaal en zijn onderworpen aan dezelfde reeks fabricage- en/of sterilisatiebewerkingen, of, in het geval van een continuproductieproces, alle eenheden die in een 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 eindproduct 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 12, lid 3, onder i) en j), en artikel 13, lid 1, bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles op het eindproduct 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 lidstaat 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 lidstaat, dient te worden aangetoond dat het eindproduct, 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 eindproduct*

Bepaalde controles van algemene eigenschappen moeten verplicht voorkomen onder de proeven op het eindproduct. 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 lidstaten; 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 de werkzame stof(fen); dit onderzoek wordt ook uitgevoerd in geval van toediening langs een andere weg, indien de bevoegde autoriteiten van de betrokken lidstaat dit nodig achten.

#### 1.2. *Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de werkzame stof(fen)*

De kwalitatieve en kwantitatieve analyses van de werkzame stof(fen) 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 stoffen in het eindproduct 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 stoffen in het eindproduct, 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 stoffen, doordat er veel zijn of hun gehalte gering is, een gecompliceerd onderzoek vereist, dat bezwaarlijk voor elke productiebatch (partij) uitvoerbaar is, wordt toegestaan dat één of meer werkzame stoffen niet in het eindproduct 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 geneesmiddel kan worden verkregen. Bij een dergelijke bepaling moeten zo mogelijk referentiematerialen worden gebruikt en statistische analyses worden uitgevoerd, zodat berekening van de betrouwbaarheids grenzen mogelijk is. Indien deze bepalingen niet bij het eindproduct kunnen worden gedaan, kunnen zij bij een tussenstap, zo laat mogelijk in het fabricageproces, worden uitgevoerd.

Wanneer uit de in rubriek B vermelde gegevens blijkt dat bij de vervaardiging van het geneesmiddel een aanzienlijke overmaat van een werkzame stof wordt gebruikt, moet in de beschrijving van de methoden voor de controle op het eindproduct 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*

Voorzover zulks noodzakelijk is, dienen de bestanddelen van de excipiëns tenminste 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 werkzame stof 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 geneesmiddel.

### G. HOUDBAARHEIDSPROEVEN

De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 12, lid 3, onder f) en i), 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 gebruiksvorschriften uit deze voormengsels worden bereid.

Wanneer een eindproduct moet worden gereconstitueerd alvorens te worden toegediend, dienen bijzonderheden over de voorgestelde houdbaarheidstermijn, alsmede relevante gegevens betreffende de stabiliteit van het gereconstitueerde geneesmiddel 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 eindproduct afbraakproducten 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 eindproduct aan het eind van de houdbaarheidstermijn onder deze aanbevolen opslagomstandigheden zijn bepaald.

Het maximaal aanvaardbare gehalte aan afbraakproducten aan het eind van de houdbaarheidstermijn dient te worden vermeld.

Een beschrijving van de interactie tussen het geneesmiddel 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 aërosolen voor inwendig gebruik.

### DEEL 3

#### Controle op veiligheid en residuen

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder j), en artikel 13, lid 1, bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, worden overgelegd overeenkomstig de hieronder opgenomen voorschriften.

De lidstaten 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 van 18 december 1986 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de toepassing van de beginselen van goede laboratoriumpraktijken en het toezicht op de toepassing ervan voor tests op chemische stoffen <sup>(1)</sup> en Richtlijn 88/320/EEG van de Raad van 9 juni 1988 inzake de inspectie en de verificatie van de goede laboratoriumpraktijken (GLP) <sup>(2)</sup>.

#### 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, bijvoorbeeld 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. Voorzover 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 clinici voor te lichten omtrent de mogelijke bruikbaarheid van het geneesmiddel 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 werkzame stof te worden behandeld.

<sup>(1)</sup> PB L 15 van 17.1.1987, blz. 29. Richtlijn gewijzigd bij Richtlijn 1999/11/EG van de Commissie (PB L 77 van 23.3.1999, blz. 8).

<sup>(2)</sup> PB L 145 van 11.6.1988, blz. 35. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 1999/12/EG van de Commissie (PB L 77 van 23.3.1999, blz. 22).

## 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 farmacologische 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 geneesmiddel 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 tenminste twee soorten zoogdieren, waarbij desgewenst één soort zoogdier kan worden vervangen door een diersoort waarvoor het geneesmiddel bestemd is. Er dienen normaliter tenminste 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 degene die het geneesmiddel toedient hieraan in sterke mate wordt blootgesteld, bijvoorbeeld door inhalering of huidcontact, dienen deze wegen te worden onderzocht.

Teneinde 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 de onderzochte (combinatie van) werkzame stof(fen) 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 niet bestemd zijn voor de productie van levensmiddelen, 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 bestemd zijn voor de productie van levensmiddelen, moet dit op tenminste 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 geneesmiddel in dier en mens. De stof moet oraal worden toegediend. De duur van de test moet tenminste 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, rubriek B, 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 bestemd zijn voor de productie van levensmiddelen, moet het onderzoek naar de gevolgen voor de voortplanting zich uitstrekken over twee generaties van tenminste één diersoort, gewoonlijk een knaagdier. De (het) onderzochte stof 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 tenminste 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 volgroeidheid; 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 dieren die bestemd zijn voor de productie van levensmiddelen 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 dieren die bestemd zijn voor de productie van levensmiddelen te worden gebruikt, is een onderzoek naar de effecten van embryonale en foetale toxiciteit, inclusief teratogene werking, vereist bij tenminste één soort, eventueel de soort waarvoor de stof bestemd is, indien het 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 ceileigenschappen van lymfeweefsels, beenmerg of perifere leukocyten, moet de onderzoeker bepalen of vervolgonderzoek naar de uitwerking van het geneesmiddel 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 nadelig 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 opgemaakt over elk waargenomen effect (met inbegrip van neveneffecten) op de mens, alsmede over de oorzaak daarvan, voorzover 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 geneesmiddel 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 12, lid 3, onder j), en artikel 13, lid 1.

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 geneesmiddel, de werkzame stoffen 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 geneesmiddel rechtstreeks in het milieu terechtkomt,
- de mogelijke uitscheiding van het geneesmiddel, de werkzame stoffen of relevante metabolieten in het milieu door behandelde dieren; de persistentie van deze stoffen,
- het opruimen van ongebruikte of afvalproducten.

5.4. In de tweede fase, die betrekking heeft op de mate van blootstelling van het milieu aan het geneesmiddel en de beschikbare gegevens over de fysisch/chemische, farmacologische en/of toxicologische eigenschappen van de 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 geneesmiddel 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 van 27 juni 1967 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de indeling, de verpakking en het kenmerken van gevaarlijke stoffen <sup>(1)</sup>, 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 stoffen 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 bescheiden*

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

- 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 moleculeformule,
  - het moleculegewicht,
  - de mate van zuiverheid,
  - de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van verontreinigingen,

<sup>(1)</sup> PB 196 van 16.8.1967, blz. 1. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 2000/33/EG van de Commissie (PB L 136 van 8.6.2000, blz. 90).

- 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 variatie van de gegevens;
- f) een objectieve beschouwing over de verkregen resultaten met de conclusies omtrent de veiligheid van het geneesmiddel, 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, bijvoorbeeld 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 geneesmiddel; 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 stoffen 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 de productie van levensmiddelen 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 vermindering 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 geneesmiddel bij de dieren waarvoor het bestemd is, te kunnen beoordelen.

Het eindproduct 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 producten voor lokale toediening verwaarloosbaar is, is verder residu-onderzoek 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 geneesmiddel 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 wordt 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 bescheiden*

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 geneesmiddel, met vermelding van:
  - de samenstelling,
  - de graad van zuiverheid,
  - de batch-analyse,
  - het verband met het eindproduct,
  - 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 stoffen in het geneesmiddel, met vermelding van het desbetreffende indicatorresidu 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 literaturopgave.

## DEEL 4

**Pre-klinische en klinische proeven**

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder j), en artikel 13, lid 1, bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, worden overgelegd overeenkomstig de in dit deel vervatte voorschriften.

## Hoofdstuk I

*Pre-klinische eisen*

Pre-klinisch onderzoek ter vaststelling van de farmacologische werking en de tolerantie van het product 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, bijvoorbeeld de dosis-effect-curves, tijd-effect-curves, enz., en zoveel mogelijk in vergelijking met een product waarvan de werkzaamheid goed bekend is. Indien voor een werkzame stof 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 de werkzame stof 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 de werkzame stof 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 beproeving gebaseerd moet zijn, dient te worden nagegaan of de van de combinatie verwachte effecten kunnen worden aangetoond bij dieren; hierbij moet tenminste de belangrijkheid van de bijwerkingen worden gecontroleerd. Indien een combinatie een nieuwe werkzame stof bevat, moet deze vooraf grondig zijn bestudeerd.

## A.2. *Farmacokinetica*

Farmacokinetische basisinformatie betreffende de nieuwe werkzame stof is over het algemeen nuttig in een klinische context.

Farmacokinetische doelstellingen kunnen in twee hoofdgebieden worden verdeeld:

- i) beschrijvende farmacokinetiek die zich richt op de evaluatie van basisparameters, 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 (bijvoorbeeld 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 stoffen 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 geneesmiddel met het bestaande geneesmiddel,
- in geval van vergelijking van een nieuwe met een reeds bestaande wijze of route van toediening,
- in alle gevallen vermeld in artikel 13, lid 1.

## 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, teneinde 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, voorzover 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 bijwerkingen, waarbij deze laatste moeten worden beoordeeld met inachtneming van de eventueel zeer hoge waarde van de gebruikte dieren.

Het geneesmiddel wordt tenminste 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 bijwerkingen 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 productierendement van het dier,
- de kwaliteit van het dierlijk geneesmiddel (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.

Voor 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 58, 59 en 60 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 bescheiden*

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:

- a) proeven waarmee de farmacologische werking is aangetoond;
- b) proeven waarmee het farmacologische mechanisme waaraan de therapeutische werking ten grondslag ligt, is aangetoond;
- c) 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:

- a) een samenvatting;
- b) een gedetailleerd proefprotocol met vermelding van de methoden, de gebruikte apparaten en materialen, bijzonderheden betreffende soort, leeftijd, gewicht, geslacht, aantal, ras en stam van de dieren, alsmede een specificatie van dieren, dosis, wijze en schema van toediening;
- c) waar van toepassing, een statistische analyse van de resultaten;
- d) een objectieve discussie van de verkregen resultaten waarop conclusies betreffende de onschadelijkheid en werkzaamheid van het geneesmiddel 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:

- a) naam, adres, functie en bevoegdheden van de met het onderzoek belaste persoon;
- b) plaats en datum van behandeling; naam en adres van de eigenaar van de dieren;

- c) bijzonderheden over het proefprotocol, met een beschrijving van de gevolgde methoden, met inbegrip van methoden voor 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;
- d) de fok- en voedermethoden, met vermelding van de samenstelling van het voeder en de aard en hoeveelheid van eventuele toevoegingen in het voeder;
- e) (zo volledig mogelijke) anamnese, het vóórkomen en verloop van eventuele intercurrente ziekten;
- f) de diagnose en de manier waarop deze wordt gesteld;
- g) symptomen en ernst van de ziekte, indien mogelijk volgens de conventionele criteria;
- h) een exacte beschrijving van de bij het onderzoek toegepaste formulering;
- i) de dosering van het geneesmiddel, de methode, wijze en frequentie van toediening en eventuele tijdens de toediening (duur van de injectie, enz.) getroffen voorzorgsmaatregelen;
- j) de duur van de behandeling en de daaropvolgende observatieperiode;
- k) alle bijzonderheden betreffende andere geneesmiddelen dan die welke in onderzoek zijn, die tijdens de onderzoeksperiode hetzij vóór of tegelijkertijd met het testproduct zijn toegediend en, in het laatste geval, bijzonderheden over waargenomen interacties;
- l) 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 (bijvoorbeeld 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 houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dient alle noodzakelijke regelingen te treffen om zeker te stellen dat de oorspronkelijke documenten die de basis voor de verstrekte gegevens vormen, gedurende tenminste vijf jaar na het vervallen van de toestemming voor het in de handel brengen van het geneesmiddel 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 redenen 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,
  - de onderzochte werkzame stof in een andere formulering of via een andere toedieningsweg hebben gekregen;

- d) de frequentie van waargenomen bijwerkingen;
- 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 geneesmiddel in vergelijking met de afzonderlijke toediening van de desbetreffende werkzame stoffen.

### 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 stoffen 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 eindproduct en de fabrikant(en) van de werkzame stof(fen)) 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 44 (met een korte beschrijving van de productielocatie). Bovendien moet een lijst van op de productielocatie 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 producteigenschappen, overeenkomstig artikel 14, zoals deze door de lidstaten zijn goedgekeurd, en een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend.

#### B. SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

De aanvrager dient in overeenstemming met artikel 14 een samenvatting van de kenmerken van het geneesmiddel 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 15, leden 2 en 3, 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 geneesmiddel. 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 onderzoeksprocedures 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 onderzoeksprocedures 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, 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 fabricagewijze. Voor onderzoeksprocedures die zijn opgenomen in de Europese Farmacopee of de farmacopee van een lidstaat, kan deze beschrijving worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

### A. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN DE BESTANDELEN

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder c), 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:

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

Deze gegevens 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 geneesmiddel zullen worden verstrekt.

#### 2. Onder „algemeen gebruikelijke termen” ter aanduiding van de bestanddelen van immunologische geneesmiddelen worden, onverminderd de overige bepalingen bedoeld in artikel 12, lid 3, onder c), verstaan:

- voor producten welke voorkomen in de Europese Farmacopee of, indien zulks niet het geval is, in de nationale farmacopee van een der lidstaten: de hoofdtitel van de desbetreffende monografie, die voor alle soortgelijke stoffen verplicht is, waarbij wordt verwezen naar de betrokken farmacopee,



— voor andere producten: de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming, die gecombineerd kan worden met een andere algemene benaming of, indien deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; producten 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 stoffen van een immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dienen, 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 afdeling 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, bijvoorbeeld 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 FABRICAGEWIJZE VAN HET EINDPRODUCT**

In de krachtens artikel 12, lid 3, onder d), bij de aanvraag om een vergunning gevoegde beschrijving van de fabricagewijze moet een afdoende beschrijving worden gegeven van de aard van de verrichte handelingen.

Hiertoe 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 eindproduct, 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 eindproduct,
- 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 productiefase waarin monsters worden genomen met het oog op procesbewaking.

## C. **PRODUCTIE EN CONTROLE VAN DE GRONDSTOFFEN**

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

Wanneer een:

- werkzame stof die niet wordt beschreven in de Europese Farmacopee of in de farmacopee van een lidstaat, of een
- werkzame stof die wordt beschreven in de Europese Farmacopee of in de farmacopee van een lidstaat, maar die 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 de werkzame stof aan de bevoegde autoriteit 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 autoriteit te worden verstrekt.

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder i) en j), en artikel 13, lid 1, 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 producten.

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

Voor toepassing van het bepaalde in artikel 12, lid 3, onder i), is het voldoende dat de bestanddelen in overeenstemming zijn met de voorschriften van de Europese Farmacopee of van de farmacopee van een der lidstaten. 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 lidstaat onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van het geneesmiddel te waarborgen, kan de bevoegde autoriteit van de aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen een meer passende specificatie eisen.

Zij stellen de voor de betrokken farmacopee verantwoordelijke autoriteit hiervan op de hoogte. De aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen verschafft de voor deze farmacopee verantwoordelijke autoriteit 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 lidstaat 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, van een vertaling. Voor werkzame stoffen 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 dieren, bestemd voor de productie, 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 expressievector (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, onder 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. SPECIFIEKE MAATREGELEN TER VOORKOMING VAN DE OVERDRACHT VAN DIERLIJKE SPONGIFORME ENCEFALOPATHIEËN

De aanvrager moet aantonen dat het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt vervaardigd met inachtneming van de richtsnoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken en de aanpassingen daarvan, die door de Europese Commissie worden gepubliceerd in deel 7 van de door haar gepubliceerde „Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap”.

## E. CONTROLES TIJDENS DE VERVAARDIGING

1. De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder i) en j), en artikel 13, lid 1, bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles op tussenproducten zodat men zich van de consistentie van het productieproces en het eindproduct 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.

#### F. CONTROLE OP HET EINDPRODUKT

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder i) en j), en artikel 13, lid 1, bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles op het eindproduct. Indien er toepasselijke monografieën bestaan en er andere onderzoekprocedures en grenzen dan die vermeld in de monografieën van de Europese Farmacopee of, bij gebreke hiervan, van een lidstaat worden toegepast, dan dient het bewijs te worden geleverd dat het eindproduct, wanneer het overeenkomstig deze monografieën zou worden onderzocht, aan de kwaliteitseisen van de farmacopee voor de desbetreffende farmaceutische vorm voldoet. In de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen, dient te worden vermeld welke onderzoeken op representatieve monsters van elke batch van het eindproduct 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 eindproduct

Bepaalde controles van algemene eigenschappen moeten verplicht voorkomen onder de proeven op het eindproduct, 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 aanvaardbaarheids grenzen worden opgesteld.

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

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

De bepaling van de biologische werkzaamheid van de werkzame stof(fen) moet op een representatief monster uit de productiebatch 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 stoffen, 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 stoffen niet in het eindproduct worden bepaald, onder de uitdrukkelijke voorwaarde evenwel dat deze gehaltebepalingen plaatsvinden in een zo laat mogelijke tussenfase tijdens de verwerking. 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

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

##### 4. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de bestanddelen van het excipiënt

Voorzover zulks noodzakelijk is, dienen de bestanddelen van het excipiënt tenminste 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 excipiënt 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 overdoseringsonderzoek te betreffen, dat dient te worden uitgevoerd bij minstens een van de meest gevoelige soorten waarvoor het geneesmiddel bestemd is, tenminste 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 fabricagewijze en -omstandigheden.

**7. Inactivering**

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

**8. Vochtresiduen**

Elke batch drooggevroren product dient op vochtresiduen te worden gecontroleerd.

**9. Consistentie van elke batch**

Teneinde te waarborgen dat de werkzaamheid van het geneesmiddel 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 eindproduct, met inachtneming van de juiste betrouwbaarheids grenzen; in bijzondere gevallen kunnen potentieproeven in een zo laat mogelijke tussenfase van het productieproces worden uitgevoerd.

**G. HOUDBAARHEIDSPROEVEN**

De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 12, lid 3, onder f) en i), 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 producten; 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 producten moeten voorzover nodig gegevens worden verstrekt over de houdbaarheidstermijn van het geneesmiddel in de verschillende mengfasen, wanneer het mengen overeenkomstig de aanbevolen voorschriften plaatsvindt.

Wanneer het eindproduct alvorens te worden toegediend, moet worden gereconstitueerd, dienen gegevens over de voorgestelde houdbaarheidstermijn van het op de aanbevolen wijze gereconstitueerde geneesmiddel te worden verstrekt. Gegevens ter staving van de voorgestelde houdbaarheidstermijn van het gereconstitueerde geneesmiddel 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 product 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 12, lid 3, onder j), en artikel 13, lid 1, 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. Lidstaten 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 geneesmiddel 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 fabricageprocedé 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 tenminste 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 doeldieren, waarbij de aanbevolen wijze van toediening wordt toegepast.

De dieren moeten gedurende tenminste 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 geneesmiddel 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 immunrespons 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. Dit onderzoek dient te worden verricht in het geval dat levende vaccins voor de bestrijding van bekende zoönotische ziekten bestemd zijn voor dieren die bestemd zijn voor de productie van levensmiddelen.

## 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 tenminste vijf achtereenvolgende passages door doeldieren 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 (bijvoorbeeld neurotropisme) zo nauwkeurig mogelijk te bepalen.

## 6.5. *Recombinatie of genoom-herschikking van stammen*

Mogelijke recombinatie of genoom-herschikking met veld- of andere stammen 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 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 12, lid 3, onder j), en artikel 13, lid 1.

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 geneesmiddel, de werkzame stoffen of relevante metaboliëten, waarbij rekening wordt gehouden met:

— de doeldieren en het voorgestelde gebruikspatroon (bijvoorbeeld massale of individuele toediening),

- de wijze van toediening, in het bijzonder de vermoedelijke omvang waarin het geneesmiddel rechtstreeks in het milieu terecht komt,
- de mogelijke uitscheiding van het geneesmiddel, de werkzame stoffen 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 geneesmiddel duiden, dan dient de aanvrager over te gaan tot de tweede fase en de mogelijke ecotoxiciteit van het geneesmiddel te beoordelen. Hierbij beziet hij de mate en de duur van blootstelling van het milieu aan het geneesmiddel 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 geneesmiddel 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, 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 werkzame stoffen 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 eigenschappen, de werking en het gebruik van het geneesmiddel 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 12, lid 3, onder j), en artikel 13, lid 1, 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 58, 59 en 60 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 epizoölogische 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 autoriteit 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 doeldieren 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 geneesmiddel wordt aanbevolen voor toediening in combinatie met of op dezelfde tijd als een ander diergeneesmiddel, moet de verenigbaarheid hiervan worden aangetoond.
5. Wanneer een geneesmiddel een onderdeel vormt voor een door de aanvrager aanbevolen vaccinatieschema, dient het „priming“- of „booster“-effect of de bijdrage van het geneesmiddel aan de doeltreffendheid van het schema als geheel te worden aangetoond.
6. De toe te passen dosis moet dezelfde hoeveelheid geneesmiddelen 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 geneesmiddel.
8. Met betrekking tot aan dieren toegediende diagnostische immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, dient de aanvrager aan te geven hoe de reacties op het geneesmiddel dienen te worden geïnterpreteerd.

#### C. LABORATORIUMPROEVEN

1. In beginsel dient de werkzaamheid onder goed gecontroleerde laboratoriumomstandigheden te worden aangetoond door challenge-proeven na toediening volgens de aanbevolen gebruiksvoorschriften van het immunologische diergeneesmiddel aan het doeldier. De omstandigheden waaronder de challenge-proef wordt uitgevoerd moeten de natuurlijke omstandigheden voor infectie zo dicht mogelijk benaderen, bijvoorbeeld 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 werk 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 bijwerkingen;
- 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 geneesmiddel.

#### 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);
- 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 geneesmiddel 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 bijwerkingen;
- 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 testproduct of tijdens de observatieperiode zijn toegediend; bijzonderheden over eventueel waargenomen interacties;
- 15) een objectieve discussie over de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel.

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 in rubriek A vermelde literatuur moet nauwkeurig worden opgegeven.

—

## BIJLAGE II

## DEEL A

**Ingetrokken richtlijnen, en de opeenvolgende wijzigingen ervan  
(bedoeld in artikel 96)**

Richtlijn 81/851/EEG van de Raad (PB L 317 van 6.11.1981, blz. 1)  
 Richtlijn 90/676/EEG van de Raad (PB L 373 van 31. 12. 1990, blz. 15)  
 Richtlijn 90/677/EEG van de Raad (PB L 373 van 31. 12. 1990, blz. 26)  
 Richtlijn 92/74/EEG van de Raad (PB L 297 van 13. 10. 1992, blz. 12)  
 Richtlijn 93/40/EEG van de Raad (PB L 214 van 24. 8. 1993, blz. 31)  
 Richtlijn 2000/37/EG van de Commissie (PB L 139 van 10. 6. 2000, blz. 25)

Richtlijn 81/852/EEG van de Raad (PB L 317 van 6. 11. 1981, blz. 16)  
 Richtlijn 87/20/EEG van de Raad (PB L 15 van 17. 1. 1987, blz. 34)  
 Richtlijn 92/18/EEG van de Raad (PB L 97 van 10. 4. 1992, blz. 1)  
 Richtlijn 93/40/EEG van de Raad  
 Richtlijn 1999/104/EG van de Commissie (PB L 3 van 6. 1. 2000, blz. 18)

## DEEL B

**Lijst van de voor omzetting in nationaal recht vastgestelde termijnen  
(bedoeld in artikel 96)**

Richtlijn	Uiterste datum voor omzetting
Richtlijn 81/851/EEG	9 oktober 1983
Richtlijn 81/852/EEG	9 oktober 1983
Richtlijn 87/20/EEG	1 juli 1987
Richtlijn 90/676/EEG	1 januari 1992
Richtlijn 90/677/EEG	20 maart 1993
Richtlijn 92/18/EEG	1 april 1993
Richtlijn 92/74/EEG	31 december 1993
Richtlijn 93/40/EEG	1 januari 1995
	1 januari 1998 (art. 1, punt 7)
Richtlijn 1999/104/EG	1 januari 2000
Richtlijn 2000/37/EG	5 december 2001

## BIJLAGE III

## CONCORDANTIETABEL

Onderhavige richtlijn	Richtlijn 65/65/EEG	Richtlijn 81/851/EEG	Richtlijn 81/852/EEG	Richtlijn 90/677/EEG	Richtlijn 92/74/EEG
art. 1, punten 1 en 2	art. 1, punten 1 en 2	art. 1, lid 1			
art. 1, punt 3		art. 1, lid 2, 2de streepje			
art. 1, punt 4	art. 1, punt 3	art. 1, lid 1			
art. 1, punten 5 en 6		art. 1, lid 2, 3de en 4de streepje			
art. 1, punt 7				art. 1, lid 2	
art. 1, punt 8					art. 1
art. 1, punt 9		art. 5, 3de alinea, punt 8			
art. 1, punten 10 t/m 16		art. 42 <i>ter</i> , 1ste alinea			
art. 1, punt 17		art. 50 <i>bis</i> , lid 1, 2de alinea			
art. 1, punt 18		art. 16, lid 1			
art. 1, punt 19		art. 18, lid 1, voetnoot			
art. 2		art. 2, lid 1			
art. 3, punt 1, lid 1		art. 2, lid 2, 1ste streepje			
art. 3, punt 1, lid 2		art. 2, lid 3			
art. 3, punt 2				art. 1, lid 3	
art. 3, punten 3 en 4	art. 1, punten 4 en 5 en art. 2, lid 3	art. 1, lid 1			
art. 3, punt 5		art. 2, lid 2, 3de streepje			
art. 3, punt 6		art. 1, lid 4			
art. 4, lid 1				art. 1, lid 4	
art. 4, lid 2		art. 3			
art. 5		art. 4, lid 1, 1ste alinea			

Onderhavige richtlijn	Richtlijn 65/65/EEG	Richtlijn 81/851/EEG	Richtlijn 81/852/EEG	Richtlijn 90/677/EEG	Richtlijn 92/74/EEG
art. 6		art. 4, lid 2, 1ste alinea			
art. 7		art. 4, lid 1, 2de alinea			
art. 8		art. 4, lid 1, 3de alinea			
art. 9		art. 4, lid 3, 1ste alinea			
art. 10, lid 1 en lid 2, 1ste en 2de alinea		art. 4, lid 4, 1ste en 2de alinea			
art. 10, lid 2, 3de alinea					art. 2, lid 1, 2de alinea
art. 11		art. 4, lid 4, 3de alinea			
art. 12, lid 1		art. 5, 1ste alinea			
art. 12, lid 2		art. 5, 2de alinea			
art. 12, lid 3, onder a) t/m i)		art. 5, 3de alinea, punten 1 t/m 9	art. 1, 1ste alinea		
art. 12, lid 3, onder j)		art. 5, 3de alinea, punt 10, 1ste alinea			
art. 12, lid 3, onder k) t/m n)		art. 5, 3de alinea, punten 11 t/m 14			
art. 13, lid 1		art. 5, 3de alinea, punt 10, 2de alinea			
art. 13, lid 2			art. 1, 2de alinea		
art. 14		art. 5 bis			
art. 15, lid 1		art. 6			
art. 15, leden 2 en 3		art. 7			
art. 16					art. 6
art. 17, lid 1					art. 7, lid 1
art. 17, lid 2					art. 7, lid 3
art. 17, lid 3					art. 4, 2de alinea
art. 18					art. 8
art. 19					art. 9
art. 20, eerste alinea					art. 2, lid 3

art. 20, tweede alinea					art. 9
art. 21		art. 8			
art. 22		art. 8 bis			
art. 23		art. 9			
art. 24		art. 10			
art. 25		art. 5 ter			
art. 26, leden 1 en 2		art. 12			
art. 26, lid 3		art. 15, lid 2			
art. 27, lid 1		art. 14, lid 1, 1ste alinea			
art. 27, lid 2		art. 14, lid 1, 2de alinea			
art. 27, lid 3		art. 14, lid 2			
art. 27, leden 4 en 5		art. 14, leden 3 en 4			
art. 28		art. 15, lid 1			
art. 29		art. 13			
art. 30		art. 11			
art. 31, lid 1		art. 16, lid 1			
art. 31, lid 2		art. 16, lid 2	art. 2		
art. 31, lid 3		art. 16, lid 3			
art. 32, lid 1		art. 17, lid 3			
art. 32, lid 2		art. 17, lid 1			
art. 32, lid 3		art. 17, lid 2			
art. 32, lid 4		art. 17, lid 4			
art. 33		art. 18			
art. 34		art. 19			
art. 35		art. 20			
art. 36		art. 21			
art. 37		art. 22, lid 1			

Onderhavige richtlijn	Richtlijn 65/65/EEG	Richtlijn 81/851/EEG	Richtlijn 81/852/EEG	Richtlijn 90/677/EEG	Richtlijn 92/74/EEG
art. 38		art. 22, leden 2, 3 en 4			
art. 39		art. 23			
art. 40		art. 23 <i>bis</i>			
art. 41		art. 23 <i>ter</i>			
art. 42		art. 23 <i>quater</i>			
art. 43		art. 22, lid 5			
art. 44		art. 24			
art. 45		art. 25			
art. 46		art. 26			
art. 47		art. 28, lid 1			
art. 48		art. 28, lid 2			
art. 49		art. 28, lid 3			
art. 50		art. 27			
art. 51		art. 27 <i>bis</i>			
art. 52		art. 29			
art. 53		art. 31			
art. 54		art. 32			
art. 55, lid 1		art. 30, lid 1, 1ste en 2de alinea			
art. 55, lid 2		art. 30, lid 1, 3de alinea			
art. 55, lid 3		art. 30, lid 2			
art. 56		art. 33			
art. 57					art. 3
art. 58, leden 1, 2 en 3		art. 43			
art. 58, lid 4		art. 47			
art. 59, lid 1		art. 44			
art. 59, lid 2		art. 45			



art. 59, lid 3		art. 47			
art. 60		art. 46			
art. 61, lid 1		art. 48, 1ste alinea			
art. 61, lid 2		art. 48, 2de alinea			
art. 61, lid 3		art. 48, 3de alinea			
art. 62		Art. 49, 1ste alinea			
art. 63		art. 50			
art. 64, lid 1					art. 2, lid 2
art. 64, lid 2					art. 7, lid 2
art. 65, lid 1		Art. 50 bis, lid 1, 1ste en 3de alinea			
art. 65, leden 2, 3 en 4		Art. 50 bis, leden 2, 3 en 4			
art. 66		Art. 50 ter			
art. 67		Art. 4, lid 3, 3de alinea			
art. 68		art. 1, lid 5			
art. 69		Art.50 quater			
art. 70		art. 4, lid 5			
art. 71				art. 4	
art. 72		Art. 42 sexies			
art. 73		Art. 42 bis			
art. 74		Art. 42 quater			
art. 75		Art. 42 quinquies			
art. 76		Art. 42 septies			
art. 77, lid 1		Art. 42 octies			
art. 77, lid 2		Art. 42 ter, 2de alinea			
art. 78		Art. 42 nonies			
art. 79		Art. 42 decies			
art. 80, lid 1		art. 34, 1ste en 2de alinea			

Onderhavige richtlijn	Richtlijn 65/65/EEG	Richtlijn 81/851/EEG	Richtlijn 81/852/EEG	Richtlijn 90/677/EEG	Richtlijn 92/74/EEG
art. 80, lid 2				art. 3, lid 1	
art. 80, lid 3		art. 34, 3de alinea			
art. 81, lid 1		art. 35			
art. 81, lid 2				art. 3, lid 2	
art. 82				art. 3, lid 3	
art. 83		art. 36			
art. 84		art. 37			
art. 85		art. 38			
art. 86					art. 4, 1ste alinea
art. 87		art. 38 bis			
art. 88			art. 2 bis		
art. 89		art. 42 <i>undecies</i>	art. 2 <i>ter</i>		
art. 90		art. 39			
art. 91		art. 42			
art. 92					art. 5
art. 93		art. 24 bis			
art. 94		art. 40, 41 en 49, 2de alinea			
art. 95		art. 4, lid 2, 2de alinea			
art. 96	—	—	—	—	—
art. 97	—	—	—	—	—
art. 98	—	—	—	—	—
BIJLAGE I			BIJLAGE		
BIJLAGE II	—	—	—	—	—
BIJLAGE III	—	—	—	—	—