Dit document vormt slechts een documentatiehulpmiddel en verschijnt buiten de verantwoordelijkheid van de instellingen

►B 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

(PB L 311 van 28.11.2001, blz. 1)

Gewijzigd bij:

		Publicatieblad		
		nr.	blz.	datum
►M1	Richtlijn 2004/28/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004	L 136	58	30.4.2004
►M2	Richtlijn 2009/9/EG van de Commissie van 10 februari 2009	L 44	10	14.2.2009

▼B

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 ([1]),

Volgens de procedure van artikel 251 van het Verdrag ([2]),

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 ([3]), 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 ([4]), 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 ([5]), 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 ([6]) 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.

([1]) PB C 75 van 15.3.2000, blz. 11.
([2]) Advies van het Europees Parlement van 3 juli 2001 (nog niet bekendgemaakt in het Publicatieblad) en besluit van de Raad van 27 september 2001.
([3]) 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).
([4]) 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).
([5]) PB L 373 van 31.12.1990, blz. 26.
([6]) PB L 297 van 13.10.1992, blz. 12.

▼B

(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 ([1]), 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 gevaren 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.

([1]) 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).

▼B

(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 riciso's tegen de verwachte therapeutische werking moeten worden afgewogen, dient het gebruikelijke vergunningenstelsel 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.

▼B

(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 eenvormige 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 innoverend 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.

▼B

(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 vastelling van de voorwaarden voor de uitoefening van de aan de Commissie verleende uitvoeringsbevoegdheden ([1]).

(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 ([2]) 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.

(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,

HEBBEN DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

TITEL I

DEFINITIES

Artikel 1

Voor de doeleinden van de onderhavige richtlijn wordt verstaan onder:

▼M1

———————

2. *geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik*

a) Elke enkelvoudige of samengestelde substantie, aangediend als hebbende therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij dieren; of

b) Elke enkelvoudige of samengestelde substantie, die bij dieren kan worden gebruikt of aan dieren kan worden toegediend hetzij om fysiologische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen,

([1]) PB L 184 van 17.7.1999, blz. 23.
([2]) 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).

▼M1

door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen, hetzij om een medische diagnose te stellen;

———————

▼B

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,

— chemische oorsprong, zoals:

elementen, natuurlijke chemische stoffen en chemische producten verkregen door omzetting of synthese;

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;

▼M1

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 wordt verkregen uit homeopathische grondstoffen genoemde substanties. Een homeopathisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik kan verscheidene werkzame bestanddelen bevatten;

9. *Wachttijd*

Tijd die moet verstrijken tussen enerzijds de laatste toediening van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik aan het dier onder de normale gebruiksvoorwaarden en overeenkomstig de bepalingen van deze richtlijn, en anderzijds de productie van levensmiddelen die van dit dier afkomstig zijn, teneinde de volksgezondheid te beschermen door te waarborgen dat deze levensmiddelen geen residuen bevatten in grotere hoeveelheden dan de uit hoofde van Verordening (EEG) nr. 2377/90 vastgestelde maxima voor residuen van werkzame stoffen;

10. *Bijwerking*

Een reactie op een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik die schadelijk en ongewild is en die optreedt bij doses die normaal bij

▼M1

dieren voor de profylaxe, diagnose of behandeling van een ziekte of voor het herstellen, verbeteren of wijzigen van een fysiologische functie worden gebruikt;

▼B

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/geboorteafwijking 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 winstoogmerk, 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;

▼M1

17 bis. Vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

De als plaatselijke vertegenwoordiger bekendstaande persoon die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen is aangewezen om hem in de desbetreffende lidstaat te vertegenwoordigen;

18. *Bureau*

Het Europees Geneesmiddelenbureau dat is opgericht bij Verordening (EG) nr. 726/2004 ([1]);

([1]) PB L 136 van 30.4.2004, blz. 1.

▼M1

19. *Risico's verbonden aan het gebruik van het geneesmiddel*

— elk risico voor de gezondheid van dieren of mensen dat verband houdt met de kwaliteit, veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik;

— elk risico van ongewenste effecten op het milieu;

20. *Risico/batenverhouding*

Een beoordeling van de positieve therapeutische effecten van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in verhouding tot het hierboven omschreven risico van ongewenste effecten;

21. *Voorschrift van een dierenarts*

Elk voorschrift voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik dat wordt uitgegeven door een daartoe door de nationale wetgeving gerechtigd beoefenaar;

22. *Naam van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik*

De naam, die een fantasienaam kan zijn die geen verwarring doet ontstaan met de algemene benaming, dan wel een algemene of wetenschappelijke benaming vergezeld van een merk of van de naam van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen;

23. *Algemene benaming*

De door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming of, bij ontstentenis daarvan, de gangbare algemene benaming;

24. *Concentratie van het geneesmiddel*

Het gehalte aan werkzame stoffen, uitgedrukt in hoeveelheid per doserings-, volume- of gewichtseenheid, naar gelang van de presentatie;

25. *Primaire verpakking*

De recipiënt of enige andere verpakkingsvorm die rechtstreeks met het geneesmiddel in aanraking komt;

26. *Buitenverpakking*

De verpakking waarin de primaire verpakking wordt geplaatst;

27. *Etikettering*

De vermeldingen op de buitenverpakking of op de primaire verpakking;

28. *Bijsluiter*

Het informatieblad ten behoeve van de gebruiker, dat het geneesmiddel vergezelt.

▼B

TITEL II

TOEPASSINGSGEBIED

▼M1

Artikel 2

1. Deze richtlijn is van toepassing op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, met inbegrip van voormengsels voor diervoeders met medicinale werking, die zijn bestemd om in lidstaten in de handel te worden gebracht en die industrieel of met gebruikmaking van een industrieel procédé worden vervaardigd.

2. Ingeval van twijfel zijn, wanneer een product, gezien zijn kenmerken, aan de definitie van geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en aan de definitie van een product dat onder de toepassing van andere communautaire wetgeving valt, beantwoordt, de bepalingen van deze

▼M1

richtlijn van toepassing, zelfs indien het product tevens binnen de werkingssfeer van andere communautaire wetgeving valt.

3. Onverminderd lid 1 geldt deze richtlijn ook voor als grondstoffen gebruikte werkzame stoffen, op de in de artikelen 50, 50 bis, 51 en 80 aangegeven wijze, alsmede voor bepaalde stoffen die als geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik kunnen worden gebruikt, welke anabole, anti-infectieuze, anti-parasitaire, ontstekingsremmende, hormonale of psychotrope eigenschappen hebben, volgens de in artikel 68 vastgestelde regeling.

Artikel 3

1. Deze richtlijn is niet van toepassing op:

a) 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 ([1]);

b) 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 veehouderij en die worden gebruikt om dat dier of de dieren van die veehouderij ter plaatse te behandelen;

c) geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik op basis van radioactieve isotopen;

d) de toevoegingsmiddelen, bedoeld in Richtlijn 70/524/EEG van de Raad van 23 november 1970 betreffende toevoegingsmiddelen in de veevoeding ([2]), die overeenkomstig de voorwaarden van genoemde richtlijn in diervoeders en in aanvullende diervoeders zijn opgenomen; en

e) onverminderd artikel 95, geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die voor proeven in het kader van onderzoek en ontwikkeling zijn bestemd.

De onder a) bedoelde diervoeders met medicinale werking mogen evenwel slechts worden bereid uit voormengsels voor diervoeders met medicinale werking waarvoor overeenkomstig de onderhavige richtlijn een vergunning is afgegeven.

2. Behoudens de bepalingen betreffende het bezit, het voorschrijven, de verstrekking en de toediening van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik is deze richtlijn niet van toepassing op:

a) geneesmiddelen die in de apotheek volgens een voorschrift van een dierenarts voor een bepaald dier of een kleine groep dieren worden bereid, algemeen „formula magistralis” geheten; en

b) geneesmiddelen die in de apotheek overeenkomstig de voorschriften van een farmacopee worden bereid en die voor directe verstrekking aan de eindgebruiker zijn bestemd, algemeen „formula officinalis” geheten.

▼B

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

([1]) PB L 92 van 7.4.1990, blz. 42.
([2]) PB L 270 van 14.12.1970, blz. 1. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Verordening (EG) nr. 1756/2002 (PB L 265 van 3.10.2002, blz. 1).

▼B

eenzelfde houderijbedrijf en die worden gebruikt om dat dier of dat bedrijf in dezelfde plaats te behandelen.

▼M1

2. Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die uitsluitend bestemd zijn om te worden gebruikt voor aquariumvissen, kooivogels, postduiven, terrariumdieren, kleine knaagdieren en als gezelschapsdier gehouden fretten en konijnen, kunnen de lidstaten op hun grondgebied afwijkingen van de artikelen 5 tot en met 8 toestaan, voorzover deze geneesmiddelen geen substanties bevatten waarvan het gebruik een veterinaire controle vereist en alle maatregelen worden genomen om te vermijden dat deze geneesmiddelen ten onrechte voor andere dieren worden gebruikt.

▼B

TITEL III

HET IN DE HANDEL BRENGEN

HOOFDSTUK 1

Vergunning voor het in de handel brengen

▼M1

Artikel 5

1. Een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik mag niet in een lidstaat in de handel worden gebracht tenzij door de bevoegde autoriteit van deze lidstaat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend overeenkomstig deze richtlijn of wanneer een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004.

Als voor een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik een oorspronkelijke vergunning overeenkomstig de eerste alinea is verleend, wordt voor eventuele nieuwe soorten, en andere concentraties, farmaceutische vormen, toedieningswijzen en aanbiedingsvormen ervan, alsmede voor iedere wijziging en uitbreiding die wordt aangebracht, ook een vergunning overeenkomstig de eerste alinea verleend of valt het geneesmiddel onder de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen. Al die vergunningen voor het in de handel brengen worden geacht deel uit te maken van dezelfde algemene vergunning voor het in de handel brengen, met name voor de toepassing van artikel 13, lid 1.

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is verantwoordelijk voor het in de handel brengen van het geneesmiddel. De aanwijzing van een vertegenwoordiger ontheft de houder van een vergunning voor het in de handel brengen niet van zijn/haar wettelijke aansprakelijkheid.

Artikel 6

1. Voor een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik kan geen vergunning worden afgegeven voor het in de handel brengen met het oog op toediening aan een of meer voor de productie van levensmiddelen bestemde diersoorten, tenzij de farmacologisch werkzame stoffen van dat middel zijn opgenomen in bijlage I, II of III bij Verordening (EEG) nr. 2377/90.

2. Wanneer een wijziging van de bijlagen bij Verordening (EEG) nr. 2377/90 zulks rechtvaardigt, nemen de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of, in voorkomend geval, de bevoegde autoriteiten binnen 60 dagen na de bekendmaking van deze wijziging van de bijlagen bij die verordening in het *Publicatieblad van de Europese Unie* alle maatregelen die nodig zijn om de vergunning voor het in de handel brengen te wijzigen of in te trekken.

▼M1

3. In afwijking van lid 1 mogen geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die farmacologische werkzame stoffen bevatten welke niet zijn opgenomen in de bijlagen I, II of III bij Verordening (EEG) nr. 2377/90 ([1]), worden toegelaten voor specifieke dieren van de familie van de paardachtigen, op voorwaarde dat overeenkomstig Beschikking 93/623/EEG van de Commissie tot vaststelling van het identificatiedocument (paspoort) dat geregistreerde paardachtigen moet vergezellen en Beschikking 2000/68/EG van de Commissie van 22 december 1999 houdende wijziging van Beschikking 93/626/EEG en tot vaststelling van de identificatievoorschriften voor als fok- en gebruiksdier gehouden paardachtigen ([2]), is verklaard dat die dieren niet bedoeld zijn als slachtdier voor menselijke consumptie. Deze geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik mogen geen werkzame stoffen bevatten die in bijlage IV bij Verordening (EEG) nr. 2377/90 zijn opgenomen of bestemd zijn om te worden toegediend voor de behandeling van aandoeningen als omschreven in de erkende samenvatting van de kenmerken van het product, waarvoor een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik voor dieren van de familie van paardachtigen is toegelaten.

▼B

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.

▼M1

Artikel 8

Ingeval van ernstige epizoötische 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.

De Commissie kan van de in de eerste alinea bedoelde mogelijkheid gebruik maken wanneer dit uitdrukkelijk in de communautaire bepalingen betreffende bepaalde ernstige epizoötische ziekten is geregeld.

Wanneer een dier uit een derde land wordt ingevoerd of daarheen wordt uitgevoerd en er in verband hiermee specifieke verplichte gezondheidsbepalingen moeten worden toegepast, kan een lidstaat toestaan voor dit dier een immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik te gebruiken waarvoor in die lidstaat geen vergunning voor het in de handel brengen is verleend, maar dat in de wetgeving van het betrokken derde land wel is toegestaan. De lidstaten nemen alle dienstige maatregelen met betrekking tot de controle op de invoer en het gebruik van een dergelijk immunologisch geneesmiddel.

▼B

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.

([1]) PB L 298 van 3.12.1993, blz. 45. Beschikking gewijzigd bij Beschikking van de Commissie 2000/68/EG (PB L 23 van 28.1.200, blz. 72).

([2]) PB L 23 van 28.1.2000, blz. 72.

▼M1

Artikel 10

1. De lidstaten zien erop toe dat, indien er in een lidstaat voor een aandoening van een niet voor de productie van levensmiddelen bestemde diersoort geen toegelaten geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik bestaan, de verantwoordelijke dierenarts bij wijze van uitzondering onder zijn rechtstreekse persoonlijke verantwoordelijkheid de betrokken dieren, met name teneinde deze dieren onaanvaardbaar lijden te besparen, kan behandelen met:

a) geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvoor in de betrokken lidstaat overeenkomstig deze richtlijn of overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004 vergunning voor toediening aan een andere diersoort of voor een andere aandoening bij dezelfde diersoort is verleend; of

b) indien een onder a) bedoeld geneesmiddel niet bestaat:

   i) geneesmiddelen waarvoor in de betrokken lidstaat overeenkomstig Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad of overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004 vergunning voor menselijk gebruik is verleend; of

   ii) in overeenstemming met specifieke nationale bepalingen geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvoor overeenkomstig deze richtlijn in een andere lidstaat een vergunning voor dezelfde of een andere diersoort voor de betrokken aandoening of voor een andere aandoening is verleend; 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.

De dierenarts kan het geneesmiddel persoonlijk toedienen of het iemand anders laten doen onder zijn verantwoordelijkheid.

2. In afwijking van artikel 11 zijn de bepalingen van lid 1 van dit artikel ook van toepassing op de behandeling van een paardachtige door een dierenarts, op voorwaarde dat overeenkomstig Beschikking 93/623/EEG van de Commissie en Beschikking 2000/68/EG van de Commissie is verklaard dat dit dier niet is bedoeld als slachtdier voor menselijke consumptie.

3. In afwijking van artikel 11 stelt de Commissie overeenkomstig de in artikel 89, lid 2, bedoelde procedure een lijst op van de substanties die voor de behandeling van paardachtigen onontbeerlijk zijn en waarvoor de wachttijd volgens het controlemechanisme bedoeld in de Beschikkingen 93/623/EEG en 2000/68/EG van de Commissie ten minste zes maanden bedraagt.

Artikel 11

1. De lidstaten nemen de nodige maatregelen om zich ervan te verzekeren dat, indien er in een lidstaat voor een aandoening van een voor de productie van levensmiddel bestemde diersoort geen toegelaten geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik bestaat, de verantwoordelijke dierenarts bij wijze van uitzondering onder zijn rechtstreekse persoonlijke verantwoordelijkheid de betrokken dieren van een bepaald bedrijf, met name teneinde deze dieren onaanvaardbaar lijden te besparen, kan behandelen met:

a) geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvoor in de betrokken lidstaat overeenkomstig deze richtlijn of overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004 een vergunning voor toediening aan een andere diersoort of voor een andere aandoening bij dezelfde diersoort is verleend; of

▼M1

b) indien een onder a) bedoeld geneesmiddel niet bestaat:

i) hetzij geneesmiddelen waarvoor in de betrokken lidstaat overeenkomstig Richtlijn 2001/83/EG of overeenkomstig Verordening (EEG) nr. 726/2004 vergunning voor menselijk gebruik is verleend,

ii) hetzij geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvoor overeenkomstig deze richtlijn in een andere lidstaat vergunning voor dezelfde of een andere voor de productie van levensmiddelen bestemde diersoort, voor de betrokken aandoening of voor een andere aandoening is verleend; of

c) indien een onder b) bedoeld geneesmiddel niet bestaat en binnen de beperkingen die in de wetgeving van de betrokken lidstaat zijn neergelegd, een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat door een daartoe volgens de nationale wetgeving gemachtigd persoon overeenkomstig een voorschrift van een dierenarts ex tempore wordt bereid.

De dierenarts kan het geneesmiddel persoonlijk toedienen of het iemand anders laten doen onder zijn verantwoordelijkheid.

2. De bepalingen van lid 1 zijn van toepassing op voorwaarde dat de farmacologisch werkzame stoffen in het geneesmiddel zijn opgenomen in bijlage I, II of III bij Verordening (EEG) nr. 2377/90 en de dierenarts een passende wachttijd vaststelt.

Tenzij op het gebruikte geneesmiddel de wachttijd voor de betrokken diersoorten is aangegeven, mag de opgegeven 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.

Deze specifieke wachttijden kunnen echter volgens de procedure van artikel 89, lid 2, gewijzigd worden.

3. Voor homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvan de werkzame bestanddelen zijn vermeld in bijlage II van Verordening (EEG) nr. 2377/90, bedraagt de in lid 2, tweede alinea bedoelde wachttijd nul.

4. Bij de toepassing van de leden 1 en 2 door een dierenarts, houdt deze een register bij met alle relevante gegevens, zoals de datum waarop de dieren werden onderzocht, de gegevens van de eigenaar, het aantal behandelde dieren, de diagnose, de voorgeschreven geneesmiddelen, de toegediende doses, de duur van de behandeling en de door hem vastgestelde wachttijden. Hij houdt die gegevens ten minste vijf jaar voor inspectie ter beschikking van de bevoegde autoriteiten.

5. Onverminderd de andere bepalingen van de richtlijn nemen de lidstaten alle voor de invoer, de handel, de verstrekking en de informatie dienstige bepalingen in acht ten aanzien van de geneesmiddelen waarvan zij de toediening aan voor de productie van levensmiddelen bestemde dieren overeenkomstig lid 1, punt b), onder ii), toestaan.

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 (EG) nr. 726/2004, dient bij de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat een aanvraag te worden ingediend.

▼M1

Bij geneesmiddelen die voor een of meer voor de productie van levensmiddelen bestemde diersoorten zijn bestemd en waarvan de farmacologisch werkzame stoffen voor de betrokken diersoort of diersoorten nog niet in bijlage I, II of III bij Verordening (EEG) nr. 2377/90 zijn opgenomen, mag de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen pas worden ingediend wanneer een geldige aanvraag voor de vaststelling van maximumwaarden voor residuen volgens de bepalingen van die verordening is gedaan. Tussen de geldige aanvraag tot vaststelling van maximumwaarden voor residuen en de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen moeten ten minste zes maanden liggen.

Voor de in artikel 6, lid 3, bedoelde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik mag evenwel een vergunning voor het in de handel brengen worden aangevraagd zonder dat wordt voldaan aan Verordening (EEG) nr. 2377/90. Alle wetenschappelijke documentatie moet worden verstrekt die nodig is om de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik aan te tonen, zoals bepaald in lid 3.

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. Het dossier voor de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen moet alle administratieve gegevens en alle wetenschappelijke documentatie bevatten waarmee de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik kan worden aangetoond. Dit dossier moet worden ingediend overeenkomstig bijlage I en moet met name de volgende informatie bevatten:

a) naam of handelsnaam en woonplaats of bedrijfsmatige vestiging van de aanvrager en degene die verantwoordelijk is voor het op de markt brengen van het product, en, ingeval dat afwijkt, van de betrokken fabrikant of fabrikanten, alsmede de productieplaatsen;

b) naam van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik;

c) kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van alle bestanddelen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, met vermelding van de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming van het geneesmiddel (INN), wanneer deze bestaat, of van de scheikundige naam;

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 toediening en voorgestelde houdbaarheidstermijn;

g) de redenen voor voorzorgs- en veiligheidsmaatregelen die bij de opslag van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, de toediening van het geneesmiddel aan dieren en de verwijdering van afvalproducten moeten worden genomen, alsmede de gegevens omtrent mogelijke risico's die het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik voor het milieu, voor de gezondheid van mens en dier en voor planten kan inhouden;

h) opgave van de wachttijd voor geneesmiddelen ingeval het middel bestemd is voor diersoorten voor de productie van levensmiddelen;

i) beschrijving van de door de fabrikant toegepaste testmethoden;

j) resultaten van:

— de farmaceutische (fysisch-chemische, biologische of microbiologische) proeven,

— de onschadelijkheids- en residuproeven,

▼M1

— de preklinische en klinische proeven;

— evaluatie van de risico's die het geneesmiddel voor het milieu inhoudt. Deze gevolgen worden onderzocht en per geval worden bijzondere maatregelen overwogen om deze gevolgen te beperken;

k) een uitvoerige beschrijving van het systeem van geneesmiddelenbewaking en, indien van toepassing, van het systeem van risicomanagement dat de aanvrager zal instellen;

l) een samenvatting van de productkenmerken overeenkomstig artikel 14, een model van de primaire verpakking en de buitenverpakking van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en de bijsluiter, overeenkomstig de artikelen 58 tot en met 61;

m) een document waaruit blijkt dat de fabrikant in zijn land een vergunning is verleend om geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te vervaardigen;

n) een kopie van elke, in een andere lidstaat of in een derde land voor het betreffende 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; en kopieën van de samenvatting van de productkenmerken die overeenkomstig artikel 14 door de aanvrager is voorgesteld, respectievelijk overeenkomstig artikel 25 door de bevoegde autoriteit van de lidstaat is goedgekeurd; kopieën van de voorgestelde bijsluiter; bijzonderheden omtrent elk, in de Gemeenschap of in een derde land genomen besluit waarbij een vergunning wordt geweigerd, en de redenen van deze besluiten. Al deze gegevens dienen regelmatig te worden bijgewerkt;

o) een bewijs dat de aanvrager over een gekwalificeerd persoon die verantwoordelijk is voor de geneesmiddelenbewaking, en over de nodige middelen beschikt om elke vermoedelijke bijwerking die zich in de Gemeenschap of een derde land voordoet, te melden;

p) voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die bestemd zijn voor een of meer voor de productie van levensmiddelen bestemde diersoorten, waarvan de farmacologisch werkzame stof(fen) voor de betrokken diersoort of diersoorten nog niet in bijlage I, II of III bij Verordening (EEG) nr. 2377/90 zijn opgenomen, een attest ter certifiëring dat een geldige aanvraag tot vaststelling van maximumwaarden voor residuen bij het Bureau is ingediend overeenkomstig de bepalingen van genoemde verordening.

De bescheiden en gegevens betreffende de in de eerste alinea bedoelde resultaten van de proeven moeten vergezeld gaan van uitvoerige, kritische samenvattingen, die zijn opgesteld volgens de bepalingen van artikel 15.

Artikel 13

1. In afwijking van artikel 12, lid 3, eerste alinea, onder j), en onverminderd het recht inzake de bescherming van de industriële en commerciële eigendom is de aanvrager niet gehouden de resultaten van de onschadelijkheids- en residuproeven of van de preklinische en klinische proeven te verschaffen wanneer hij kan aantonen dat het geneesmiddel generiek is ten opzichte van een referentiegeneesmiddel waarvoor sinds ten minste acht jaar in een lidstaat of in de Gemeenschap een vergunning krachtens artikel 5 is verleend.

Een generiek geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat overeenkomstig deze bepaling is toegelaten, mag pas tien jaar na de oorspronkelijke toelating van het referentieproduct in de handel worden gebracht.

De eerste alinea is ook van toepassing indien het referentiegeneesmiddel niet is toegelaten in de lidstaat waar de aanvraag voor het generieke

▼M1

geneesmiddel wordt ingediend. In dat geval vermeldt de aanvrager in de aanvraag in welke lidstaat het referentiegeneesmiddel is toegelaten of toegelaten is geweest. Op verzoek van de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de aanvraag wordt ingediend zendt de bevoegde autoriteit van de andere lidstaat binnen een maand een bevestiging dat het referentiegeneesmiddel toegelaten is of is geweest, alsmede de volledige samenstelling van het referentieproduct en, zo nodig, andere relevante documentatie.

Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die bestemd zijn voor vissen en bijen of andere volgens de procedure van artikel 89, lid 2 te bepalen diersoorten, beloopt de in de tweede alinea bedoelde termijn echter dertien jaar.

2. Voor de toepassing van dit artikel wordt verstaan onder:

a) referentiegeneesmiddel: een geneesmiddel waarvoor overeenkomstig de bepalingen van artikel 12 een vergunning in de zin van artikel 5 is verleend;

b) generiek geneesmiddel: een geneesmiddel met dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stoffen en dezelfde farmaceutische vorm als het referentiegeneesmiddel, waarvan de biologische equivalentie met het referentiegeneesmiddel is aangetoond in relevante studies inzake biologische beschikbaarheid. De verschillende zouten, esters, ethers, isomeren, mengsels van isomeren, complexen en derivaten van een werkzame stof worden beschouwd als dezelfde werkzame stof, tenzij de eigenschappen daarvan aanzienlijk afwijken wat betreft veiligheid en/of werkzaamheid, in welk geval de aanvrager aanvullende gegevens moet verstrekken om aan te tonen dat de verschillende zouten, esters of derivaten van een toegelaten werkzame stof wel degelijk veilig en/of effectief zijn. De verschillende orale farmaceutische vormen voor rechtstreeks gebruik worden als één enkele farmaceutische vorm beschouwd. De aanvrager wordt vrijgesteld van de studies naar de biologische beschikbaarheid, indien hij kan aantonen dat het generieke geneesmiddel aan de desbetreffende criteria, vermeld in de toepasselijke gedetailleerde aanwijzingen voldoet.

3. Indien het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik niet valt onder de in lid 2, onder b) vervatte definitie van generiek geneesmiddel, of wanneer de biologische equivalentie niet aangetoond kan worden door biologische-beschikbaarheidsstudies, of ingeval de werkzame stof (fen), de therapeutische indicaties, de concentratie, de farmaceutische vorm, de toedieningswijze wordt of worden gewijzigd ten opzichte van die van het referentiegeneesmiddel, moeten de resultaten van de desbetreffende onschadelijkheids- en residuproeven en preklinische en klinische proeven worden verstrekt.

4. Indien een biologisch geneesmiddel dat vergelijkbaar is met een referentie-biologisch product, niet voldoet aan de voorwaarden in de definitie van generieke geneesmiddelen, onder meer omdat er andere grondstoffen zijn gebruikt of omdat het biologische geneesmiddel en het referentie-biologisch geneesmiddel niet op dezelfde manier worden vervaardigd, moeten de resultaten van passende preklinische of klinische proeven met betrekking tot deze voorwaarden worden overgelegd. Deze aanvullende gegevens dienen qua aard en aantal te voldoen aan de desbetreffende criteria, als vermeld in bijlage I en in de uitvoerige richtsnoeren die daarop betrekking hebben. De resultaten van andere proeven in het dossier van het referentiegeneesmiddel worden niet overgelegd.

5. Voor geneesmiddelen die voor een of meer voor de productie van levensmiddelen bestemde diersoorten bestemd zijn en die een nieuwe werkzame stof bevatten die op 30 april 2004 nog niet in de Gemeenschap is toegelaten, wordt de in lid 1, tweede alinea, bedoelde termijn van tien jaar met een jaar verlengd voor iedere uitbreiding van de vergunning tot een andere voor de productie van levensmiddelen bestemde diersoort, indien daarvoor binnen vijf jaar na de verkrijging van

▼M1

de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen vergunning wordt verleend.

Deze termijn mag evenwel niet langer zijn dan in totaal dertien jaar voor een vergunning voor het in de handel brengen voor vier of meer voor de productie van levensmiddelen bestemde diersoorten.

De verlenging van de termijn van tien jaar tot elf, twaalf of dertien jaar voor een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat is bedoeld voor diersoorten die voor de productie van levensmiddelen zijn bestemd, wordt evenwel alleen verleend indien de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ook een aanvraag tot vaststelling van maximumwaarden voor residuen voor de in de vergunning bedoelde diersoorten heeft ingediend.

6. Het uitvoeren van de voor de toepassing van de leden 1 tot en met 5 noodzakelijke studies en de daaruit voortvloeiende praktische eisen wordt niet beschouwd als een inbreuk op rechten ter zake van octrooien en aanvullende beschermingscertificaten voor geneesmiddelen.

Artikel 13 bis

1. In afwijking van artikel 12, lid 3, eerste alinea, onder j), en onverminderd het recht inzake de bescherming van de industriële en commerciële eigendom is de aanvrager niet gehouden de resultaten van de onschadelijkheids- en residuproeven of van de preklinische of klinische proeven te verschaffen wanneer hij kan aantonen dat de werkzame stoffen van het geneesmiddel reeds ten minste tien jaar zonder problemen in de Gemeenschap in de diergeneeskunde worden gebruikt en een erkende werkzaamheid alsmede een aanvaardbaar veiligheidsniveau bieden overeenkomstig de voorwaarden van bijlage I. In dat geval worden de resultaten van deze proeven vervangen door een desbetreffende wetenschappelijke bibliografie.

2. Het beoordelingsrapport dat het Bureau na beoordeling van een aanvraag tot vaststelling van maximumwaarden voor residuen overeenkomstig Verordening (EEG) nr. 2377/90 publiceert, kan op de juiste wijze als wetenschappelijke bibliografie worden gebruikt, met name in plaats van de resultaten van de onschadelijkheidsproeven.

3. Wanneer de aanvrager ter verkrijging van een vergunning voor een voor de productie van levensmiddelen bestemde diersoort naar een wetenschappelijke bibliografie verwijst en met het oog op de verkrijging van een vergunning voor een andere voor de productie van levensmiddelen bestemde diersoort met betrekking tot hetzelfde geneesmiddel nieuwe residustudies ingevolge Verordening (EEG) nr. 2377/90 alsook nieuwe klinische proeven indient, kan gedurende drie jaar na de verlening van de vergunning waarvoor deze studies en proeven zijn uitgevoerd, een derde zich niet in het kader van artikel 13 op deze studies en proeven beroepen.

Artikel 13 ter

Wanneer geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik werkzame stoffen bevatten die al zijn opgenomen in geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, maar niet eerder met therapeutisch oogmerk zijn samengevoegd, moeten de resultaten van de onschadelijkheids- en residuproeven en, indien nodig, nieuwe preklinische en klinische proeven met betrekking tot de samenvoeging worden overgelegd overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder j), maar is het niet nodig de wetenschappelijke documentatie voor elke werkzame stof afzonderlijk te verstrekken.

Artikel 13 quater

Nadat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, kan de houder van deze vergunning erin toestemmen dat bij de behandeling

▼M1

van een volgende aanvraag voor een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik met dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stoffen en met dezelfde farmaceutische vorm gebruik wordt gemaakt van de documentatie over de farmaceutische proeven, de onschadelijkheids- en residuproeven en de preklinische en klinische proeven, die in het dossier van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is opgenomen.

Artikel 13 quinquies

In afwijking van artikel 12, lid 3, eerste alinea, onder j), is in het geval van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik de aanvrager onder uitzonderlijke omstandigheden niet gehouden de resultaten van bepaalde veldproeven bij de beoogde diersoort te verstrekken indien deze om naar behoren gemotiveerde redenen, en met name ingevolge andere communautaire bepalingen, niet kunnen worden uitgevoerd.

Artikel 14

De samenvatting van de productkenmerken bevat in onderstaande volgorde de volgende inlichtingen:

1) naam van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, gevolgd door de concentratie en de farmaceutische vorm.

2) kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stoffen en excipiënten, waarvan de kennis onmisbaar is voor een juiste toediening van het geneesmiddel. De gebruikelijke algemene benamingen of de scheikundige benamingen moeten worden gebruikt.

3) farmaceutische vorm.

4) klinische gegevens:

   4.1. diersoorten waarvoor het geneesmiddel is bestemd,

   4.2. bij welke aandoening te gebruiken met specificering van de diersoorten waarvoor het geneesmiddel is bestemd,

   4.3. contra-indicaties,

   4.4. bijzondere waarschuwingen voor iedere diersoort waarvoor het geneesmiddel is bestemd,

   4.5. bijzondere voorzorgsmaatregelen bij het gebruik, waaronder de bijzondere voorzorgsmaatregelen die in acht moeten worden genomen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient,

   4.6. bijwerkingen (frequentie en ernst),

   4.7. gebruik tijdens drachtigheid, lactatie of eierproductie,

   4.8. interacties met andere geneesmiddelen of andere vormen van interactie,

   4.9. dosering en wijze van toediening,

   4.10. overdosering (symptomen, noodprocedures, tegengiffen), in voorkomend geval,

   4.11. wachttijden voor de verschillende levensmiddelen, waaronder die waarvoor geen wachttijd is.

5) Farmacologische eigenschappen:

   5.1. farmacodynamische eigenschappen,

   5.2. farmacokinetische bijzonderheden.

6) Farmaceutische gegevens:

   6.1. lijst van excipientia,

▼M1

6.2. voornaamste onverenigbaarheden,

6.3. uiterste gebruiksduur, zo nodig na reconstitutie van het geneesmiddel of wanneer de primaire verpakking voor het eerst wordt geopend,

6.4. bijzondere voorzorgsmaatregelen bij opslag,

6.5. aard en samenstelling van de primaire verpakking,

6.6. bijzondere voorzorgsmaatregelen bij de verwijdering van niet-gebruikte geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik of, in voorkomend geval, van afvalstoffen die ontstaan bij het gebruik van die geneesmiddelen.

7) De houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

8) De nummers van de vergunning voor het in de handel brengen.

9) Datum van de eerste toelating of van de verlenging van de toelating.

10) datum van herziening van de tekst.

Voor vergunningen krachtens artikel 13 behoeven de delen van de samenvatting van productkenmerken van het referentiegeneesmiddel die verwijzen naar indicaties of doseringsvormen, die nog onder het octrooirecht vielen op het tijdstip waarop een generiek geneesmiddel op de markt werd gebracht, niet te worden vermeld.

Artikel 15

1. De aanvrager ziet erop toe dat de in artikel 12, lid 3, tweede alinea, bedoelde uitvoerige, kritische samenvattingen, alvorens bij de bevoegde autoriteiten te worden ingediend, worden opgesteld en ondertekend door personen die de vereiste technische capaciteiten of beroepskwalificaties bezitten, vermeld in een beknopt curriculum vitae.

2. De personen die de in lid 1 bedoelde technische capaciteiten of beroepskwalificaties bezitten, moeten een eventuele verwijzing naar de in artikel 13 bis, lid 1, bedoelde bibliografie overeenkomstig de voorwaarden van bijlage I rechtvaardigen.

3. In een bijlage van de uitvoerige, kritische samenvattingen moet een kort curriculum vitae van de in lid 1 bedoelde personen worden opgenomen.

▼B

HOOFDSTUK 2

Voor homeopatische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik geldende bijzondere bepalingen

▼M1

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 de artikelen 17, 18 en 19 worden geregistreerd of toegelaten, behalve indien die geneesmiddelen vallen onder een registratie of toelating in overeenstemming met de nationale wetgeving tot en met 31 december 1993. Voor homeopathische geneesmiddelen die zijn geregistreerd overeenkomstig artikel 17, zijn artikel 32 en artikel 33, leden 1 tot en met 3 van toepassing.

2. De lidstaten voeren een speciale vereenvoudigde registratieprocedure in voor de in artikel 17 bedoelde homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

▼M1

3. Homeopathische geneesmiddelen mogen in afwijking van artikel 10 onder de verantwoordelijkheid van een dierenarts aan niet voor de productie van levensmiddelen bestemde dieren worden toegediend.

4. In afwijking van artikel 11, leden 1 en 2, staan de lidstaten toe dat homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die bestemd zijn voor diersoorten die voor de productie van levensmiddelen zijn bestemd en waarvan de werkzame bestanddelen in bijlage II bij Verordening (EEG) nr. 2377/90 zijn opgenomen, onder de verantwoordelijkheid van een dierenarts worden toegediend. De lidstaten nemen passende maatregelen om het gebruik van homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die in een andere lidstaat overeenkomstig deze richtlijn voor het gebruik bij dezelfde diersoort zijn geregistreerd of toegelaten, te controleren.

▼B

Artikel 17

▼M1

1. Onverminderd de bepalingen van Verordening (EEG) nr. 2377/90 inzake de vaststelling van maximumwaarden voor residuen van farmacologisch werkzame stoffen die zijn bestemd voor dieren die voor de productie van levensmiddelen bestemd zijn, mogen aan een speciale vereenvoudigde registratieprocedure slechts homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden onderworpen die aan alle volgende voorwaarden voldoen:

a) de wijze van toediening is beschreven in de Europese Farmacopee of anders in de thans door de lidstaten officieel gebruikte farmacopees,

b) noch op het etiket noch in de informatie betreffende het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is een specifieke therapeutische indicatie vermeld,

c) 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.

Indien nieuwe wetenschappelijke kennis dit rechtvaardigt, kunnen de bepalingen van de eerste alinea, onder b) en c), worden aangepast overeenkomstig de in artikel 89, lid 2, bedoelde procedure.

De lidstaten bepalen bij de registratie hoe het geneesmiddel met betrekking tot de verstrekking wordt ingedeeld (kanalisatie).

▼B

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.

▼M1

_____

▼B

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 grond-

▼B

stoffen, 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,

▼M1

— productie- en controledossier voor elke farmaceutische vorm en een beschrijving van de verdunnings- en potentiëringsmethode,

▼B

— de fabricagevergunning voor de betrokken geneesmiddelen,

— een kopie van de voor dezelfde geneesmiddelen in andere lidstaten eventueel verkregen registraties of vergunningen,

▼M1

— een of meer modellen van de buitenverpakking en van de primaire verpakking van de te registreren geneesmiddelen,

▼B

— gegevens betreffende de houdbaarheid van het geneesmiddel,

▼M1

— de voorgestelde wachttijd tezamen met alle daarvoor vereiste gronden.

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 14.

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 onschadelijkheidsproeven en de preklinische en klinische proeven op niet onder artikel 17, lid 1, vallende homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die zijn bestemd voor gezelschapsdieren en voor exotische diersoorten die niet voor de productie van levensmiddelen bestemd zijn. In dat geval stelt de lidstaat de Commissie in kennis van de geldende bijzondere voorschriften.

▼B

Artikel 20

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

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

HOOFDSTUK 3

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

▼M1

Artikel 21

1. De lidstaten nemen alle passende bepalingen om te waarborgen dat de procedure voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik

▼M1

niet langer duurt dan maximaal 210 dagen vanaf de indiening van een geldige aanvraag.

Met het oog op de verlening van een vergunning voor het in de handel brengen voor hetzelfde geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in meer dan één lidstaat moeten de aanvragen overeenkomstig de bepalingen van de artikelen 31 tot en met 43 worden ingediend.

2. Wanneer een lidstaat vaststelt dat een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen voor eenzelfde geneesmiddel al in een andere lidstaat in behandeling is, weigert de betrokken lidstaat de aanvraag te beoordelen en stelt hij de aanvrager ervan in kennis dat de artikelen 31 tot en met 43 op deze aanvraag van toepassing zijn.

Artikel 22

Een lidstaat die overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder n), 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, wijst de aanvraag af indien deze niet overeenkomstig de artikelen 31 tot en met 43 is ingediend.

Artikel 23

Voor het onderzoek van de overeenkomstig de artikelen 12 tot en met 13 quinquies ingediende aanvraag:

1) moet de bevoegde autoriteit van een lidstaat nagaan of het overgelegde dossier met de artikelen 12 tot en met 13 quinquies in overeenstemming is en onderzoeken of aan de voorwaarden voor het verlenen 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 onderwerpen aan een onderzoek door een officieel laboratorium voor de controle van geneesmiddelen of door een daartoe door een lidstaat aangewezen laboratorium, en zich ervan vergewissen dat de door de fabrikant toegepaste en overeenkomstig artikel 12, lid 3, eerste alinea, onder i), in het dossier beschreven controlemethoden bevredigend zijn;

3) kan de bevoegde autoriteit van een lidstaat op dezelfde wijze, met name door overleg met het nationale of communautaire referentielaboratorium, zich ervan vergewissen dat de door de aanvrager overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder j), tweede streepje, voorgelegde analytische methode voor de opsporing van residuen bevredigend is;

4) kan de bevoegde autoriteit van een lidstaat in voorkomend geval van de aanvrager verlangen dat hij het dossier ten aanzien van de in de artikelen 12 tot en met 13 quinquies 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.

▼B

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

▼B

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.

▼M1

Artikel 25

1. Bij het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen, deelt de bevoegde autoriteit de vergunninghouder de door haar goedgekeurde samenvatting van de kenmerken van het product mee.

2. De bevoegde autoriteit treft de nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat de gegevens over het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, en in het bijzonder de etikettering en de bijsluiter ervan, in overeenstemming zijn met de samenvatting van de productkenmerken die bij of na het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen is goedgekeurd.

3. De bevoegde autoriteit maakt onverwijld de vergunning voor het in de handel brengen en de samenvatting van de kenmerken van het product, van elk door haar toegelaten geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik voor het publiek toegankelijk.

4. De bevoegde autoriteit stelt een rapport op met een beoordeling van en opmerkingen over het dossier betreffende de resultaten van de farmaceutische proeven, de onschadelijkheids- en residuproeven en de preklinische en klinische proeven op het betrokken 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.

De bevoegde autoriteit maakt onverwijld het beoordelingsrapport en de motieven voor haar advies, met weglating van alle vertrouwelijke commerciële informatie, voor het publiek toegankelijk.

▼B

Artikel 26

▼M1

1. Bij de vergunning voor het in de handel brengen kan de houder worden verplicht op de primaire verpakking en/of op de buitenverpakking en op de bijsluiter, wanneer deze vereist is, andere vermeldingen aan te brengen die van wezenlijk belang zijn voor de veiligheid en de bescherming van de gezondheid, met inbegrip van de bij het gebruik te nemen bijzondere voorzorgsmaatregelen en andere waarschuwingen op grond van de in artikel 12, lid 3, onder j), en de in de artikelen 13 tot en met 13 quinquies bedoelde proeven of de na het in de handel brengen bij het gebruik van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik opgedane ervaringen.

———————

3. In uitzonderlijke omstandigheden kan na overleg met de aanvrager aan een vergunning de eis worden verbonden dat de aanvrager specifieke procedures invoert, in het bijzonder betreffende de veiligheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, het in kennis stellen van de bevoegde autoriteiten van eventuele incidenten in verband met het gebruik ervan en eventueel te treffen maatregelen. Deze vergunningen kunnen alleen om objectieve en controleerbare redenen worden verleend. Verlenging van de vergunning moet worden gekoppeld aan een jaarlijkse herbeoordeling van deze voorwaarden.

▼B

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.

▼M1

2. De bevoegde autoriteit van een lidstaat kan van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verlangen dat hij substanties verstrekt in hoeveelheden die nodig zijn voor de controles om de aanwezigheid van residuen van de betrokken geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik op te kunnen sporen.

Op verzoek van de bevoegde autoriteit draagt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen er met zijn vakkennis toe bij de uitvoering van de analytische methode voor de opsporing van residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in het overeenkomstig de bepalingen van Richtlijn 96/23/EG van de Raad van 29 april 1996 inzake controlemaatregelen ten aanzien van bepaalde stoffen en residuen daarvan in levende dieren en in producten daarvan ([1]) aangewezen nationaal referentielaboratorium te vergemakkelijken.

3. De houder van de vergunning stelt de bevoegde autoriteit onverwijld in kennis van alle nieuwe informatie welke kan leiden tot wijziging van de gegevens en bescheiden als bedoeld in artikel 12, lid 3, artikel 13, artikel 13 bis, artikel 13 ter en artikel 14 of bijlage I.

Hij stelt de bevoegde autoriteit met name onverwijld in kennis van elk door de bevoegde autoriteit van elk land waar het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in de handel wordt gebracht, opgelegd verbod of opgelegde beperking en van alle andere nieuwe gegevens die op de beoordeling van de voordelen en risico's van het betrokken geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik van invloed kunnen zijn.

Teneinde een permanente afweging van voordelen en risico's mogelijk te maken, kan de bevoegde autoriteit de houder van een vergunning voor het in de handel brengen te allen tijde verzoeken om gegevens waaruit blijkt dat de afweging van de voordelen en de risico's gunstig blijft uitvallen.

———————

5. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen legt elke door hem voorgenomen wijziging in de in de artikelen 12 tot en met 13 quinquies bedoelde gegevens of bescheiden onverwijld ter goedkeuring aan de bevoegde autoriteiten voor.

Artikel 27 bis

Nadat er een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, deelt de vergunninghouder de bevoegde autoriteit van de lidstaat die de vergunning heeft verleend de datum mee waarop het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik daadwerkelijk in die lidstaat in de handel wordt gebracht, met inachtneming van de verschillende goedgekeurde aanbiedingsvormen.

Wanneer het in de handel brengen van dit geneesmiddel in die lidstaat tijdelijk of definitief wordt stopgezet, deelt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen dit eveneens mee aan de bevoegde auto-

([1]) PB L 125 van 23.5.1996, blz. 1. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Verordening (EG) nr. 806/2003 (PB L 122 van 16.5.2003, blz. 1).

▼M1

riteit. Mededeling geschiedt, behoudens in uitzonderlijke omstandigheden, minimaal 2 maanden voordat het in de handel brengen van het product wordt onderbroken.

Op verzoek van de bevoegde autoriteit, met name in de context van geneesmiddelenbewaking, verstrekt de vergunninghouder de bevoegde autoriteit alle informatie over het afzetvolume van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en alle in zijn bezit zijnde gegevens omtrent het aantal voorschriften.

Artikel 28

1. Onverminderd de leden 4 en 5 is een vergunning voor het in de handel brengen vijf jaar geldig.

2. De vergunning kan na vijf jaar worden verlengd nadat de voordelen en de risico's opnieuw tegen elkaar zijn afgewogen.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient daartoe ten minste zes maanden voordat de vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig lid 1 haar geldigheid verliest een geconsolideerde lijst van alle ingediende documenten met betrekking tot kwaliteit, veiligheid en doeltreffendheid in, inclusief alle veranderingen die zijn aangebracht sedert de vergunning is verleend. De bevoegde autoriteit kan van de indiener verlangen dat hij de op deze lijst voorkomende documenten op om het even welk moment overlegt.

3. De vergunning voor het in de handel brengen is na de verlenging voor onbeperkte tijd geldig, tenzij de bevoegde autoriteit, op gerechtvaardigde gronden in verband met de geneesmiddelenbewaking, besluit de vergunning eenmaal voor nogmaals vijf jaar te verlengen overeenkomstig lid 2.

4. Iedere vergunning voor het in de handel brengen die niet binnen drie jaar na de verlening ervan wordt gevolgd door het daadwerkelijk in de handel brengen van het desbetreffende geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in de lidstaat die de vergunning heeft verleend, verliest haar geldigheid.

5. Indien een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is verleend en dat eerder in de handel is gebracht in de lidstaat die de vergunning heeft verleend, in die lidstaat gedurende drie opeenvolgende jaren niet meer daadwerkelijk in de handel is, verliest de voor dat geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik verleende vergunning haar geldigheid.

6. In uitzonderlijke omstandigheden en om redenen van de gezondheid van mens of dier kan de bevoegde autoriteit vrijstelling verlenen van het bepaalde in de leden 4 en 5. Die vrijstelling moet naar behoren worden gemotiveerd.

▼B

Artikel 29

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

▼M1

Artikel 30

De vergunning voor het in de handel brengen wordt geweigerd wanneer het bij de bevoegde autoriteiten ingediende dossier niet in overeenstemming is met de bepalingen van de artikelen 12 tot en met 13 quinquies en 15.

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

a) dat de verhouding voordelen/risico's van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in de bij de aanvraag van de vergunning be-

▼M1

oogde gebruiksomstandigheden niet gunstig is, in het bijzonder rekening houdend met de voordelen voor de gezondheid en het welzijn van de dieren en met de veiligheid voor de consument, indien de aanvraag betrekking heeft op geneesmiddelen voor zoötechnisch gebruik, of

b) dat het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik geen therapeutische werking heeft of dat de therapeutische werking van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik 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 de door de aanvrager voorgestelde etikettering of bijsluiter niet met deze richtlijn in overeenstemming zijn, of

f) dat het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt aangeboden voor een gebruik dat op grond van andere communautaire voorschriften verboden is.

Zolang nog geen communautaire regeling is goedgekeurd, kunnen de bevoegde autoriteiten evenwel de vergunning voor een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik weigeren indien deze maatregel noodzakelijk is ter bescherming van de volksgezondheid, van de consument of van de gezondheid van de dieren.

De aanvrager of houder van een vergunning voor het in de handel brengen is verantwoordelijk voor de juistheid van de door hem ingediende bescheiden en gegevens.

HOOFDSTUK 4

Procedure voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedure

Artikel 31

1. Er wordt een coördinatiegroep opgericht om alle vraagstukken in verband met de afgifte van vergunningen voor het in de handel brengen van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in twee of meer lidstaten overeenkomstig de procedures van dit hoofdstuk te onderzoeken. Het secretariaat van deze coördinatiegroep berust bij het Bureau.

2. De coördinatiegroep bestaat uit een vertegenwoordiger van iedere lidstaat, die wordt benoemd voor een termijn van drie jaar, met mogelijkheid tot verlenging. De leden van de coördinatiegroep kunnen zich doen vergezellen door deskundigen.

3. De coördinatiegroep stelt zijn reglement van orde vast, dat in werking treedt na gunstig advies van de Commissie. Dit reglement van orde wordt openbaar gemaakt.

Artikel 32

1. Ter verkrijging van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in meer dan een lidstaat dient de aanvrager bij deze lidstaten een aanvraag in op basis van een identiek dossier. Het dossier voor de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen bevat alle administratieve bescheiden en wetenschappelijke en technische documentatie die is bedoeld in

▼M1

de artikelen 12 tot en met 14. De ingediende informatie omvat ook een lijst van de lidstaten waarop de aanvraag betrekking heeft.

De aanvrager verzoekt een van deze lidstaten als referentielidstaat op te treden en overeenkomstig de bepalingen van lid 2 of 3 een beoordelingsrapport over het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik op te stellen.

In voorkomend geval omvat het beoordelingsrapport een analyse ten behoeve van artikel 13 of artikel 13 bis, lid 3.

2. Indien op het moment van de aanvraag al een vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is verleend, erkennen de betrokken lidstaten de door de referentielidstaat verleende vergunning. Hiertoe verzoekt de houder van een vergunning voor het in de handel brengen de referentielidstaat een beoordelingsrapport op te stellen of, indien nodig, een bestaand beoordelingsrapport bij te werken. Binnen 90 dagen na de ontvangst van de geldige aanvraag stelt de referentielidstaat het beoordelingsrapport op of werkt deze het bij. Na goedkeuring worden het beoordelingsrapport, de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter naar de betrokken lidstaten en naar de aanvrager gezonden.

3. Indien op het moment van de aanvraag geen vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is verleend, verzoekt de aanvrager de referentielidstaat een ontwerpbeoordelingsrapport, een ontwerpsamenvatting van de productkenmerken en een ontwerpetikettering en -bijsluiter op te stellen. De referentielidstaat stelt deze ontwerpen binnen 120 dagen na ontvangst van de geldige aanvraag op en zendt deze naar de betrokken lidstaten en naar de aanvrager.

4. Binnen negentig dagen na ontvangst van de in de leden 2 en 3 bedoelde documenten keuren de betrokken lidstaten het beoordelingsrapport, de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter goed en stellen de referentielidstaat hiervan in kennis. Deze registreert dat er algehele overeenstemming is bereikt, sluit de procedure en stelt de aanvrager hiervan in kennis.

5. Iedere lidstaat waar overeenkomstig de bepalingen van lid 1 een aanvraag is ingediend, neemt binnen dertig dagen na de vaststelling van de algehele overeenstemming een beslissing in overeenstemming met het beoordelingsrapport, de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter, zoals deze zijn goedgekeurd.

Artikel 33

1. Indien een lidstaat het beoordelingsrapport, de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter wegens mogelijke ernstige risico's voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu niet binnen de in artikel 32, lid 4, bedoelde termijn kan goedkeuren, motiveert hij zijn standpunt uitvoerig en stelt hij de referentielidstaat, de andere betrokken lidstaten en de aanvrager in kennis van zijn redenen. De punten waarover verschil van inzicht bestaat, worden onverwijld aan de coördinatiegroep meegedeeld.

Wanneer een lidstaat waar een aanvraag is ingediend, een beroep doet op de in artikel 71, lid 1, bedoelde motieven, wordt deze lidstaat niet meer als een betrokken lidstaat in de zin van dit hoofdstuk beschouwd.

2. De Commissie stelt richtsnoeren vast waarin een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mensen of dieren of voor het milieu wordt gedefinieerd.

3. In de coördinatiegroep stellen alle in lid 1 bedoelde lidstaten alles in het werk om overeenstemming te bereiken over de te nemen maatregelen. Zij bieden de aanvrager de gelegenheid zijn standpunt mondeling of schriftelijk toe te lichten. Indien de lidstaten binnen zestig dagen nadat aan de coördinatiegroep is meegedeeld over welke punten

▼M1

verschil van inzicht bestaat, overeenstemming bereiken, registreert de referentielidstaat de algehele overeenstemming, sluit hij de procedure en stelt hij de aanvrager hiervan in kennis. Artikel 32, lid 5, is van toepassing.

4. Indien de lidstaten binnen de termijn van zestig dagen geen overeenstemming hebben bereikt, wordt het Bureau hiervan onverwijld in kennis gesteld, zodat de procedure van de artikelen 36, 37 en 38 kan worden ingeleid. Het Bureau wordt een uitvoerige beschrijving van de punten waarover geen overeenstemming kon worden bereikt en van de redenen hiervoor verstrekt. De aanvrager ontvangt een kopie van deze informatie.

5. Zodra de aanvrager ervan in kennis is gesteld dat de zaak aan het Bureau is voorgelegd, zendt hij onverwijld een kopie van de in artikel 32, lid 1, eerste alinea, bedoelde gegevens en bescheiden.

6. In het in lid 4 bedoelde geval kunnen de lidstaten die het beoordelingsrapport en de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter van de referentielidstaat hebben goedgekeurd, op verzoek van de aanvrager het in de handel brengen van het geneesmiddel toestaan zonder de uitkomst van de procedure van artikel 36 af te wachten. In dat geval wordt de vergunning verleend zonder afbreuk te doen aan de uitkomst van deze procedure.

Artikel 34

1. Indien voor een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik verscheidene aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig de artikelen 12 tot en met 14 zijn ingediend en de lidstaten onderling afwijkende beslissingen hebben genomen over de verlening, schorsing of intrekking van deze vergunning, kan een lidstaat, de Commissie of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen deze aangelegenheid aan het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, hierna „het Comité” genoemd, voorleggen om de procedure van de artikelen 36, 37 en 38 te volgen.

2. Om de harmonisering van in de Gemeenschap toegelaten geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te bevorderen en de doeltreffendheid van de bepalingen van de artikelen 10 en 11 te versterken leggen de lidstaten uiterlijk op 30 april 2005 aan de coördinatiegroep een lijst voor van de geneesmiddelen waarvoor geharmoniseerde samenvattingen van de productkenmerken moeten worden opgesteld.

De coördinatiegroep stelt een lijst van geneesmiddelen op waarbij rekening wordt gehouden met de voorstellen van de lidstaten, en legt deze voor aan de Commissie.

Op de in deze lijst opgenomen geneesmiddelen zijn volgens een samen met het Bureau opgesteld tijdschema de bepalingen van lid 1 van toepassing.

De Commissie stelt samen met het Bureau na overleg met de belanghebbenden de definitieve lijst en het tijdschema vast.

Artikel 35

1. De lidstaten, de Commissie, de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen moeten in bijzondere gevallen, wanneer de belangen van de Gemeenschap in het geding zijn, de aangelegenheid aan het Comité voorleggen om de procedure van de artikelen 36, 37 en 38 te volgen alvorens een beslissing wordt genomen over een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen, over de schorsing of de intrekking van een vergunning of over een 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.

▼M1

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

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

2. Indien de voorgelegde zaak betrekking heeft op een reeks geneesmiddelen of een therapeutische klasse, kan het Bureau de procedure beperken tot enkele specifieke delen van de vergunning.

In dat geval is artikel 39 uitsluitend op deze geneesmiddelen van toepassing indien zij vallen onder de in dit hoofdstuk bedoelde procedures voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen.

Artikel 36

1. Indien naar de procedure van dit artikel wordt verwezen, beraadslaagt het Comité en brengt het, binnen een termijn van 60 dagen nadat de zaak 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 het Comité deze termijn echter, rekening houdend met de standpunten van de betrokken houders van de vergunningen voor het in de handel brengen, met maximaal 90 dagen verlengen.

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

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

3. Alvorens advies uit te brengen stelt het Comité de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in de gelegenheid binnen een door het Comité vast te stellen termijn een schriftelijke of mondelinge toelichting te geven.

Bij het advies van het Comité wordt een ontwerpsamenvatting van de productkenmerken en de ontwerpen voor de etikettering en de bijsluiter gevoegd.

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

Het Comité kan de in lid 1 genoemde termijn opschorten om de aanvrager of 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 aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen onmiddellijk 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 of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende samenvatting van de productkenmerken moet worden gewijzigd, of

— aan de vergunning voorwaarden moeten worden verbonden die essentieel worden geacht voor het veilig en werkzaam gebruik van het geneesmiddel alsook voor de geneesmiddelenbewaking, of

— een vergunning voor het in de handel brengen dient te worden geschorst, gewijzigd of ingetrokken.

▼M1

Binnen vijftien dagen na ontvangst van het advies kan de aanvrager of 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 heroverweegt het Comité zijn advies overeenkomstig artikel 62, lid 1, vierde alinea, van Verordening (EG) nr. 726/2004. De redenen voor het over het beroep genomen besluit worden bij het in lid 5 van dit artikel bedoelde beoordelingsrapport gevoegd.

5. Binnen 15 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 voor diergeneeskundig gebruik en van de redenen voor de genomen besluiten, naar de lidstaten, naar de Commissie en naar de aanvrager of 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 gunstig advies wordt uitgebracht, worden bij dit advies de volgende documenten gevoegd:

a) een ontwerpsamenvatting van de kenmerken van het product, als bedoeld in artikel 14; indien nodig worden daarin de verschillen tussen de in de lidstaten heersende veterinaire omstandigheden aangegeven;

b) indien van toepassing, de voorwaarden waaraan de vergunning wordt onderworpen in de zin van lid 4;

c) bijzonderheden omtrent aanbevolen voorwaarden en beperkingen met betrekking tot een veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik; en

d) de ontwerpetikettering en de ontwerpbijsluiter.

Artikel 37

Binnen 15 dagen na ontvangst van het advies stelt de Commissie een ontwerp op van de met betrekking tot de aanvraag vast te stellen beschikking, 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, bedoelde documenten bijgevoegd.

Indien de ontwerpbeschikking bij wijze van uitzondering afwijkt van het advies van het Bureau, voegt de Commissie tevens een gedetailleerde uiteenzetting van de redenen voor de afwijkingen bij.

De ontwerpbeschikking wordt aan de lidstaten en aan de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen gezonden.

▼B

Artikel 38

▼M1

1. De Commissie neemt een definitieve beschikking overeenkomstig de in artikel 89, lid 3, bedoelde procedure, zulks binnen 15 dagen na de afronding van de in dat artikel bedoelde procedure.

▼B

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.

▼B

Deze wijzigingen houden in dat:

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

▼M1

— de lidstaten over een termijn van 22 dagen beschikken om schriftelijke opmerkingen over de ontwerpbeschikking bij de Commissie in te dienen. Indien er echter snel een besluit genomen moet worden, kan de voorzitter naargelang de urgentie een kortere termijn vaststellen, die evenwel, behalve in uitzonderlijke omstandigheden, niet korter mag zijn dan 5 dagen,

— de lidstaten schriftelijk kunnen verzoeken dat het Permanent Comité in een plenaire vergadering de ontwerpbeschikking bespreekt.

▼B

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.

▼M1

3. De in lid 1 bedoelde beschikking wordt aan alle lidstaten gericht en wordt ter informatie aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of aan de aanvrager meegedeeld. Binnen dertig dagen na de kennisgeving van de beschikking verlenen de betrokken lidstaten en de referentielidstaat de vergunning voor het in de handel brengen of trekken zij deze in, dan wel passen zij de voorwaarden van de vergunning zodanig aan dat de vergunning aan de beschikking beantwoordt. Hierbij verwijzen zij naar de beschikking. Zij stellen de Commissie en het Bureau hiervan in kennis.

▼B

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.

▼M1

_____

▼B

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

▼B

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.

▼M1

2. Ten minste om de tien jaar publiceert de Commissie een verslag over de ervaring die is opgedaan met de toepassing van de in dit hoofdstuk beschreven procedures en stelt zij eventueel noodzakelijke wijzigingen ter verbetering van die procedures voor. De Commissie zendt dit verslag toe aan het Europees Parlement en de Raad.

Artikel 43

De bepalingen van artikel 33, leden 4, 5 en 6, en van de artikelen 34 tot en met 38 zijn niet van toepassing op de in artikel 17 bedoelde homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

De bepalingen van de artikelen 32 tot en met 38 zijn niet van toepassing op de in artikel 19, lid 2, bedoelde homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

▼B

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 uit verdeling, 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

▼B

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.

▼M1

4. De lidstaten zenden een kopie van de in lid 1 bedoelde vergunningen aan het Bureau. Het Bureau neemt deze informatie op in de in artikel 80, lid 6, bedoelde databank.

▼B

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.

▼B

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 verschafte 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 pesoneel 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;

▼M1

f) de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen na te leven en als grondstof alleen werkzame stoffen te gebruiken die zijn vervaardigd overeenkomstig de gedetailleerde richtsnoeren inzake goede praktijken bij de vervaardiging van grondstoffen;

▼B

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.

▼M1

Artikel 50 bis

1. Voor de toepassing van deze richtlijn wordt onder vervaardiging van als grondstoffen gebruikte werkzame stoffen verstaan de volledige of gedeeltelijke vervaardiging, dan wel de invoer van een werkzame stof die als grondstof, zoals gedefinieerd in bijlage I, deel 2, rubriek C, wordt gebruikt, alsmede de verschillende procédés met betrekking tot de verdeling, verpakking of presentatie vóór de verwerking ervan in een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, met inbegrip van het opnieuw verpakken en het opnieuw etiketteren, zoals dit met name gebeurt door een groothandelaar in grondstoffen.

2. De wijzigingen die noodzakelijk zijn om de bepalingen van lid 1 aan de wetenschappelijke en technische vooruitgang aan te passen, worden vastgesteld volgens de in artikel 89, lid 2, bedoelde procedure.

▼B

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.

▼M1

De in artikel 50, onder f), bedoelde beginselen inzake goede praktijken bij het vervaardigen van de werkzame stoffen die als grondstof worden gebruikt, worden vastgesteld in de vorm van gedetailleerde aanwijzingen.

De Commissie publiceert ook richtsnoeren over de vorm en inhoud van de in artikel 44, lid 1, bedoelde vergunning, over de in artikel 80, lid 3, bedoelde verslagen en over de vorm en de inhoud van het in artikel 80, lid 5, bedoelde certificaat van goede fabricagepraktijk.

▼B

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

▼M1

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

▼B

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.

▼B

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

▼M1

1. Degene die in een lidstaat de werkzaamheden van de in artikel 52, lid 1, bedoelde persoon verricht ten tijde van de tenuitvoerlegging van Richtlijn 81/851/EEG en niet aan de in artikel 53 bedoelde kwalifica-

▼M1

tiecriteria voldoet, is bevoegd deze activiteiten in de Gemeenschap te blijven verrichten.

▼B

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;

▼M1

b) voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik uit derde landen, ook al zijn deze in de Gemeenschap vervaardigd, moet iedere ingevoerde fabricagepartij in een lidstaat een volledige kwalitatieve analyse, een kwantitatieve analyse van ten minste alle werkzame stoffen en alle andere proeven of controles hebben ondergaan om de noodzakelijke kwaliteit van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te kunnen waarborgen met inachtneming van de eisen voor de vergunning voor het in de handel brengen.

▼B

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,

▼B

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. ►**M1** Behoudens bij de in artikel 17, lid 1, bedoelde geneesmiddelen keurt de bevoegde autoriteit de primaire verpakkingen en de buitenverpakkingen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik goed. Hierop moet in leesbaar schrift de volgende informatie zijn aangebracht, die in overeenstemming moet zijn met de krachtens de artikelen 12 tot en met 13 quinquies verstrekte gegevens en bescheiden en met de samenvatting van de productkenmerken: ◄

▼M1

a) naam van het geneesmiddel, gevolgd door de concentratie en de farmaceutische vorm. Wanneer het geneesmiddel slechts één werkzame stof bevat en de naam van het geneesmiddel een fantasienaam is, moet de algemene benaming worden vermeld;

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 algemene benamingen worden gebruikt;

▼B

c) het nummer van de fabricagepartij;

d) het nummer van de vergunning voor het in de handel brengen;

▼M1

e) de naam of handelsnaam en de woonplaats of plaats van vestiging van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en, in voorkomend geval, van de door de houder van de vergunning aangewezen vertegenwoordiger;

f) de diersoorten waarvoor het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is bestemd, de wijze van gebruik en eventueel de wijze van toediening. Daarbij moet ruimte worden vrijgelaten om de voorgeschreven dosering te vermelden;

g) de wachttijd voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die bestemd zijn voor diersoorten die voor de productie van levensmiddelen zijn bestemd, en wel voor alle betrokken diersoorten en voor

▼M1

de verschillende betrokken levensmiddelen (vlees en slachtafvallen, eieren, melk, honing), waaronder die waarvoor geen wachttijd is;

▼B

h) begrijpelijke aanduiding van de uiterste gebruiksdatum;

i) zo nodig, de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor bewaring;

▼M1

j) eventueel, de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of van de van geneesmiddelen afgeleide afvalstoffen, alsmede het vermelden van eventueel bestaande inzamelingssystemen;

▼B

k) zo nodig, de krachtens artikel 26, lid 1, verplichte aanduidingen;

▼M1

l) de vermelding „voor diergeneeskundig gebruik", of, in voorkomend geval, voor de in artikel 67 bedoelde geneesmiddelen, de vermelding „voor diergeneeskundig gebruik — alleen afgeven op voorschrift van een dierenarts".

▼B

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.

▼M1

5. Voor geneesmiddelen waarvoor krachtens Verordening (EG) nr. 726/2004 een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, kunnen de lidstaten toestaan of eisen dat de buitenverpakking aanvullende informatie bevat over de verspreiding, het bezit, de verkoop of de eventuele voorzorgsmaatregelen, mits deze informatie niet in strijd is met het communautaire recht of met de voorwaarden voor het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen en mits de informatie geen verkoopbevorderend karakter heeft.

Deze aanvullende informatie moet worden opgenomen in een blauwomlijnd kader, zodat deze duidelijk van de in lid 1 bedoelde informatie gescheiden is.

▼B

Artikel 59

▼M1

1. Wanneer het ampullen betreft, moet de in artikel 58, lid 1, bedoelde informatie op de buitenverpakking worden vermeld. Op de primaire verpakking zijn daarentegen slechts de volgende gegevens noodzakelijk:

▼B

— de benaming van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik,

— de hoeveelheid werkzame stoffen,

— de wijze van toediening,

— het nummer van de fabricagepartij,

— de uiterste gebruiksdatum,

▼B

— de vermelding „voor diergeneeskundig gebruik”.

▼M1

2. Bij kleine primaire verpakkingen, niet zijnde 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, bedoelde informatie moet op de buitenverpakking en op de primaire verpakking van de geneesmiddelen worden vermeld in de taal of de talen van het land waar het geneesmiddel in de handel wordt gebracht.

Artikel 60

Indien er geen buitenverpakking is, moet alle informatie die krachtens de artikelen 58 en 59 op deze verpakking moet voorkomen, op de primaire verpakking worden aangebracht.

▼B

Artikel 61

▼M1

1. In de verpakking van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moet een bijsluiter zijn opgenomen, tenzij alle krachtens dit artikel vereiste informatie op de primaire verpakking 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, waarbij deze is gevoegd. De bijsluiter moet in voor het grote publiek begrijpelijke bewoordingen zijn gesteld in de officiële taal of talen van de lidstaat waar het geneesmiddel in de handel wordt gebracht.

Het bepaalde in de eerste alinea staat niet in de weg dat de bijsluiter in verschillende talen wordt opgesteld, op voorwaarde dat de informatie in alle gebruikte talen gelijk is.

Wanneer het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik alleen bestemd is om door de dierenarts te worden toegediend, kan de bevoegde autoriteit ontheffing verlenen van de verplichting om bepaalde gegevens op het etiket en in de bijsluiter van het betrokken geneesmiddel te vermelden en van de verplichting om de bijsluiter op te stellen in de officiële taal of talen van de lidstaat waar het geneesmiddel in de handel wordt gebracht.

2. De bevoegde autoriteiten dienen de bijsluiters goed te keuren. In de bijsluiters moet ten minste de volgende informatie, in onderstaande volgorde, zijn opgenomen overeenkomstig de krachtens de artikelen 12 tot en met 13 quinquies verstrekte gegevens en bescheiden en de goedgekeurde samenvatting van de productkenmerken:

a) de naam of handelsnaam en de woonplaats of plaats van vestiging van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en van de fabrikant en, in voorkomend geval, van de vertegenwoordiger van de houder van de vergunning;

b) naam van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, gevolgd door de concentratie en de farmaceutische vorm. Wanneer het geneesmiddel slechts één werkzame stof bevat en de naam van het geneesmiddel een fantasienaam is, moet de algemene benaming worden vermeld. Indien het geneesmiddel krachtens de procedure van de artikelen 31 tot en met 43 onder verschillende namen in de betrokken lidstaten is toegelaten: een lijst van de namen waaronder het geneesmiddel in de lidstaten is toegelaten;

▼B

c) de therapeutische indicaties;

▼B

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.

▼M1

_____

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.

▼B

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".

▼M1

2. Op het etiket en, in voorkomend geval, in de bijsluiter van de in artikel 17, lid 1, bedoelde homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden, behalve de duidelijke vermelding „homeopathisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik zonder goedgekeurde therapeutische indicaties", 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 de overeenkomstig artikel 1, onder 8, gebruikte farmacopee; indien het homeopathische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik uit meer dan een homeopathische grondstof bestaat, kan de etikettering naast de wetenschappelijke benaming van deze grondstoffen ook een fantasienaam vermelden,

▼B

— 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,

▼B

— 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.

▼M1

TITEL VI

BEZIT VAN, HANDEL IN EN VERSTREKKING VAN GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

▼B

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 gesignaleerd.

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

▼M1

3 bis. De houder van een groothandelsvergunning moet beschikken over een noodplan dat de daadwerkelijke uitvoering garandeert van een maatregel tot het uit de handel nemen van geneesmiddelen op bevel van de bevoegde autoriteiten of in samenwerking met de fabrikant van het

▼M1

betrokken geneesmiddel of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ervan.

▼B

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.

▼M1

5. Iedere distributeur die een geneesmiddel uit een andere lidstaat invoert en geen houder is van een vergunning voor het in de handel brengen ervan, stelt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de bevoegde autoriteit van de lidstaat van invoer in kennis van zijn voornemen dit geneesmiddel in te voeren. In geval van geneesmiddelen waarvoor geen vergunning overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004 is verleend, geschiedt de kennisgeving aan de bevoegde autoriteit onverminderd bijkomende procedures waarin de wetgeving van die lidstaat voorziet

▼B

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. ►M1 Iedere persoon die krachtens lid 1 gemachtigd is om geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik af te leveren, moet een gedetailleerde documentatie bijhouden waarin voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die alleen op voorschrift kunnen worden verstrekt, 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.

▼M1

De gegevens worden gedurende vijf jaar voor inspectie ter beschikking van de bevoegde autoriteiten gehouden.

3. De lidstaten kunnen toestaan dat op hun grondgebied geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, bestemd voor dieren die voor de productie van levensmiddelen zijn bestemd en waarvoor een voorschrift van een dierenarts vereist is, worden afgeleverd door of onder toezicht van een daartoe gemachtigd persoon die overeenkomstig de nationale wetgeving passende garanties biedt wat betreft kwalificaties, registratie en rapportage. De lidstaten brengen de nationale bepalingen ter zake ter kennis van de Commissie. Deze bepaling geldt niet voor de aflevering van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik voor de orale of parenterale behandeling van bacteriële infecties.

▼M1

_____

▼B

Artikel 67

▼M1

Onverminderd strengere communautaire of nationale regels betreffende de verstrekking van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en ter bescherming van de gezondheid van mens en dier, mogen de volgende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik uitsluitend op voorschrift van een dierenarts aan het publiek worden verstrekt:

▼B

a) geneesmiddelen waarvoor officiële leverings- of gebruiksbeperkingen 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;

▼M1

aa) geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik ten behoeve van dieren die voor de productie van levensmiddelen bestemd zijn.

De lidstaten mogen echter vrijstellingen van deze eis toestaan op grond van criteria die volgens de procedure van artikel 89, lid 2 worden vastgesteld.

De lidstaten mogen nationale bepalingen blijven toepassen tot

i) de toepassingsdatum van het overeenkomstig de vorige alinea genomen besluit, of

ii) 1 januari 2007, indien er op 31 december 2006 nog geen besluit in die zin is genomen;

▼B

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,

— degene die de geneesmiddelen aan het dier toedient,

▼M1

_____

▼B

— 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;

▼M1

d) officinale geneesmiddelen, in de zin van artikel 3, lid 2, onder b), bestemd voor dieren die voor de productie van levensmiddelen zijn bestemd.

De lidstaten treffen alle nodige voorzieningen om te waarborgen dat voor geneesmiddelen die uitsluitend op voorschrift worden verstrekt, de hoeveelheid die wordt voorgeschreven en afgeleverd beperkt blijft tot hetgeen noodzakelijk is voor de beoogde behandeling of therapie.

Voorts is een voorschrift 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.

▼B

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

▼M1

De lidstaten zorgen ervoor dat de eigenaar of de verantwoordelijke van voor de productie van levensmiddelen bestemde dieren de bewijzen kan leveren van de aankoop, het bezit en de toediening van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik aan deze dieren gedurende een periode van vijf jaar na de toediening van de geneesmiddelen, ook als de dieren in de loop van de periode van vijf jaar worden geslacht.

▼B

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

▼M1

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

▼B

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;

▼B

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.

▼M1

De lidstaat kan ook een beroep doen op de bepalingen van de eerste alinea om een vergunning voor het in de handel brengen volgens een gedecentraliseerde procedure zoals bepaald in de artikelen 31 tot en met 43 te weigeren.

▼B

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

▼B

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.

▼M1

2. De lidstaten kunnen aan dierenartsen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg specifieke eisen stellen ten aanzien van de melding van vermoedelijke ernstige of onverwachte bijwerkingen of vermoedelijke bijwerkingen bij de mens.

▼B

Artikel 73

▼M1

Teneinde te waarborgen dat inzake in de Gemeenschap toegelaten geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik passende, geharmoniseerde administratieve besluiten worden genomen, rekening houdend met de verkregen informatie over vermoedelijke bijwerkingen van de 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 de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en met name over hun bijwerkingen bij dieren en bij mensen en voor de wetenschappelijke beoordeling van deze informatie.

▼B

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

▼M1

De lidstaten zorgen ervoor dat de relevante gegevens die met dit systeem worden verzameld, aan de overige lidstaten en aan het Bureau worden gezonden. Deze informatie moet worden opgenomen in de in artikel 57, lid 1, onder k), van Verordening (EG) nr. 726/2004 bedoelde databank en moet voor alle lidstaten permanent toegankelijk zijn en onverwijld door het publiek kunnen worden geraadpleegd.

▼B

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.

▼M1

Artikel 73 bis

Om de onafhankelijkheid van de bevoegde autoriteiten te waarborgen, moet het beheer van de kredieten voor de activiteiten die verband houden met geneesmiddelenbewaking, het functioneren van communicatienetwerken en markttoezicht voortdurend onder hun controle staan.

▼B

Artikel 74

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen wordt voortdurend en zonder onderbreking bijgestaan door een terzake ge-

▼B

kwalificeerde, voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon.

▼M1

Deze gekwalificeerde persoon moet in de Gemeenschap gevestigd zijn en verantwoordelijk zijn voor:

▼B

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.

▼M1

Artikel 75

1. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen registreert uitvoerig alle vermoedelijke bijwerkingen die zich in de Gemeenschap of in een derde land voordoen.

Behoudens in uitzonderlijke omstandigheden worden deze bijwerkingen langs elektronische weg meegedeeld in de vorm van een rapport overeenkomstig de in artikel 77, lid 1, bedoelde richtsnoeren.

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen registreert alle vermoedelijke ernstige bijwerkingen en bijwerkingen bij de mens in verband met het gebruik van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvan hij in kennis wordt gesteld, en meldt deze onmiddellijk en uiterlijk binnen vijftien dagen na ontvangst van de informatie aan de bevoegde instantie van de lidstaat op het grondgebied waarvan het voorval zich heeft voorgedaan.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen registreert voorts 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, en meldt deze onmiddellijk en uiterlijk binnen vijftien dagen na ontvangst van de informatie aan de bevoegde autoriteit van de lidstaat op het grondgebied waarvan het voorval zich heeft voorgedaan.

3. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zorgt ervoor dat alle vermoedelijke ernstige onverwachte bijwerkingen, alle vermoedelijke bijwerkingen bij de mens en elk vermoeden van overdracht via een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik van infectieuze stoffen, die zich op het grondgebied van een derde land voordoen, onmiddellijk en uiterlijk binnen vijftien dagen 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 autoriteiten van de lidstaten waar het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is toegelaten.

▼M1

4. In afwijking van de leden 2 en 3 garandeert de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, wanneer het gaat om geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die onder Richtlijn 87/22/EEG vallen of om geneesmiddelen waarvoor de procedures voor een vergunning voor het in de handel brengen in de zin van de artikelen 31 en 32 van deze richtlijn dan wel de procedures van de artikelen 36, 37 en 38 van deze richtlijn zijn gevolgd, dat alle vermoedelijke ernstige bijwerkingen en bijwerkingen bij de mens die zich in de Gemeenschap voordoen, op zodanige wijze worden bekendgemaakt dat de informatie voor de referentielidstaat of voor een als referentielidstaat aangewezen bevoegde instantie toegankelijk is. De referentielidstaat moet de verantwoordelijkheid voor de analyse en de follow-up van deze bijwerkingen op zich nemen.

5. Tenzij als voorwaarde voor de verlening van de vergunning voor het in de handel brengen of nadien overeenkomstig de in artikel 77, lid 1, bedoelde richtsnoeren andere eisen zijn vastgesteld, worden meldingen van alle bijwerkingen in de vorm van een periodiek veiligheidsverslag bij de bevoegde autoriteiten ingediend, hetzij onmiddellijk op verzoek, hetzij op zijn minst elke zes maanden vanaf de toelating totdat het geneesmiddel in de handel wordt gebracht. Daarnaast dienen er ook periodiek bijgewerkte veiligheidsrapporten te worden overgelegd, hetzij onmiddellijk op verzoek, hetzij op zijn minst om de zes maanden tijdens de eerste twee jaar nadat het geneesmiddel voor het eerst in de handel is gebracht en eenmaal per jaar tijdens de daaropvolgende twee jaren. Daarna dienen deze rapporten om de drie jaar dan wel onmiddellijk op verzoek te worden overgelegd.

In de periodieke veiligheidsverslagen wordt ook een wetenschappelijke beoordeling van de balans van voordelen en risico's van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik opgenomen.

6. Volgens de procedure van artikel 89, lid 2, kan lid 5 gewijzigd worden, in het licht van de ervaring die is opgedaan met de toepassing ervan.

7. Na de verlening van een vergunning voor het in de handel brengen kan de houder verzoeken de in lid 5 genoemde perioden te wijzigen volgens de procedure van Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Commissie ([1]).

8. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen mag, met betrekking tot het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik waarvoor de vergunning is afgegeven, geen informatie verstrekken aan het publiek over zorgwekkende vraagstukken die verband houden met de geneesmiddelenbewaking zonder de bevoegde autoriteit daarvan vooraf of gelijktijdig in kennis te stellen.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zorgt er in ieder geval voor dat de informatie objectief wordt gepresenteerd en niet misleidend is.

De lidstaten nemen de nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat aan een houder van een vergunning voor het in de handel brengen die deze verplichtingen niet nakomt doeltreffende, evenredige en afschrikwekkende sancties worden opgelegd.

▼B

Artikel 76

▼M1

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 voor diergeneeskun-

([1]) PB L 159 van 27.6.2003, blz. 1.

▼M1

dig gebruik te vergemakkelijken, met de bedoeling dat alle bevoegde autoriteiten de informatie op hetzelfde ogenblik kunnen ontvangen.

▼B

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.

▼M1

In overeenstemming met deze richtsnoeren gebruikt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voor de indiening van de verslagen over bijwerkingen een op internationaal niveau aanvaarde terminologie voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

Deze richtsnoeren worden door de Commissie gepubliceerd en bij de opstelling ervan wordt rekening gehouden met de internationale harmonisatiewerkzaamheden op het gebied van de geneesmiddelenbewaking.

▼B

2. Voor de intepretatie 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.

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.

▼M1

2. In noodgevallen kan de betrokken lidstaat ter bescherming van de gezondheid van mens of dier 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.

3. Wanneer het Bureau in kennis wordt gesteld van de toepassing van lid 1 of lid 2 geeft het naargelang de urgentie van de aangelegenheid zo snel mogelijk zijn advies.

▼M1

Op basis van dit advies kan de Commissie de lidstaten waar het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in de handel wordt gebracht, verzoeken onmiddellijk tijdelijke maatregelen te nemen.

De definitieve maatregelen worden volgens de in artikel 89, lid 3, bedoelde procedure vastgesteld.

▼B

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

▼M1

1. De bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat ziet er op toe door middel van herhaalde en, zo nodig, onaangekondigde inspecties en eventueel door een officieel voor geneesmiddelencontroles erkend en ad hoc aangewezen laboratorium voor het uitvoeren van proeven op monsters, dat de wettelijke voorschriften betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden nageleefd.

De bevoegde autoriteit kan ook onaangekondigde, inspecties verrichten bij de fabrikanten van werkzame stoffen die als grondstof voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden gebruikt, alsmede in de gebouwen van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, indien zij redenen denkt te hebben om aan te nemen dat de bepalingen van artikel 51 niet worden nageleefd. Deze inspecties kunnen ook worden verricht op verzoek van een andere lidstaat, van de Commissie of van het Bureau.

Ter controle van de overeenstemming van de gegevens die voor het verkrijgen van een certificaat van overeenstemming met de monografieën van de Europese Farmacopee zijn ingediend, kan de instantie voor de normalisatie van nomenclaturen en kwaliteitsnormen in de zin van het Verdrag inzake de samenstelling van een Europese farmacopee ([1]) (het Europees Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit) de Commissie of het Bureau om een dergelijke inspectie verzoeken indien de desbetreffende grondstof in een monografie van de Europese Farmacopee voorkomt.

De bevoegde autoriteit van een lidstaat kan op verzoek van een fabrikant van een grondstof een inspectie bij hem uitvoeren.

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 mede met het oog op een onafhankelijke analyse door een officieel voor geneesmiddelencontroles erkend of daartoe door een lidstaat aangewezen laboratorium;

c) kennis te nemen van alle documenten die betrekking hebben op hetgeen wordt geïnspecteerd, onder voorbehoud van de op 9 oktober

([1]) PB L 158 van 25.6.1994, blz. 19.

▼M1

1981 in de lidstaten van kracht zijnde bepalingen die deze bevoegdheid met betrekking tot de beschrijving van de fabricagewijze beperken;

d) inspecties te verrichten in de gebouwen, registers en bescheiden van de houders van een vergunning voor het in de handel brengen of van elke onderneming die door de houder is belast met de in titel VII, en met name in de artikelen 74 en 75, beschreven activiteiten.

▼B

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.

▼M1

3. Het daartoe gemachtigde personeel van de bevoegde autoriteit brengt na iedere inspectie als bedoeld in lid 1, verslag uit over de naleving van de beginselen en richtsnoeren inzake goede fabricagepraktijken als bedoeld in artikel 51, of in voorkomend geval, van de in titel VII gestelde eisen. De inhoud van deze verslagen wordt medegedeeld aan de fabrikant of aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, bij wie de inspectie is verricht.

4. Onverminderd eventuele overeenkomsten tussen de Gemeenschap en een derde land kan een lidstaat, de Commissie of het Bureau een in een derde land gevestigde fabrikant verzoeken zich aan een in lid 1 bedoelde inspectie te onderwerpen.

5. Binnen negentig dagen na een in lid 1 bedoelde inspectie wordt een certificaat van goede fabricagepraktijken voor de fabrikant opgesteld indien de inspectie tot de conclusie leidt dat hij zich aan de beginselen en richtsnoeren inzake goede fabricagepraktijken als bedoeld in de communautaire wetgeving houdt.

Indien de inspectie voor het verkrijgen van een certificaat van overeenstemming met de monografieën op verzoek van de Europese Farmacopee wordt uitgevoerd, wordt een dergelijk certificaat afgegeven indien daaraan wordt voldaan.

6. De lidstaten laten de door hen afgegeven certificaten van goede fabricagepraktijk opnemen in een communautaire databank die namens de Gemeenschap door het Bureau wordt bijgehouden.

7. Indien een inspectie als bedoeld in lid 1 tot de conclusie leidt dat de fabrikant zich niet aan de beginselen en richtsnoeren inzake goede fabricagepraktijken als bedoeld in de communautaire wetgeving houdt, wordt deze informatie opgenomen in de in lid 6 bedoelde communautaire databank.

▼B

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 er-

▼B

voor 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.

▼M1

Artikel 82

1. Indien een lidstaat zulks om redenen van de gezondheid van mens of dier 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 deze, vóór het in de handel brengen, van de partijen van het product in onverpakte vorm en/of van dat geneesmiddel ter controle monsters verschaft aan een officieel laboratorium voor geneesmiddelencontrole.

2. Op verzoek van de bevoegde autoriteiten levert de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de in lid 1 bedoelde monsters met spoed, samen met de in artikel 81, lid 2, bedoelde controleverslagen.

De bevoegde autoriteit stelt de andere lidstaten waar het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is toegelaten en het Europese Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit in kennis van zijn voornemen de betrokken partij(en) te controleren.

In dat geval mogen de bevoegde autoriteiten van een andere lidstaat niet eveneens de bepalingen van lid 1 toepassen.

3. Na bestudering van de in artikel 81, lid 2, bedoelde controleverslagen voert het met de controle belaste laboratorium op de geleverde monsters alle door de fabrikant op het eindproduct uitgevoerde proeven opnieuw uit overeenkomstig de hiertoe in het dossier voor de vergunning voor het in de handel brengen vervatte bepalingen.

De lijst van de door het met de controle belaste laboratorium opnieuw uit te voeren proeven kan evenwel worden beperkt tot de proeven die gerechtvaardigd zijn, op voorwaarde dat alle betrokken lidstaten hiermee instemmen, en ook het Europese Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit, als dat relevant is.

Voor immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvoor krachtens Verordening (EG) nr. 726/2004 een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, kan de lijst van de door het controlelaboratorium opnieuw uit te voeren proeven alleen worden ingekort nadat het Bureau daarmee heeft ingestemd.

4. Alle betrokken lidstaten dienen de resultaten van de proeven te erkennen.

5. Tenzij aan de Commissie wordt medegedeeld 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 bevoegde autoriteit stelt de andere betrokken lidstaten, het Europees Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit, de houder van de vergunning en in voorkomend geval de fabrikant binnen dezelfde termijn in kennis van het resultaat van deze proeven.

Indien een bevoegde autoriteit vaststelt dat een partij van een immunologisch product voor diergeneeskundig gebruik niet in overeenstemming is met de controleverslagen van de fabrikant of met de specificaties in de vergunning voor het in de handel brengen, neemt zij alle nodige maatregelen tegen de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en in voorkomend geval de fabrikant, en stelt zij de andere lidstaten waar het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is toegelaten, hiervan in kennis.

▼B

Artikel 83

1. ►M1 De vergunning voor het in de handel brengen wordt door de bevoegde autoriteiten van de lidstaten geschorst, ingetrokken of gewijzigd wanneer blijkt dat: ◄

▼M1

a) de afweging van voordelen en risico's van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik onder de toegelaten gebruiksvoorwaarden niet gunstig is, in het bijzonder rekening houdend met de voordelen voor de gezondheid en het welzijn van de dieren en met de veiligheid van de consument, indien de vergunning betrekking heeft op geneesmiddelen voor zoötechnisch gebruik;

▼B

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;

▼M1

_____

f) de krachtens artikel 12 tot en met 13 quinquies en artikel 27 in het dossier voorkomende informatie onjuist is;

▼B

g) de in artikel 81, lid 1, bedoelde controles niet zijn verricht.

▼M1

_____

Wanneer nog geen communautaire regeling is vastgesteld, kunnen de bevoegde autoriteiten 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;

▼B

2. ►M1 De vergunning voor het in de handel brengen wordt geschorst, ingetrokken of gewijzigd wanneer bewezen is dat: ◄

▼M1

a) de krachtens artikel 12 tot en met 13 quinquies in het dossier voorkomende inlichtingen niet zijn gewijzigd overeenkomstig artikel 27, leden 1 en 5;

▼B

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:

▼M1

a) blijkt dat de afweging van voordelen en risico's van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik onder de toegelaten gebruiksvoorwaarden niet gunstig is, in het bijzonder rekening houdend met de

▼M1

voordelen voor de gezondheid en het welzijn van de dieren en met de veiligheid en de gezondheidsvoordelen voor de consument, indien de vergunning betrekking heeft op geneesmiddelen voor zoötechnisch gebruik;

▼B

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.

▼M1

3. De lidstaten verbieden publieksreclame voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die

a) overeenkomstig artikel 67 uitsluitend op voorschrift van een dierenarts verkrijgbaar zijn, of

b) psychotrope stoffen of verdovende middelen bevatten, zoals die welke onder de verdragen van de Verenigde Naties van 1961 en 1971 vallen.

▼B

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.

▼B

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.

▼M1

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 artikel 8 van dat besluit.

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

3. In de gevallen waarin naar dit lid wordt verwezen zijn de artikelen 4 en 7 van Besluit 1999/468/EG van toepassing, met inachtneming van artikel 8 van dat besluit.

De in artikel 4, lid 3, van Besluit 1999/468/EG bedoelde termijn wordt op een maand vastgesteld.

4. Het Comité stelt zijn reglement van orde vast. Dit reglement van orde wordt openbaar gemaakt.

▼B

TITEL X

ALGEMENE BEPALINGEN

▼M1

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 in artikel 44 bedoelde vergunningen, de in artikel 80, lid 5, bedoelde certificaten of 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.

De resultaten van de in artikel 80, lid 1, bedoelde inspecties die door inspecteurs van de betrokken lidstaat zijn uitgevoerd, zijn in de gehele Gemeenschap geldig.

Indien een lidstaat in uitzonderlijke omstandigheden evenwel om ernstige redenen in verband met de gezondheid van mens of dier de conclusies van een in artikel 80, lid 1, bedoelde inspectie niet kan delen, stelt deze lidstaat de Commissie en het Bureau hiervan onverwijld in kennis. Het Bureau stelt op zijn beurt de betrokken lidstaten van een en ander in kennis.

Wanneer de Commissie van deze ernstige redenen in kennis wordt gesteld, kan zij, na raadpleging van de betrokken lidstaten, de inspecteur

▼M1

van de bevoegde controleautoriteit verzoeken een nieuwe inspectie uit te voeren. Deze inspecteur kan worden vergezeld van twee inspecteurs van lidstaten die niet bij het geschil zijn betrokken.

▼B

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

▼B

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.

▼M1

Besluiten om een vergunning voor het in de handel brengen te verlenen of in te trekken worden toegankelijk gemaakt voor het publiek.

Artikel 95

De lidstaten staan geen voor menselijke consumptie bestemde levensmiddelen toe die afkomstig zijn van dieren waarop geneesmiddelen zijn beproefd, tenzij de bevoegde autoriteiten een voldoende ruime wachttijd hebben vastgesteld. Deze wachttijd moet

a) ten minste zo lang zijn als die van artikel 11, lid 2, met inbegrip van, in voorkomend geval, een veiligheidsfactor waarin met de aard van de beproefde substantie rekening is gehouden, of

b) indien de Gemeenschap overeenkomstig Verordening (EEG) nr. 2377/90 maximumwaarden aan residuen heeft vastgesteld, waarborgen dat deze maximumwaarden in levensmiddelen worden nageleefd.

Artikel 95 bis

De lidstaten zien erop toe dat er geschikte inzamelingssystemen voorhanden zijn voor niet- gebruikte veterinaire geneesmiddelen of veterinaire geneesmiddelen waarvan de houdbaarheidsdatum is verstreken.

Artikel 95 ter

Indien voor een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik een vergunning wordt verleend overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004, en het Wetenschappelijk Comité in zijn advies verwijst naar aanbevolen voorwaarden of beperkingen met betrekking tot het veilig en werkzaam gebruik van het geneesmiddel overeenkomstig artikel 34, lid 4, onder d), van die verordening, wordt volgens de procedure van de artikelen 37 en 38 van deze richtlijn een tot de lidstaten gericht besluit over de uitvoering van die voorwaarden en beperkingen vastgesteld.

▼B

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*.

▼B

Artikel 98

Deze richtlijn is gericht tot de lidstaten.

▼M2

BIJLAGE I

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

INHOUD

INLEIDING EN ALGEMENE BEGINSELEN

TITEL I

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

DEEL 1. SAMENVATTING VAN HET DOSSIER

A. ADMINISTRATIEVE INFORMATIE

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

C. UITVOERIGE EN KRITISCHE SAMENVATTINGEN

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

Basisbeginselen en eisen

A. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN DE BESTANDDELEN

1. Kwalitatieve samenstelling

2. Algemeen gebruikelijke termen

3. Kwantitatieve samenstelling

4. Farmaceutisch onderzoek

B. BESCHRIJVING VAN DE FABRICAGEWIJZE

C. CONTROLE VAN DE GRONDSTOFFEN

1. Algemene voorschriften

1.1. Werkzame stoffen

1.1.1. In farmacopees opgenomen werkzame stoffen

1.1.2. Niet in farmacopees opgenomen werkzame stoffen

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

1.2. Excipiënten

1.3. Sluitsystemen van de recipiënt

1.3.1. Werkzame stof

1.3.2. Eindproduct

1.4. Stoffen van biologische herkomst

D. CONTROLES OP DE TUSSENPRODUCTEN TIJDENS DE FABRICAGE

E. CONTROLES OP HET EINDPRODUCT

1. Algemene eigenschappen van het eindproduct

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

3. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van excipiënten

4. Veiligheidstests

F. HOUDBAARHEIDSPROEVEN

1. Werkzame stof(fen)

2. Eindproduct

G. OVERIGE INFORMATIE

▼**M2**

DEEL 3. VEILIGHEIDS- EN RESIDUONDERZOEK

A. Veiligheidsonderzoek

HOOFDSTUK I. UITVOERING VAN ONDERZOEKEN

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

2. Farmacologie

2.1. Farmacodynamica

2.2. Farmacokinetica

3. Toxicologie

3.1. Toxiciteit bij eenmalige toediening

3.2. Toxiciteit bij herhaalde toediening

3.3. Tolerantie bij het doeldier

3.4. Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit

3.4.1. Onderzoek naar de uitwerking op de voortplanting

3.4.2. Onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit

3.5. Genotoxiciteit

3.6. Carcinogeniteit

3.7. Uitzonderingen

4. Overige voorschriften

4.1. Speciale studies

4.2. Microbiologische eigenschappen van residuen

4.2.1. Mogelijke uitwerking op de menselijke darmflora

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

4.3. Waarnemingen bij de mens

4.4. Ontwikkeling van resistentie

5. Veiligheid van de toediener

6. Milieurisicobeoordeling

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

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

HOOFDSTUK II. OVERLEGGING VAN DE GEGEVENS EN BESCHEIDEN

B. Residuonderzoek

HOOFDSTUK I. UITVOERING VAN ONDERZOEKEN

1. Inleiding

2. Metabolisme en kinetiek van residuen

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

2.2. Depletie van residuen

3. Analysemethode voor residuen

HOOFDSTUK II. OVERLEGGING VAN DE GEGEVENS EN BESCHEIDEN

1. Beschrijving van het product

DEEL 4. PREKLINISCHE EN KLINISCHE PROEVEN

HOOFDSTUK I. PREKLINISCHE EISEN

A. Farmacologie

A.1. Farmacodynamica

▼**M2**

A.2. Ontwikkeling van resistentie

A.3. Farmacokinetica

B. Tolerantie bij de doelsiersoort

HOOFDSTUK II. KLINISCHE EISEN

1. Algemene beginselen

2. Uitvoering van klinische proeven

HOOFDSTUK III. GEGEVENS EN BESCHEIDEN

1. Resultaten van preklinische onderzoeken

2. Resultaten van klinische onderzoeken

TITEL II

VOORSCHRIFTEN VOOR IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

DEEL 1. SAMENVATTING VAN HET DOSSIER

A. ADMINISTRATIEVE INFORMATIE

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

C. UITVOERIGE EN KRITISCHE SAMENVATTINGEN

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

A. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN DE BESTANDDELEN

1. Kwalitatieve samenstelling

2. „Algemeen gebruikelijke termen”

3. Kwantitatieve samenstelling

4. Productontwikkeling

B. BESCHRIJVING VAN DE FABRICAGEWIJZE

C. PRODUCTIE EN CONTROLE VAN DE GRONDSTOFFEN

1. In farmacopees opgenomen grondstoffen

2. Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen

2.1. Grondstoffen van biologische herkomst

2.2. Grondstoffen van niet-biologische herkomst

D. CONTROLE TIJDENS HET FABRICAGEPROCEDÉ

E. CONTROLE OP HET EINDPRODUCT

1. Algemene eigenschappen van het eindproduct

2. Kwalitatieve bepaling van de werkzame stof(fen)

3. Titer of potentie van de charge

4. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van hulpstoffen

5. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de excipiënten

6. Veiligheidsonderzoek

7. Steriliteits- en zuiverheidstest

8. Vochtresiduen

9. Inactivering

F. CONSTANTE SAMENSTELLING VAN DE VERSCHILLENDE CHARGES

G. HOUDBAARHEIDSONDERZOEK

H. OVERIGE INFORMATIE

DEEL 3. VEILIGHEIDSONDERZOEK

A. INLEIDING EN ALGEMENE VOORSCHRIFTEN

B. LABORATORIUMONDERZOEK

1. Veiligheid bij toediening van één dosis

▼**M2**

2. Veiligheid bij een toediening van een overdosis
3. Veiligheid bij herhaalde toediening van een dosis
4. Onderzoek van de voortplantingsfunctie
5. Onderzoek van immunologische functies
6. Speciale voorschriften betreffende levende vaccins
6.1. Verspreiding van de vaccinstam
6.2. Verspreiding in het gevaccineerde dier
6.3. Terugkeer naar virulentie van verzwakte vaccins
6.4. Biologische eigenschappen van de vaccinstam
6.5. Recombinatie of genoom-herschikking van stammen
7. Veiligheid van de toediener
8. Onderzoek van residuen
9. Interacties

C. PRAKTIJKONDERZOEK

D. MILIEURISICOBEOORDELING

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

DEEL 4. WERKZAAMHEIDSTESTEN

HOOFDSTUK I

1. Algemene beginselen
2. Uitvoering van het onderzoek

HOOFDSTUK II

A. Algemene voorschriften
B. Laboratoriumproeven
C. Praktijkonderzoek

DEEL 5. GEGEVENS EN BESCHEIDEN

A. INLEIDING
B. LABORATORIUMONDERZOEK
C. PRAKTIJKONDERZOEK

DEEL 6. LITERATUUROPGAVE

TITEL III

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

1. Generieke geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik
2. Gelijkwaardige biologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik
3. Langdurig gebruik in de diergeneeskundige praktijk
4. Combinatiegeneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik
5. Aanvragen voor toestemming op grond van informatie
6. Documentatie voor aanvragen in uitzonderlijke omstandigheden
7. Gemengde aanvragen

TITEL IV

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

1. IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK
2. HOMEOPATHISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

▼M2

INLEIDING EN ALGEMENE BEGINSELEN

1. De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 12 tot en met artikel 13 quinquies bij een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen worden gevoegd, worden ingediend in overeenstemming met de vereisten van deze bijlage en met inachtneming van de richtsnoeren die de Commissie heeft gepubliceerd in *The rules governing medicinal products in the European Union*, deel 6 B, Notice to applicants, Veterinary medicinal products, Presentation and content of the dossier.

2. Bij de samenstelling van het dossier voor een aanvraag van een vergunning houdt de aanvrager ook rekening met de huidige stand van kennis op het gebied van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en de wetenschappelijke richtsnoeren ten aanzien van de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die door het Europees Geneesmiddelenbureau („het Bureau") zijn gepubliceerd, alsook met de overige farmaceutische richtsnoeren van de Gemeenschap die door de Commissie in de verschillende delen van *The rules governing medicinal products in the European Union* zijn gepubliceerd.

3. Voor andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik dan immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik gelden voor het kwalitatieve (farmaceutische) gedeelte (fysisch-chemisch, biologisch en microbiologisch onderzoek) van het dossier alle relevante monografieën, met inbegrip van algemene monografieën en de algemene hoofdstukken van de *Europese Farmacopee*. Voor immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik zijn voor de gedeelten van het dossier betreffende kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid alle relevante monografieën, met inbegrip van algemene monografieën en de algemene hoofdstukken van de *Europese Farmacopee* van toepassing.

4. Het fabricageprocedé voldoet aan de eisen van Richtlijn 91/412/EEG van de Commissie ([1]) tot vastlegging van beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, alsook aan de beginselen en richtsnoeren voor goede manieren van produceren die de Commissie in *The rules governing medicinal products in the European Union*, deel 4, heeft gepubliceerd.

5. Alle al dan niet gunstige informatie die van belang is voor de beoordeling van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt bij de aanvraag gevoegd. Met name worden alle relevante gegevens over onvoltooide of gestaakte onderzoeken of proeven met betrekking tot het geneesmiddel overgelegd.

6. Er wordt farmacologisch, toxicologisch, residu- en veiligheidsonderzoek verricht volgens de beginselen van goede laboratoriumpraktijken („GLP") die zijn vastgesteld in de Richtlijnen 2004/10/EG van het Europees Parlement en de Raad ([2]) en 2004/9/EG van het Europees Parlement en de Raad ([3]).

7. De lidstaten zien erop toe dat alle dierproeven worden uitgevoerd overeenkomstig Richtlijn 86/609/EEG van de Raad ([4]).

8. Met het oog op het toezicht op de verhouding tussen risico's en voordelen worden alle nieuwe, niet in de oorspronkelijke aanvraag opgenomen gegevens en alle gegevens over de geneesmiddelenbewaking aan de bevoegde autoriteit verstrekt. Nadat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, worden eventuele veranderingen van de gegevens in het dossier aan de bevoegde autoriteiten overgelegd in overeenstemming met de Verordeningen (EG) nr. 1084/2003 ([5]) of (EG) nr. 1085/2003 ([6]) van de Commissie, voor zover het geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik betreft waarvoor op grond van artikel 1 van die verordeningen vergunning is verleend.

9. De beoordeling van het milieurisico in verband met de vrijgeving van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die geheel of gedeeltelijk bestaan uit gemodificeerde organismen („ggo's") in de zin van artikel 2 van Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad ([7]) wordt in het dossier opgenomen. De informatie wordt overeenkomstig Richtlijn 2001/18/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 ([8]) ingediend, waarbij rekening wordt gehouden met door de Commissie gepubliceerde richtsnoeren.

([1]) PB L 228 van 17.8.1991, blz. 70.
([2]) PB L 50 van 20.2.2004, blz. 44.
([3]) PB L 50 van 20.2.2004, blz. 28.
([4]) PB L 358 van 18.12.1986, blz. 1.
([5]) PB L 159 van 27.6.2003, blz. 1.
([6]) PB L 159 van 27.6.2003, blz. 24.
([7]) PB L 106 van 17.4.2001, blz. 1.
([8]) PB L 136 van 30.4.2004, blz. 1.

▼M2

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

Deze bijlage is verdeeld in vier titels:

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

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

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

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

TITEL I

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

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

DEEL 1: *SAMENVATTING VAN HET DOSSIER*

A. ADMINISTRATIEVE INFORMATIE

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

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

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

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

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

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

Overeenkomstig titel V van deze richtlijn wordt een tekst voorgesteld voor de etikettering van de primaire en de buitenverpakking, alsook een bijsluiter indien dit overeenkomstig artikel 61 vereist is. Voorts verstrekt de aanvrager een of meer monsters of imitaties van de uiteindelijke aanbiedingsvorm(en) van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in ten minste een van de officiële

▼M2

talen van de Europese Unie; indien de bevoegde autoriteit hiervoor vooraf toestemming heeft gegeven, mag de imitatie in zwart-wit en langs elektronische weg worden aangeboden.

C. UITVOERIGE EN KRITISCHE SAMENVATTINGEN

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

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

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

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

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

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

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

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

Basisbeginselen en eisen

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

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

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

Alle onderzoeksprocedures voldoen aan de criteria voor de analyse en de controle van de kwaliteit van de grondstoffen en het eindproduct, met inachtneming van

([1]) PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67.

▼M2

bestaande richtsnoeren en vereisten. De resultaten van het validatieonderzoek worden vermeld.

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

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

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

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

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

A. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN DE BESTANDDELEN

1. **Kwalitatieve samenstelling**

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

— de werkzame stof(fen);

— de bestanddelen van de excipiënten, ongeacht de aard ervan en de gebruikte hoeveelheid, met inbegrip van kleurstoffen, conserveermiddelen, hulpstoffen, stabilisatoren, verdikkingsmiddelen, emulgatoren, smaakverbeterende en aromatische stoffen;

— de bestanddelen die aan de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik zijn farmaceutische vorm geven en die met het middel worden ingenomen of anderszins aan dieren worden toegediend, zoals capsules en gelatinecapsules.

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

2. **Algemeen gebruikelijke termen**

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

— voor bestanddelen die voorkomen in de *Europese Farmacopee* of, indien dit niet het geval is, in de nationale farmacopee van een van de lidstaten: de hoofdbenaming in de titel van de desbetreffende monografie, waarbij wordt verwezen naar de betrokken farmacopee,

— voor de overige bestanddelen: de door de Wereldgezondheidsorganisatie („WHO”) aanbevolen algemene internationale benaming („INN”), die gecombineerd kan worden met een andere algemene benaming of, indien deze

▼M2

ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; bestanddelen zonder algemene internationale of exacte wetenschappelijke benaming worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van bereiding, zo nodig aangevuld met alle andere relevante bijzonderheden,

— voor kleurstoffen: het „E-nummer", zoals dat aan deze stoffen is toegekend in Richtlijn 78/25/EEG [1] van de Raad.

3. **Kwantitatieve samenstelling**

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

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

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

— bij preparaten voor eenmalige toediening: met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elke werkzame stof per recipiënt, rekening houdend met het volume van het product dat, eventueel na reconstitutie e.d., kan worden gebruikt,

— bij geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die in druppelvorm worden toegediend: met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elke werkzame stof per druppel of corresponderend met het aantal druppels per milliliter of per gram van de bereiding,

— bij siropen, emulsies, granula en andere farmaceutische vormen van geneesmiddelen die volgens een bepaalde maat worden toegediend: met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elke werkzame stof per maateenheid.

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

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

4. **Farmaceutisch onderzoek**

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

B. BESCHRIJVING VAN DE FABRICAGEWIJZE

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

---

[1] PB L 11 van 14.1.1978, blz. 18.

▼M2

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

Hiertoe bevat de beschrijving ten minste:

— de verschillende fabricagestadia, zodat kan worden nagegaan of de voor de farmaceutische vorm gebruikte methoden niet kunnen leiden tot verandering van de bestanddelen,

— in geval van continuproductie, alle inlichtingen over de waarborgen betreffende de homogeniteit van het eindproduct,

— het daadwerkelijk gebruikte fabricagevoorschrift, met kwantitatieve opgaven van alle gebruikte stoffen, waarbij de hoeveelheden excipiënten evenwel bij benadering kunnen worden opgegeven, voor zover de farmaceutische vorm dit nodig maakt; stoffen die gedurende de fabricage verdwijnen, worden vermeld; overdosering wordt vermeld en gemotiveerd,

— de opgave van de fabricagestadia waarin monsternemingen plaatsvinden met het oog op procesbewaking en grenswaarden, wanneer dit blijkens andere gegevens uit het dossier noodzakelijk is voor kwaliteitscontrole van het eindproduct,

— experimentele studies die de juistheid van het fabricageproces aantonen en, indien nodig, een procesvalidatieschema voor charges op productieschaal,

— voor steriele geneesmiddelen worden, indien er sprake is van niet in een farmacopee opgenomen normale sterilisatiecondities, bijzonderheden vermeld ten aanzien van de gebruikte sterilisatieprocedés en/of aseptische procedures.

C. CONTROLE VAN DE GRONDSTOFFEN

1. **Algemene voorschriften**

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

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

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

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

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

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

1.1. *Werkzame stoffen*

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

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

a) een gedetailleerde beschrijving van het fabricageprocedé;

b) een beschrijving van de kwaliteitscontrole tijdens de fabricage;

c) een beschrijving van de procesvalidatie.

▼M2

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

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

1. De informatie over het fabricageprocedé van de werkzame stof omvat een beschrijving van het fabricageprocedé dat de verbintenis van de aanvrager voor de vervaardiging van de werkzame stof vormt. Alle voor de vervaardiging van de werkzame stof(fen) benodigde materialen worden vermeld, met opgave van de fase waarin elk materiaal wordt gebruikt. Er wordt informatie gegeven over de kwaliteit en de controle van die materialen. Ook wordt informatie gegeven waaruit blijkt dat de materialen voldoen aan normen die passen bij het beoogde gebruik ervan.

2. De informatie betreffende de kwaliteitscontrole omvat bij elke cruciale stap uitgevoerde proeven (met inbegrip van acceptatiecriteria), gegevens over de kwaliteit en de controle van tussenproducten en over procesvalidatie en/of beoordelingsonderzoeken. Ook kunnen validatiegegevens voor de bij de werkzame stof toegepaste analysemethoden ertoe behoren.

3. Bij de informatie over verontreinigingen worden de te verwachten verontreinigingen en de gehalten aan en de aard van verontreinigingen aangegeven. Eveneens wordt zo nodig informatie over de veiligheid van deze verontreinigingen gegeven.

4. Voor biotechnologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden als bewijs van de molecuulstructuur ook de schematische aminozuursequentie en de relatieve molecuulmassa vermeld.

1.1.1. In farmacopees opgenomen werkzame stoffen

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

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

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

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

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

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

▼M2

1.1.2. Niet in farmacopees opgenomen werkzame stoffen

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

a) de benaming van het bestanddeel, overeenkomstig rubriek A, punt 2, wordt aangevuld met de handelsnaam of de wetenschappelijke synoniemen;

b) de definitie van de stof, op dezelfde wijze opgesteld als in de *Europese Farmacopee*, gaat vergezeld van alle nodige bewijsstukken, met name betreffende de molecuulstructuur. Bij stoffen die slechts door hun fabricagewijze kunnen worden gedefinieerd, wordt deze zo nauwkeurig beschreven dat een in samenstelling en werking constante stof kan worden gekarakteriseerd;

c) de identificatietests kunnen worden beschreven als volledige technieken, zoals deze werden gebezigd voor de vervaardiging van de werkzame stof, of als testen die routinematig worden verricht;

d) de zuiverheidstests worden beschreven in relatie tot alle afzonderlijke te verwachten verontreinigingen, met name verontreinigingen die een schadelijke werking kunnen hebben, en, zo nodig, verontreinigingen die, gezien de samenstelling van het geneesmiddel waarop de aanvraag betrekking heeft, de stabiliteit van het geneesmiddel of de resultaten van het analytisch onderzoek ongunstig kunnen beïnvloeden;

e) tests en grenswaarden om de parameters te bewaken die van belang zijn voor het eindproduct, zoals deeltjesgrootte en steriliteit, worden beschreven en, indien van toepassing, gevalideerd;

f) bij samengestelde stoffen van plantaardige of dierlijke oorsprong wordt onderscheid gemaakt tussen het geval waarin een meervoudige farmacologische werking een chemische, fysische of biologische controle van de voornaamste bestanddelen nodig maakt, en het geval van stoffen die een of meer groepen van bestanddelen met soortgelijke werking bevatten die als één geheel mogen worden bepaald.

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

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

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

— kristalvormen en oplosbaarheidscoëfficiënten,

— deeltjesgrootte, eventueel na verpulvering,

— hydratatietoestand,

— verdelingscoëfficiënt voor olie/water,

— de pK/pH-waarden.

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

1.2. *Excipiënten*

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

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

Kleurstoffen die bestemd zijn om aan geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te worden toegevoegd voldoen aan de voorschriften van Richtlijn

▼M2

78/25/EEG, met uitzondering van voor lokale toepassing bestemde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, zoals vlooienbanden en vliegenoormerken, wanneer het gebruik van andere kleurstoffen gerechtvaardigd is.

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

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

1.3. *Sluitsystemen van de recipiënt*

1.3.1. Werkzame stof

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

1.3.2. Eindproduct

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

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

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

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

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

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

1.4. *Stoffen van biologische herkomst*

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

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

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

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

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

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

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

▼M2

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

D. CONTROLES OP DE TUSSENPRODUCTEN TIJDENS DE FABRICAGE

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

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

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

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

E. CONTROLES OP HET EINDPRODUCT

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

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

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

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

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

1. **Algemene eigenschappen van het eindproduct**

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

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

([1]) PB C 24 van 28.1.2004, blz. 6.

▼M2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. **Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van excipiënten**

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

4. **Veiligheidstests**

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

▼M2

F. HOUDBAARHEIDSPROEVEN

1. **Werkzame stof(fen)**

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

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

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

2. **Eindproduct**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

G. OVERIGE INFORMATIE

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

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

▼M2

DEEL 3: *VEILIGHEIDS- EN RESIDUONDERZOEK*

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

A. ***Veiligheidsonderzoek***

HOOFDSTUK I: UITVOERING VAN ONDERZOEKEN

Uit de veiligheidsdocumentatie blijkt:

a) de mogelijke toxiciteit van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en de eventuele gevaarlijke of ongewenste bijwerking ervan in de voor dierlijk gebruik aangegeven omstandigheden; bij de beoordelingen van deze bijwerkingen wordt rekening gehouden met de ernst van de ziektetoestand;

b) de mogelijke schadelijke uitwerking op de mens van residuen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik of stoffen in voedingsmiddelen die zijn verkregen uit behandelde dieren, en de problemen die deze residuen bij de industriële verwerking van levensmiddelen kunnen veroorzaken;

c) de mogelijke risico's van blootstelling van de mens aan het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, bijvoorbeeld bij toediening aan het dier;

d) de mogelijke risico's voor het milieu als gevolg van het gebruik van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik.

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

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

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

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

— de algemene internationale benaming (INN),

— de naam volgens de International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC),

— het nummer volgens de Chemical Abstract Service (CAS),

— therapeutische, farmacologische en chemische classificatie,

— de synoniemen en afkortingen,

— de structuurformule,

— de molecuulformule,

— het molecuulgewicht,

— de mate van verontreiniging,

— de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van verontreinigingen,

— de beschrijving van fysische eigenschappen,

— het smeltpunt,

— het kookpunt,

— de dampspanning,

— de oplosbaarheid in water en organische oplosmiddelen, uitgedrukt in g/l, met vermelding van de temperatuur,

— de dichtheid,

— de brekingsindex, het rotatiespectrum enz.,

— de formulering van het product.

▼M2

2. **Farmacologie**

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

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

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

2.1. *Farmacodynamica*

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

2.2. *Farmacokinetica*

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

3. **Toxicologie**

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

1) basisonderzoek dat vereist is voor alle nieuwe geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik voor dieren die bestemd zijn voor de productie van levensmiddelen ter beoordeling van de veiligheid van residuen in voor menselijke consumptie bestemde levensmiddelen;

2) aanvullend onderzoek dat noodzakelijk kan zijn als gevolg van specifieke toxicologische overwegingen, zoals bijvoorbeeld in verband met de structuur, de klasse en het werkingsmechanisme van de werkzame stof(fen);

3) speciaal onderzoek dat een bijdrage zou kunnen leveren aan de interpretatie van het basis- of aanvullend onderzoek.

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

3.1. *Toxiciteit bij eenmalige toediening*

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

— de mogelijke uitwerking van acute overdosering bij de doeldiersoort,

— de mogelijke uitwerking van ongewilde toediening aan de mens,

— de doses die bruikbaar kunnen zijn voor het onderzoek bij herhaalde toediening.

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

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

▼M2

wordt blootgesteld door inhalering of huidcontact, worden deze blootstellingsroutes onderzocht.

3.2. *Toxiciteit bij herhaalde toediening*

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

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

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

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

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

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

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

3.3. *Tolerantie bij het doeldier*

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

3.4. *Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit*

3.4.1. Onderzoek naar de uitwerking op de voortplanting

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

Wanneer het onderzoek farmacologisch werkzame stoffen of geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik betreft voor dieren die bestemd zijn voor de productie van levensmiddelen, strekt het onderzoek naar de gevolgen voor de voortplanting zich uit over meer generaties en is zodanig van opzet dat eventuele gevolgen voor de voortplanting van zoogdieren kunnen worden vastgesteld. In het kader van deze studie wordt onder meer onderzoek gepleegd naar mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid, paring, conceptie, implantatie, het vermogen om de dracht tot een goed einde te brengen, geboorte, lactatie, overleven, groei en

▼M2

ontwikkeling van de nakomelingen van geboorte tot spenen, geslachtsrijpheid en de daaropvolgende voortplantingsfunctie van de nakomelingen als volwassen dieren. Er worden ten minste drie doseringen toegepast. De hoogste dosering wordt zodanig gekozen dat er schadelijke gevolgen aan het licht komen. De laagste dosering mag geen enkele toxiciteit aantonen.

3.4.2. Onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit

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

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

3.5. *Genotoxiciteit*

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

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

3.6. *Carcinogeniteit*

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

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

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

3.7. *Uitzonderingen*

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

— overeenkomstig de voorgeschreven gebruiksvoorwaarden orale opname van het geneesmiddel door het dier zal geschieden, of

— overeenkomstig de voorgeschreven gebruiksvoorwaarden kan worden verwacht dat degene die het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik toedient via andere wegen dan huidcontact wordt blootgesteld, of

▼M2

— de werkzame stof of de metabolieten kan (kunnen) overgaan in een voedingsmiddel dat verkregen is van het behandelde dier.

4. **Overige voorschriften**

4.1. *Speciale studies*

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

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

4.2. *Microbiologische eigenschappen van residuen*

4.2.1. Mogelijke uitwerking op de menselijke darmflora

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

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

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

4.3. *Waarnemingen bij de mens*

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

4.4. *Ontwikkeling van resistentie*

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

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

5. **Veiligheid van de toediener**

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

6. **Milieurisicobeoordeling**

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

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

▼M2

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

— de doeldiersoorten en het voorgestelde gebruikspatroon,

— de wijze van toediening, in het bijzonder de vermoedelijke omvang waarmee het geneesmiddel rechtstreeks in het milieu terechtkomt,

— de mogelijke uitscheiding van het geneesmiddel, de werkzame stoffen of relevante metabolieten ervan in het milieu door behandelde dieren; de persistentie van deze uitscheidingen,

— het verwijderen van niet gebruikte geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik of andere afvalproducten.

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

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

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

HOOFDSTUK II: OVERLEGGING VAN DE GEGEVENS EN BESCHEIDEN

Het dossier van het veiligheidsonderzoek bevat onder meer het volgende:

— een register van alle in het dossier opgenomen studies;

— een verklaring waarin wordt bevestigd dat alle de aanvrager bekende — gunstige of ongunstige — gegevens op het tijdstip van de indiening zijn opgenomen;

— een motivering voor het ontbreken van enigerlei studie;

— een verklaring voor het opnemen van alternatieve studies;

— een uiteenzetting omtrent de bijdrage die eventuele studies van eerdere datum dan in overeenstemming met de beginselen van goede laboratoriumpraktijken overeenkomstig Richtlijn 2004/10/EG uitgevoerde studies kunnen leveren.

Dit verslag omvat:

— een exemplaar van het onderzoeksplan (protocol);

— eventueel een verklaring dat aan de beginselen van goede laboratoriumpraktijken is voldaan;

— een omschrijving van de gevolgde methoden, de apparaten en het materiaal waarvan gebruik werd gemaakt;

— een beschrijving en motivering van de testmethoden;

— een beschrijving van de verkregen resultaten die zodanig gedetailleerd is dat een kritische beoordeling mogelijk is, onafhankelijk van de interpretatie die de auteur eraan geeft;

— waar van toepassing, een statistische analyse van de resultaten;

— een kritische bespreking van de resultaten, met op- en aanmerkingen omtrent de niveaus waarbij wel/geen effecten en uitzonderlijke bevindingen worden waargenomen;

— een gedetailleerde beschrijving en een diepgaande bespreking van het veiligheidsprofiel van de werkzame stof en het belang ervan voor de beoordeling van de mogelijke gevaren van residuen voor de mens.

▼M2

B. ***Residuonderzoek***

HOOFDSTUK I: UITVOERING VAN ONDERZOEKEN

1. **Inleiding**

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

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

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

1. in welke mate en hoe lang residuen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik of de metabolieten ervan aanwezig blijven in de eetbare weefsels van het behandelde dier of in van deze dieren verkregen melk, eieren en/of honing;

2. dat, ter vermijding van gevaar voor de gezondheid van de consument van levensmiddelen afkomstig van behandelde dieren, of van problemen bij de industriële verwerking van levensmiddelen, realistische wachttijden kunnen worden vastgesteld, die in de praktijk van de dierhouderij kunnen worden aangehouden;

3. dat de bij het onderzoek naar de depletie van residuen gehanteerde analysemethode(n) in zodanige mate gevalideerd is (zijn) dat veilig kan worden aangenomen dat de gegevens betreffende residuen kunnen dienen als uitgangspunt voor een wachttijd.

2. **Metabolisme en kinetiek van residuen**

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

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

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

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

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

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

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

2.2. *Depletie van residuen*

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

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

([1]) PB L 224 van 18.8.1990, blz. 1.

▼M2

3. **Analysemethode voor residuen**

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

De volgende eigenschappen worden beschreven:

— specificiteit,

— nauwkeurigheid,

— precisie,

— aantoonbaarheidsgrens,

— bepaalbaarheidsgrens,

— uitvoerbaarheid en toepasbaarheid onder normale laboratoriumomstandigheden,

— storingsgevoeligheid,

— stabiliteit van residuen in monsters.

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

De analysemethode wordt overeenkomstig een internationaal overeengekomen opmaak overgelegd.

HOOFDSTUK II: OVERLEGGING VAN DE GEGEVENS EN BESCHEIDEN

1. **Beschrijving van het product**

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

— de samenstelling,

— de fysische en chemische onderzoeksresultaten (werkzaamheid en zuiverheid) voor de desbetreffende charge(s),

— de identificatie van de charge,

— het verband met het eindproduct,

— de specifieke activiteit en de radiologische zuiverheid van gelabelde stoffen,

— de plaats van gelabelde atomen in het molecuul.

Het dossier van het residuonderzoek omvat:

— een register van alle in het dossier opgenomen studies;

— een verklaring waarin wordt bevestigd dat alle de aanvrager bekende — gunstige of ongunstige — gegevens op het tijdstip van de indiening zijn opgenomen;

— een motivering voor het ontbreken van enigerlei studie;

— een verklaring voor het opnemen van alternatieve studies;

— een uiteenzetting omtrent de bijdrage die eventuele studies van eerdere datum dan de beginselen van goede laboratoriumpraktijken aan de volledige risicobeoordeling kunnen leveren;

— een voorstel voor een wachttijd.

Elk onderzoeksverslag omvat:

— een exemplaar van het onderzoeksplan (protocol);

— eventueel een verklaring dat aan de beginselen van goede laboratoriumpraktijken is voldaan;

— een omschrijving van de gevolgde methoden, de apparaten en het materiaal waarvan gebruik werd gemaakt;

— een beschrijving van de verkregen resultaten die zodanig gedetailleerd is dat een kritische beoordeling mogelijk is, onafhankelijk van de interpretatie die de auteur eraan geeft;

— waar van toepassing, een statistische analyse van de resultaten;

▼M2

— een bespreking van de resultaten;

— een objectieve bespreking van de verkregen resultaten, en voorstellen betreffende de wachttijden waardoor gegarandeerd wordt dat in de van behandelde dieren afkomstige voedingsmiddelen geen residuen aanwezig zijn die gevaar voor de consument kunnen opleveren.

DEEL 4: *PREKLINISCHE EN KLINISCHE PROEVEN*

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

HOOFDSTUK I: PREKLINISCHE EISEN

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

A. **Farmacologie**

A.1. *Farmacodynamica*

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

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

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

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

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

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

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

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

A.2. *Ontwikkeling van resistentie*

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

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

▼M2

A.3. *Farmacokinetica*

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

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

i) beschrijvende farmacokinetica, die zich richt op de bepaling van basisparameters;

ii) gebruik van deze parameters voor onderzoek naar de relaties tussen doseringsschema, plasma- en weefselconcentratie in de tijd en farmacologische, therapeutische of toxische werking;

iii) eventueel een vergelijking qua kinetica tussen de verschillende doeldiersoorten en onderzoek naar mogelijke verschillen tussen diersoorten, die van invloed zijn op de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik bij de doeldiersoort.

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

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

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

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

— in geval van vergelijking van een opnieuw geformuleerd geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik met het bestaande geneesmiddel;

— indien noodzakelijk voor de vergelijking van een nieuwe met een reeds bestaande wijze van toediening.

B. **Tolerantie bij de doelsiersoort**

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

HOOFDSTUK II: KLINISCHE EISEN

1. **Algemene beginselen**

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

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

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

▼M2

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

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

1) het productierendement van het dier,

2) de kwaliteit van de dierlijke producten (organoleptische, hygiënische, technologische eigenschappen en voedingswaarde),

3) de voedingsefficiëntie en de groei van de doeldiersoort,

4) de algemene gezondheidsstatus van de doeldiersoort.

2. **Uitvoering van klinische proeven**

Alle klinische diergeneeskundige proeven worden uitgevoerd overeenkomstig een gedetailleerd proefprotocol.

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

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

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

HOOFDSTUK III: GEGEVENS EN BESCHEIDEN

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

1. **Resultaten van preklinische onderzoeken**

Waar mogelijk worden gegevens overgelegd over de resultaten van:

a) testen waarmee de farmacologische werking is aangetoond;

b) testen waarmee het farmacodynamische mechanisme waaraan de therapeutische werking ten grondslag ligt, is aangetoond;

c) testen waarmee het voornaamste farmacokinetische profiel is aangetoond;

d) testen waarmee de veiligheid voor de doeldiersoort is aangetoond;

e) testen waarmee waarin de resistentie is onderzocht.

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

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

a) een samenvatting;

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

c) waar van toepassing, een statistische analyse van de resultaten;

d) een objectieve uiteenzetting betreffende de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig onderzoek.

Gehele of gedeeltelijke weglating van deze gegevens wordt gemotiveerd.

▼M2

2. **Resultaten van klinische onderzoeken**

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

De volgende bijzonderheden worden vermeld:

a) naam, adres, functie en bevoegdheden van de met het onderzoek belaste persoon;

b) plaats en datum van behandeling; naam en adres van de eigenaar van de dieren;

c) bijzonderheden over het proefprotocol, met een beschrijving van de gevolgde methoden, met inbegrip van methoden voor randomisatie en blindering, bijzonderheden over wijze en schema van toediening, de dosis, specificatie van de proefdieren, de soort, het ras of de stam, leeftijd, gewicht, geslacht en fysiologische status;

d) de beheers- en voedermethoden, met vermelding van de samenstelling van het voeder en de aard en hoeveelheid van eventuele toevoegingsmiddelen in diervoeding;

e) (zo volledig mogelijke) anamnese, het voorkomen en verloop van eventuele ziekten tijdens de proefneming;

f) de diagnose en de manier waarop deze wordt gesteld;

g) klinische symptomen, zo mogelijk overeenkomstig conventionele criteria;

h) exacte beschrijving van de formulering van het bij de klinische proef gebruikte geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en de fysische en chemische testresultaten voor de desbetreffende charge(s);

i) de dosering van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, de methode, wijze en frequentie van toediening en eventuele tijdens de toediening getroffen voorzorgsmaatregelen (duur van de injectie enz.);

j) de duur van de behandeling en de daaropvolgende observatieperiode;

k) alle bijzonderheden betreffende andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die tijdens de onderzoeksperiode hetzij voor of tegelijkertijd met het testproduct zijn toegediend en, in het laatste geval, bijzonderheden over eventuele waargenomen interacties;

l) alle resultaten van de klinische proeven, waarin de resultaten volledig worden beschreven op basis van de in het protocol voor het klinische onderzoek vermelde werkzaamheidscriteria en eindpunten, en — indien van toepassing — met inbegrip van de resultaten van de statistische analyses;

m) alle bijzonderheden betreffende onbedoelde gebeurtenissen, schadelijk of onschadelijk, en alle als gevolg daarvan genomen maatregelen; het verband tussen oorzaak en gevolg wordt, indien mogelijk, onderzocht;

n) in voorkomend geval de uitwerkingen op de prestaties van de dieren;

o) effecten op de kwaliteit van levensmiddelen die van behandelde dieren worden verkregen, vooral wanneer het gaat om geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die bedoeld zijn om de prestaties te verbeteren;

p) een conclusie over de veiligheid en werkzaamheid in elk afzonderlijk geval, of een samenvatting betreffende de frequenties of andere in aanmerking komende variabelen in het geval van massale behandeling.

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

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

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

a) het aantal individueel of collectief behandelde controledieren en proefdieren, uitgesplitst naar soort, ras of stam, leeftijd en geslacht;

▼M2

b) het aantal voortijdig uit de proeven teruggetrokken dieren en de reden van de terugtrekking;

c) in geval van controledieren, of zij:

— niet aan enige therapie onderworpen zijn geweest, of

— een placebo hebben ontvangen, of

— een ander geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik hebben ontvangen dat in de Gemeenschap is toegelaten voor dezelfde indicaties voor gebruik bij dezelfde doeldiersoorten, of

— dezelfde werkzame stof in een andere formulering of via een andere toedieningsweg hebben gekregen;

d) de frequentie van waargenomen bijwerkingen;

e) indien van toepassing, waarnemingen betreffende de uitwerking op de prestaties van de dieren;

f) bijzonderheden betreffende proefdieren die een verhoogd risico lopen vanwege leeftijd, wijze van fokken of voederen of het doel waarvoor zij bestemd zijn, of dieren waarvan de fysiologische of pathologische toestand bijzondere aandacht vereist;

g) een statistische beoordeling van de resultaten.

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

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

TITEL II

VOORSCHRIFTEN VOOR IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

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

DEEL 1: *SAMENVATTING VAN HET DOSSIER*

A. ADMINISTRATIEVE INFORMATIE

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

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

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

▼M2

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

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

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

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

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

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

C. UITVOERIGE EN KRITISCHE SAMENVATTINGEN

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

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

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

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

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

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

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

A. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN DE BESTANDDELEN

1. **Kwalitatieve samenstelling**

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

▼M2

— de werkzame stof(fen),

— de bestanddelen van de hulpstoffen,

— het bestanddeel of de bestanddelen van de excipiënten ongeacht de aard ervan en de gebruikte hoeveelheid, met inbegrip van conserveermiddelen, stabilisatoren, emulgatoren, kleurstoffen, smaakstoffen, aromatische stoffen, markeerstoffen enz.;

— de bestanddelen van de aan dieren toegediende farmaceutische vorm van het geneesmiddel.

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

2. **„Algemeen gebruikelijke termen"**

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

— voor stoffen die in de *Europese Farmacopee* of, indien dat niet het geval is, in de nationale farmacopee van een van de lidstaten voorkomen: de hoofdtitel van de desbetreffende monografie, die voor alle soortgelijke stoffen verplicht is, onder verwijzing naar de betrokken farmacopee,

— voor andere producten: de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming, die gecombineerd kan worden met een andere algemene benaming of, indien deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; stoffen zonder algemene internationale benaming en zonder exacte wetenschappelijke benaming worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van verkrijging, zo nodig aangevuld met andere relevante bijzonderheden,

— voor kleurstoffen: het „E-nummer", zoals dat aan deze stoffen is toegekend in Richtlijn 78/25/EEG.

3. **Kwantitatieve samenstelling**

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

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

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

4. **Productontwikkeling**

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

B. BESCHRIJVING VAN DE FABRICAGEWIJZE

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

Hiertoe bevat de beschrijving ten minste:

— de verschillende fabricagestadia (waaronder de vervaardiging van het antigeen en de zuiveringsprocedures), zodat de reproduceerbaarheid van het fabricageproces en het risico van nadelige gevolgen voor de eindproducten, zoals

▼M2

microbiologische verontreiniging, kunnen worden beoordeeld; de validatie van cruciale stadia in het productieproces wordt aangetoond en de validatie van het productieproces als geheel wordt aangetoond, waarbij de resultaten van drie volgens de beschreven methode geproduceerde opeenvolgende charges worden overgelegd,

— in geval van continuproductie, alle inlichtingen over de waarborgen betreffende de homogeniteit en consistentie van elke charge van het eindproduct,

— vermelding van alle stoffen tijdens de respectieve productiestadia waarin zij worden gebruikt, met inbegrip van de stoffen die niet tijdens de fabricage kunnen worden teruggewonnen,

— bijzonderheden over het mengen, met kwantitatieve gegevens over alle gebruikte stoffen,

— een verklaring betreffende de productiestadia waarin monsters worden genomen met het oog op controles tijdens de productie.

C. PRODUCTIE EN CONTROLE VAN DE GRONDSTOFFEN

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

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

1. **In farmacopees opgenomen grondstoffen**

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

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

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

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

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

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

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

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

▼M2

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

2. **Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen**

2.1. *Grondstoffen van biologische herkomst*

De beschrijving wordt gegeven in de vorm van een monografie.

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

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

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

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

— bijzonderheden over de oorsprong van de stoffen,

— bijzonderheden over verwerking, zuivering en inactivering die hebben plaatsgehad, met gegevens over de validering van deze procescontroles en controles tijdens de productie,

— bijzonderheden over op elke partij van het materiaal uitgevoerde controle op verontreiniging.

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

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

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

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

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

▼M2

2.2. *Grondstoffen van niet-biologische herkomst*

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

— de naam van de grondstof die aan de vereisten overeenkomstig rubriek A, punt 2, voldoet, wordt met de eventuele handelsnaam of wetenschappelijke synoniemen aangevuld,

— de beschrijving van de grondstof in een vorm die vergelijkbaar is met die van een monografie in de *Europese Farmacopee*,

— de functie van de grondstof,

— identificatiemethoden,

— eventuele bijzondere voorzorgsmaatregelen die tijdens de opslag van de grondstoffen worden genomen, en indien nodig, de houdbaarheidstermijn.

D. CONTROLE TIJDENS HET FABRICAGEPROCEDÉ

1. Het dossier bevat gegevens betreffende de controles op de tussenproducten om de consistentie van het fabricageprocedé en het eindproduct te onderzoeken.

2. Bij geïnactiveerde of gedetoxificeerde vaccins wordt de inactivering of detoxificatie tijdens elke productiecyclus zo spoedig mogelijk na het inactiverings- of detoxificatieproces en na de neutralisatie, maar voor de volgende productiefase onderzocht.

E. CONTROLE OP HET EINDPRODUCT

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

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

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

1. **Algemene eigenschappen van het eindproduct**

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

2. **Kwalitatieve bepaling van de werkzame stof(fen)**

Indien nodig wordt tevens een specifieke kwalitatieve bepaling uitgevoerd.

3. **Titer of potentie van de charge**

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

4. **Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van hulpstoffen**

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

5. **Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de excipiënten**

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

▼M2

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

6. **Veiligheidsonderzoek**

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

7. **Steriliteits- en zuiverheidstest**

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

8. **Vochtresiduen**

Elke charge drooggevroren product wordt op vochtresiduen gecontroleerd.

9. **Inactivering**

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

F. CONSTANTE SAMENSTELLING VAN DE VERSCHILLENDE CHARGES

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

G. HOUDBAARHEIDSONDERZOEK

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

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

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

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

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

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

De houdbaarheidstermijn tijdens gebruik wordt gemotiveerd.

De werkzaamheid van eventuele conserveermiddelen wordt aangetoond.

▼M2

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

H. OVERIGE INFORMATIE

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

DEEL 3: *VEILIGHEIDSONDERZOEK*

A. INLEIDING EN ALGEMENE VOORSCHRIFTEN

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

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

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

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

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

B. LABORATORIUMONDERZOEK

1. **Veiligheid bij toediening van één dosis**

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

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

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

2. **Veiligheid bij een toediening van een overdosis**

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

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

▼M2

reacties. Andere criteria, zoals de rectale temperatuur en de resultaten van prestatiemetingen, worden schriftelijk vastgelegd.

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

3. **Veiligheid bij herhaalde toediening van een dosis**

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

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

4. **Onderzoek van de voortplantingsfunctie**

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

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

5. **Onderzoek van immunologische functies**

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

6. **Speciale voorschriften betreffende levende vaccins**

6.1. *Verspreiding van de vaccinstam*

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

6.2. *Verspreiding in het gevaccineerde dier*

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

6.3. *Terugkeer naar virulentie van verzwakte vaccins*

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

([1]) PB L 325 van 12.12.2003, blz. 31.

▼M2

nisme zich niet voldoende vermenigvuldigt, vinden er zoveel mogelijk passages in de doeldiersoort plaats.

6.4. *Biologische eigenschappen van de vaccinstam*

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

6.5. *Recombinatie of genoom-herschikking van stammen*

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

7. **Veiligheid van de toediener**

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

8. **Onderzoek van residuen**

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

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

9. **Interacties**

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

C. PRAKTIJKONDERZOEK

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

D. MILIEURISICOBEOORDELING

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

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

— de doeldiersoorten en het voorgestelde gebruikspatroon,

— de wijze van toediening, in het bijzonder de mate waarin het geneesmiddel waarschijnlijk rechtstreeks in het milieu terechtkomt,

— de mogelijke uitscheiding van het geneesmiddel of de werkzame stoffen ervan door behandelde dieren in het milieu; de persistentie van deze stoffen,

— de verwijdering van ongebruikte of afvalproducten.

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

Wanneer de conclusies over de eerste fase op mogelijke blootstelling van het milieu aan het geneesmiddel duiden, gaat de aanvrager over tot de tweede fase en beoordeelt hij de mogelijke risico's die het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik voor het milieu zou kunnen opleveren. Waar nodig wordt verder onderzoek verricht naar de uitwerking van het geneesmiddel op het milieu (bodem,

▼M2

water, lucht, waterfauna en -flora en andere organismen dan waarvoor het bedoeld is).

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

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

DEEL 4: *WERKZAAMHEIDSTESTEN*

HOOFDSTUK I

1. **Algemene beginselen**

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

2. **Uitvoering van het onderzoek**

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

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

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

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

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

HOOFDSTUK II

A. **Algemene voorschriften**

1. De keuze van de antigenen of vaccinstammen wordt gemotiveerd op basis van epizoötische gegevens.

2. De in het laboratorium uitgevoerde werkzaamheidsonderzoeken zijn gecontroleerde onderzoeken, waarbij tevens niet-behandelde controledieren worden onderzocht, tenzij dit uit het oogpunt van het dierenwelzijn niet verantwoord is en de werkzaamheid op een andere wijze kan worden aangetoond.

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

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

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

▼M2

3. De werkzaamheid van een immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt voor elke categorie van doeldiersoorten waarvoor vaccinatie is aanbevolen, aangetoond via elke aanbevolen wijze van toediening en met gebruikmaking van het voorgestelde toedieningsschema. De invloed van passief verkregen en van de moeder meegekregen antilichamen op de werkzaamheid van een vaccin wordt in voorkomend geval op afdoende wijze beoordeeld. Het begin en de duur van de bescherming wordt door onderzoeksgegevens ondersteund, tenzij er gegronde redenen worden gegeven om dit na te laten.

4. De werkzaamheid van elk van de componenten van polyvalente en gecombineerde immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik wordt aangetoond. Indien het geneesmiddel wordt aanbevolen voor toediening in combinatie met of op dezelfde tijd als een ander diergeneesmiddel, wordt de verenigbaarheid hiervan aangetoond.

5. Wanneer een geneesmiddel een onderdeel vormt voor een door de aanvrager aanbevolen vaccinatieschema, wordt het „priming"- of „booster"-effect of de bijdrage van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik aan de doeltreffendheid van het schema als geheel aangetoond.

6. De toe te passen dosis bevat dezelfde hoeveelheid geneesmiddelen als voor gebruik wordt aanbevolen en de voor de werkzaamheidstest gebruikte charge wordt genomen van een of meer charges die volgens het in deel 2 van de aanvraag fabricageprocedé beschreven zijn vervaardigd.

7. Als in de samenvatting van de kenmerken van het product is aangegeven dat het verenigbaar is met andere immunologische geneesmiddelen, wordt de werkzaamheid van de combinatie onderzocht. Alle bekende interacties met andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden beschreven. Gelijktijdig of gecombineerd gebruik kan worden toegestaan als dit door adequate studies wordt ondersteund.

8. Met betrekking tot aan dieren toegediende diagnostische immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik geeft de aanvrager aan hoe de reacties op het geneesmiddel moeten worden geïnterpreteerd.

9. Voor vaccins die erop gericht zijn onderscheid te maken tussen gevaccineerde en besmette dieren (markervaccins), waarbij de werkzaamheidstests gebaseerd zijn op diagnostische in-vitrotests, worden voldoende gegevens over de diagnostische tests aangeleverd om een goede beoordeling van de beweringen met betrekking tot de eigenschappen van het markervaccin mogelijk te maken.

B. **Laboratoriumproeven**

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

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

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

C. **Praktijkonderzoek**

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

2. Indien de werkzaamheid niet door laboratoriumonderzoek kan worden aangetoond, kan het aanvaardbaar zijn alleen praktijkonderzoek uit te voeren.

▼M2

DEEL 5: *GEGEVENS EN BESCHEIDEN*

A. INLEIDING

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

B. LABORATORIUMONDERZOEK

Van elk onderzoek worden de volgende gegevens verstrekt:

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

C. PRAKTIJKONDERZOEK

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

1. een samenvatting;
2. naam, adres, functie en kwalificaties van de leider van het onderzoek;
3. plaats en datum van toediening; identiteitscode die kan worden gekoppeld aan naam en adres van de eigenaar van het (de) dier(en);
4. bijzonderheden over het onderzoeksprotocol, met een beschrijving van de gebruikte methoden, apparaten en materialen, bijzonderheden betreffende de wijze van toediening, het toedieningsschema, de dosis, de categorie dieren, de duur van de observatie, de serologische reactie en ander na de toediening op de dieren verricht onderzoek;
5. bij controledieren: of zij al dan niet een placebo hebben gekregen;

▼M2

6. gegevens over de identificatie van de behandelde en de controledieren (collectief of individueel), zoals soort, ras of stam, leeftijd, gewicht, geslacht en fysiologische status;

7. een korte beschrijving van de fok- en voedermethoden, met opgave van de aard en hoeveelheid van eventueel in het voeder aanwezige toevoegingsmiddelen;

8. alle bijzonderheden over waarnemingen, prestaties en resultaten (met gemiddelden en standaardafwijkingen); individuele gegevens worden verstrekt wanneer proeven en metingen op individuele dieren zijn verricht;

9. alle observaties en gunstige of ongunstige onderzoeksresultaten, met volledige vermelding van de observaties en de resultaten van de voor de beoordeling van het geneesmiddel noodzakelijke objectieve effectiviteitstesten; de toegepaste methoden worden nauwkeurig aangegeven en de betekenis van eventuele variaties in de resultaten wordt toegelicht;

10. de uitwerking op de groeiprestaties van de dieren;

11. het aantal voortijdig uit het onderzoek teruggetrokken dieren en de reden voor terugtrekking;

12. de aard, frequentie en duur van waargenomen bijwerkingen;

13. het vóórkomen en verloop van eventuele tussentijds optredende ziekten;

14. alle bijzonderheden betreffende andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik dan die welke in onderzoek zijn, die hetzij vóór hetzij gelijktijdig met het testproduct of tijdens de observatieperiode zijn toegediend; bijzonderheden over eventueel waargenomen interacties;

15. een objectieve discussie over de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel.

DEEL 6: *LITERATUUROPGAVE*

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

TITEL III

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

1. **Generieke geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik**

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

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

— de gronden waarop het geneesmiddel in wezen gelijkwaardig wordt geacht;

— een samenvatting van de verontreinigingen die voorkomen in charges van de werkzame stof(fen) en van het eindproduct (en indien relevant de ontledingsproducten die bij opslag ontstaan) als voorgesteld voor gebruik in de in de handel te brengen geneesmiddelen, met een beoordeling van deze verontreinigingen;

— een beoordeling van de onderzoeken naar de biologische equivalentie of een motivering waarom de onderzoeken niet volgens de vastgestelde richtsnoeren zijn uitgevoerd;

— indien van toepassing verstrekt de aanvrager aanvullende gegevens om de gelijkwaardigheid aan te tonen van de veiligheids- en werkzaamheidskenmerken van verschillende zouten, esters of derivaten van een werkzame stof waarvoor een vergunning is verleend; deze gegevens bevatten bewijs dat er geen wijziging optreedt in de farmacokinetische of farmacodynamische eigen-

▼M2

schappen van het therapeutische deel en/of in de toxiciteit die het veiligheids- en werkzaamheidsprofiel kan veranderen.

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

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

— bewijs van gelijke of afwijkende depletie van residuen van de plaats van toediening, eventueel onderbouwd door relevante onderzoeken naar depletie van residuen;

— bewijs van de tolerantie van de doeldieren op de plaats van toediening, eventueel onderbouwd door relevante onderzoeken naar de tolerantie van de doeldieren.

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

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

— Per geval wordt overeenkomstig de relevante wetenschappelijke richtsnoeren vastgesteld welke en in welke mate aanvullende gegevens (d.w.z. toxicologisch en ander veiligheidsonderzoek en relevant klinisch onderzoek) moeten worden verstrekt.

— Vanwege de diversiteit van biologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik stelt de bevoegde autoriteit, rekening houdend met de specifieke kenmerken van elk afzonderlijk geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, vast welke in deel 3 en 4 bedoelde onderzoeken nodig zijn.

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

3. **Langdurig gebruik in de diergeneeskundige praktijk**

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

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

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

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

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

a) de periode dat de werkzame stof is gebruikt;

b) kwantitatieve aspecten van het gebruik van de werkzame stof;

c) de mate van wetenschappelijke belangstelling voor het gebruik van de werkzame stof (zoals die tot uiting komt in de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur);

d) de samenhang in de wetenschappelijke beoordeling.

▼M2

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

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

3.3. Bijzondere aandacht wordt besteed aan eventuele ontbrekende informatie en er wordt uitgelegd waarom ondanks het ontbreken van bepaalde onderzoeksresultaten toch sprake is van een aanvaardbaar niveau van veiligheid en/of werkzaamheid.

3.4. In de uitvoerige, kritische samenvattingen over veiligheid en werkzaamheid wordt uiteengezet wat de relevantie is van eventuele ingediende gegevens die betrekking hebben op een ander product dan hetgeen in de handel zal worden gebracht. Beoordeeld wordt of het onderzochte geneesmiddel ondanks de bestaande verschillen als gelijkwaardig kan worden beschouwd met het product waarvoor een vergunning wordt aangevraagd.

3.5. Ervaring met andere producten die dezelfde bestanddelen bevatten, is bijzonder belangrijk en de aanvrager houdt uitdrukkelijk rekening met dit aspect.

4. **Combinatiegeneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik**

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

5. **Aanvragen voor toestemming op grond van informatie**

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

6. **Documentatie voor aanvragen in uitzonderlijke omstandigheden**

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

▼M2

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

7. **Gemengde aanvragen**

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

TITEL IV

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

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

1. *IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK*

A. BASISDOSSIER VACCINANTIGEEN

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

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

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

B. MEERSTAMMENDOSSIER

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

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

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

2. *HOMEOPATHISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK*

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

Deel 2

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

▼M2

a) *Terminologie*

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

b) *Controle van de grondstoffen*

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

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

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

c) *Controle van het eindproduct*

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

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

d) *Houdbaarheidsonderzoek*

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

Deel 3

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

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

▼B

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

▼B

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 *ter*, 1ste alinea			
art. 1, punt 17		art. 50 *bis*, 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	

▼B

Onderhavige richtlijn	Richtlijn 65/65/EEG	Richtlijn 81/851/EEG	Richtlijn 81/852/EEG	Richtlijn 90/677/EEG	Richtlijn 92/74/EEG
art. 4, lid 2		art. 3			
art. 5		art. 4, lid 1, 1ste alinea			
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

▼B

Onderhavige richtlijn	Richtlijn 65/65/EEG	Richtlijn 81/851/EEG	Richtlijn 81/852/EEG	Richtlijn 90/677/EEG	Richtlijn 92/74/EEG
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			

▼B

Onderhavige richtlijn	Richtlijn 65/65/EEG	Richtlijn 81/851/EEG	Richtlijn 81/852/EEG	Richtlijn 90/677/EEG	Richtlijn 92/74/EEG
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			
art. 38		art. 22, leden 2, 3 en 4			
art. 39		art. 23			
art. 40		art. 23 *bis*			
art. 41		art. 23 *ter*			
art. 42		art. 23 *quater*			
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			

▼B

Onderhavige richtlijn	Richtlijn 65/65/EEG	Richtlijn 81/851/EEG	Richtlijn 81/852/EEG	Richtlijn 90/677/EEG	Richtlijn 92/74/EEG
art. 49		art. 28, lid 3			
art. 50		art. 27			
art. 51		art. 27 *bis*			
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			

▼B

Onderhavige richtlijn	Richtlijn 65/65/EEG	Richtlijn 81/851/EEG	Richtlijn 81/852/EEG	Richtlijn 90/677/EEG	Richtlijn 92/74/EEG
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			
art. 80, lid 2				art. 3, lid 1	
art. 80, lid 3		art. 34, 3de alinea			

▼B

Onderhavige richtlijn	Richtlijn 65/65/EEG	Richtlijn 81/851/EEG	Richtlijn 81/852/EEG	Richtlijn 90/677/EEG	Richtlijn 92/74/EEG
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 *undecies*	art. 2 *ter*		
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	—	—	—	—	—