

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

► **B** **VERORDENING (EU) 2019/6 VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD**
van 11 december 2018
betreffende diergeneesmiddelen en tot intrekking van Richtlijn 2001/82/EG
(Voor de EER relevante tekst)
(PB L 4 van 7.1.2019, blz. 43)

Gewijzigd bij:

		Publicatieblad		
		nr.	blz.	datum
► <u>M1</u>	Gedelegeerde Verordening (EU) 2021/805 van de Commissie van 8 maart 2021	L 180	3	21.5.2021



VERORDENING (EU) 2019/6 VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD

van 11 december 2018

betreffende diergeneesmiddelen en tot intrekking van Richtlijn 2001/82/EG

(Voor de EER relevante tekst)

HOOFDSTUK I

ONDERWERP, TOEPASSINGSGEBIED EN DEFINITIES

Artikel 1

Onderwerp

In deze verordening zijn regels vastgesteld voor het in de handel brengen, de vervaardiging, de invoer, de uitvoer, de levering, de distributie, de geneesmiddelenbewaking, de controle en het gebruik van diergeneesmiddelen.

Artikel 2

Toepassingsgebied

1. Deze verordening is van toepassing op diergeneesmiddelen die industrieel of door middel van een industrieel procedé zijn vervaardigd en bestemd zijn om in de handel te worden gebracht.
2. De artikelen 94 en 95 zijn niet alleen van toepassing op de in lid 1 van dit artikel bedoelde geneesmiddelen, maar eveneens op werkzame stoffen die als grondstoffen voor diergeneesmiddelen worden gebruikt.
3. De artikelen 94, 105, 108, 117, 120, 123 en 134 zijn niet alleen van toepassing op de in lid 1 van dit artikel bedoelde geneesmiddelen, maar ook op geïnactiveerde immunologische diergeneesmiddelen die zijn vervaardigd uit pathogenen en antigenen afkomstig van een dier of van dieren in een epidemiologische eenheid en die gebruikt worden voor de behandeling van dat dier of die dieren in diezelfde epidemiologische eenheid of voor de behandeling van een dier of dieren uit een eenheid met een bevestigd epidemiologisch verband.
4. In afwijking van de leden 1 en 2 van dit artikel zijn alleen de artikelen 55, 56, 94, 117, 119, 123 en 134 en afdeling 5 van hoofdstuk IV van toepassing op diergeneesmiddelen waarvoor overeenkomstig artikel 5, lid 6, een vergunning is verleend.
5. In afwijking van lid 1 van dit artikel zijn de artikelen 5 tot en met 15, 17 tot en met 33, 35 tot en met 54, 57 tot en met 72, 82 tot en met 84, 95, 98, 106, 107, 110, 112 tot en met 116, 128, 130 en 136 niet van toepassing op overeenkomstig artikel 86 geregistreerde homeopathische diergeneesmiddelen.
6. Hoofdstuk VII is niet alleen van toepassing op de in lid 1 van dit artikel bedoelde geneesmiddelen, maar ook op:
 - a) stoffen met anabole, infectiewerende, antiparasitaire, ontstekingswerende, hormonale, narcotische of psychotrope eigenschappen die bij dieren kunnen worden gebruikt;
 - b) diergeneesmiddelen die in de apotheek of door een andere persoon die daartoe krachtens nationaal recht gemachtigd is, overeenkomstig een diergeneeskundig voorschrift voor een bepaald dier of een kleine groep dieren worden bereid („formula magistralis”);

▼B

c) diergeneesmiddelen die in de apotheek overeenkomstig de aanwijzingen van een farmacopee worden bereid en die voor directe verstrekking aan de eindgebruiker zijn bestemd („formula officinalis”). Wanneer die formula officinalis bestemd is voor voedselproducerende dieren, is daarvoor een diergeneeskundig voorschrift vereist.

7. Deze verordening is niet van toepassing op:

a) diergeneesmiddelen die autologe of allogene cellen of weefsels bevatten en geen industrieel procedé hebben ondergaan;

b) diergeneesmiddelen op basis van radioactieve isotopen;

c) toevoegingsmiddelen voor diervoeding als omschreven in artikel 2, lid 2, onder a), van Verordening (EG) nr. 1831/2003 van het Europees Parlement en de Raad ⁽¹⁾;

d) diergeneesmiddelen die voor onderzoek en ontwikkeling zijn bestemd;

e) gemedicineerde diervoeders als gedefinieerd in artikel 3, lid 2, onder a) en b), van Verordening (EU) 2019/4.

8. Met uitzondering van de procedure voor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen, laat deze verordening nationale bepalingen inzake vergoedingen onverlet.

9. Niets in deze verordening belet een lidstaat om op zijn grondgebied de nationale controlemaatregelen in te voeren of te handhaven die hij nodig acht met betrekking tot narcotische en psychotrope stoffen.

Artikel 3

Conflictregels

1. Wanneer een diergeneesmiddel als bedoeld in artikel 2, lid 1, van deze verordening ook binnen het toepassingsgebied van Verordening (EU) nr. 528/2012 van het Europees Parlement en de Raad ⁽²⁾ of Verordening (EG) nr. 1831/2003 valt, en er sprake is van strijdigheid tussen de onderhavige verordening en Verordening (EU) nr. 528/2012 of Verordening (EG) nr. 1831/2003, heeft de onderhavige verordening voorrang.

2. Voor de toepassing van lid 1 van dit artikel kan de Commissie door middel van uitvoeringshandelingen besluiten of een specifiek geneesmiddel of een specifieke groep geneesmiddelen als diergeneesmiddel moet worden beschouwd. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

Artikel 4

Definities

Voor de toepassing van deze verordening wordt verstaan onder:

⁽¹⁾ Verordening (EG) nr. 1831/2003 van het Europees Parlement en de Raad van 22 september 2003 betreffende toevoegingsmiddelen voor diervoeding (PB L 268 van 18.10.2003, blz. 29).

⁽²⁾ Verordening (EU) nr. 528/2012 van het Europees Parlement en de Raad van 22 mei 2012 betreffende het op de markt aanbieden en het gebruik van biociden (PB L 167 van 27.6.2012, blz. 1).

▼B

1. „diergeneesmiddel”: elke stof of combinatie van stoffen die aan ten minste één van de volgende voorwaarden voldoet:
 - a) ze wordt aangeboden als hebbende therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij dieren;
 - b) ze is bestemd voor gebruik bij of toediening aan dieren om fysiologische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen;
 - c) ze is bestemd voor gebruik bij dieren om een medische diagnose te stellen;
 - d) ze is bestemd om te worden gebruikt voor euthanasie bij dieren;
2. „stof”: een materie van
 - a) menselijke oorsprong;
 - b) dierlijke oorsprong;
 - c) plantaardige oorsprong; of
 - d) chemische oorsprong;
3. „werkzame stof”: een stof of een mengsel van stoffen bestemd voor gebruik bij de vervaardiging van een diergeneesmiddel en die/dat bij gebruik bij de vervaardiging daarvan een werkzaam bestanddeel van dat diergeneesmiddel wordt;
4. „hulpstof”: elk ander bestanddeel van een diergeneesmiddel dan de werkzame stof of het verpakkingsmateriaal;
5. „immunologisch diergeneesmiddel”: een diergeneesmiddel dat bestemd is om aan een dier te worden toegediend om actieve of passieve immuniteit tot stand te brengen of de mate van immuniteit te bepalen;
6. „biologisch diergeneesmiddel”: een diergeneesmiddel waarvan een van de werkzame stoffen een biologische stof is;
7. „biologische stof”: een stof die geproduceerd wordt door of onttrokken wordt aan een biologische bron en waarvan de typering en de bepaling van de kwaliteit alleen kan gebeuren aan de hand van een combinatie van fysisch-chemisch-biologische tests, gecombineerd met kennis van het vervaardigingsproces en de beheersing daarvan;
8. „referentiediergeneesmiddel”: een diergeneesmiddel waarvoor overeenkomstig artikel 44, 47, 49, 52, 53 of 54, zoals vermeld in artikel 5, lid 1, een vergunning is verleend op basis van een overeenkomstig artikel 8 ingediende aanvraag;
9. „generiek diergeneesmiddel”: een diergeneesmiddel met dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stoffen en dezelfde farmaceutische vorm als het referentiediergeneesmiddel, en waarvan de biologische equivalentie met het referentiediergeneesmiddel is aangetoond;
10. „homeopathisch diergeneesmiddel”: een diergeneesmiddel dat volgens een in de Europese Farmacopee of, bij ontstentenis daarvan, in de in de lidstaten officieel gebruikte farmacopees beschreven homeopathisch vervaardigingsproces uit homeopathische grondstoffen wordt verkregen;

▼B

11. „antimicrobiële resistentie”: het vermogen van micro-organismen om te overleven of in aantal toe te nemen in aanwezigheid van een concentratie van een antimicrobiële stof, die doorgaans voldoende is om de groei van micro-organismen van dezelfde soort te remmen of te doden;
12. „antimicrobiële stof”: elke stof met een rechtstreekse werking op micro-organismen, gebruikt voor de behandeling of voorkoming van infecties of infectieziektes, waaronder antibiotica, antivirale middelen, antischimmelmiddelen en antiprotozoaire middelen;
13. „antiparasiticum”: een stof die parasieten doodt of de ontwikkeling van parasieten onderbreekt en die gebruikt wordt voor de behandeling of voorkoming van een door parasieten veroorzaakte infectie, infestatie of ziekte, met inbegrip van stoffen met een afwerende werking;
14. „antibioticum”: alle stoffen met een rechtstreekse werking op bacteriën, gebruikt voor de behandeling of voorkoming van infecties of infectieziektes;
15. „metafylaxe”: de toediening van een geneesmiddel aan een groep dieren, nadat een klinische ziekte bij een aantal dieren in de groep is vastgesteld, met het doel de klinisch zieke dieren te behandelen en de verspreiding tegen te gaan van de ziekte naar dieren die daarmee in nauw contact staan, een risico lopen en mogelijk al subklinisch geïnfecteerd zijn, tegen te gaan;
16. „profylaxe”: de toediening van een geneesmiddel aan een dier of groep dieren voordat er klinische ziektesymptomen optreden, om te voorkomen dat een ziekte of infectie zich voordoet;
17. „klinische proef”: een studie die tot doel heeft om onder praktijkomstandigheden de veiligheid of de werkzaamheid van een diergeneesmiddel onder normale veehouderij-omstandigheden of volgens normale veterinaire praktijken te beoordelen met het oog op het verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen of een verandering daarvan;
18. „preklinische studie”: een studie die niet onder de definitie van klinische proeven valt en tot doel heeft de veiligheid of werkzaamheid van een diergeneesmiddel te onderzoeken met het oog op het verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen of een verandering daarvan;
19. „baten-risicobalans”: een beoordeling van de positieve effecten van het diergeneesmiddel ten opzichte van de onderstaande met het gebruik van het diergeneesmiddel verbonden risico's:
 - a) elk risico voor de gezondheid van dier of mens dat verband houdt met de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van diergeneesmiddelen;
 - b) elk risico van ongewenste effecten op het milieu;
 - c) elk risico voor de ontwikkeling van resistentie;
20. „algemene benaming”: de door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) aanbevolen algemene internationale benaming voor een stof of, bij ontstentenis daarvan, de gangbare algemene benaming;
21. „benaming van het diergeneesmiddel”: een fantasienaam 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;

▼B

22. „sterkte”: het gehalte aan werkzame stoffen in een diergeneesmiddel, uitgedrukt in hoeveelheid per doserings-, volume- of gewichtseenheid, naargelang van de farmaceutische vorm;
23. „bevoegde autoriteit”: een door een lidstaat overeenkomstig artikel 137 aangewezen autoriteit;
24. „etikettering”: informatie op de primaire verpakking of de buitenverpakking;
25. „primaire verpakking”: het recipiënt of enige andere verpakkingsvorm die rechtstreeks met het diergeneesmiddel in contact staat;
26. „buitenverpakking”: de verpakking waarin de primaire verpakking wordt geplaatst;
27. „bijsluiter”: een document over een diergeneesmiddel dat informatie bevat voor het veilige en doeltreffende gebruik ervan;
28. „verklaring van toegang”: een authentiek document, ondertekend door de eigenaar van de gegevens of zijn vertegenwoordiger, waarin verklaard wordt dat die gegevens ten behoeve van de aanvrager met betrekking tot de bevoegde autoriteiten, het Europees Geneesmiddelenbureau dat is ingesteld bij Verordening (EG) nr. 726/2004 („het Bureau”) of de Commissie voor de toepassing van deze verordening mogen worden gebruikt;
29. „beperkte markt”: een markt voor een van de volgende soorten geneesmiddelen:
 - a) diergeneesmiddelen voor de behandeling of preventie van ziekten die zelden of in beperkte geografische gebieden voorkomen;
 - b) diergeneesmiddelen voor andere diersoorten dan runderen, schapen voor vleesproductie, varkens, kippen, honden en katten;
30. „geneesmiddelenbewaking”: de wetenschap en de activiteiten die verband houden met de opsporing, beoordeling, kennis en preventie van vermoedelijke ongewenste effecten of andere met een geneesmiddel verband houdende problemen;
31. „basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem”: een gedetailleerde beschrijving van het diergeneesmiddelenbewakingssysteem dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen gebruikt voor een of meer diergeneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend;
32. „controle”: elke door een bevoegde autoriteit uitgevoerde taak ter controle van de naleving van deze verordening;
33. „diergeneeskundig voorschrift”: een door een dierenarts afgegeven document voor een diergeneesmiddel of een geneesmiddel voor menselijk gebruik met het oog op het gebruik bij dieren;
34. „wachttijd”: de minimumtermijn die, onder normale gebruiksomstandigheden, moet verstrijken tussen enerzijds de laatste toediening van het diergeneesmiddel aan een dier en anderzijds de productie van levensmiddelen die van dit dier afkomstig zijn teneinde te waarborgen dat die levensmiddelen geen residuen bevatten in hoeveelheden die schadelijk zijn voor de volksgezondheid;
35. „in de handel brengen”: het voor het eerst in de gehele Unie of in een of meer lidstaten, naargelang het geval, op de markt aanbieden van een diergeneesmiddel;

▼B

36. „groothandel”: iedere activiteit die erin bestaat diergeneesmiddelen aan te schaffen, te houden, te leveren of uit te voeren, al dan niet tegen betaling, uitgezonderd de kleinhandelslevering van diergeneesmiddelen aan het publiek;
37. „waterdiersoorten”: diersoorten als bedoeld in punt 3 van artikel 4 van Verordening (EU) 2016/429 van het Europees Parlement en de Raad ⁽³⁾;
38. „voedselproducerende dieren”: voedselproducerende dieren als gedefinieerd in artikel 2, onder b), van Verordening (EG) nr. 470/2009;
39. „wijziging”: een wijziging in de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel zoals bedoeld in artikel 36;
40. „reclame voor diergeneesmiddelen”: iedere uiting in verband met diergeneesmiddelen ter bevordering van het leveren, verspreiden, verkopen, voorschrijven of gebruiken van diergeneesmiddelen, met inbegrip van de verstrekking van monsters en sponsoring;
41. „signaalbeheerproces”: een proces met het oog op de uitoefening van actief toezicht op gegevens inzake de bewaking van diergeneesmiddelen, teneinde die gegevens te beoordelen en te bepalen of de baten-risicobalans van die diergeneesmiddelen veranderd is teneinde de risico's voor de diergezondheid, de volksgezondheid of milieubescherming op te sporen;
42. „mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu”: een situatie waarin er een aanzienlijke waarschijnlijkheid bestaat dat het gebruik van een diergeneesmiddel een ernstig gevaar zal opleveren voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu;
43. „voor nieuwe therapieën bestemd diergeneesmiddel”:
 - a) een diergeneesmiddel dat specifiek ontworpen is voor gentherapie, regeneratieve geneeskunde, weefseltechnologie, een therapie op basis van bloedproducten of faagtherapie;
 - b) een via nanotechnologieën verkregen diergeneesmiddel; of
 - c) enige andere therapie die wordt beschouwd als een opkomend gebied van de diergeneeskunde;
44. „epidemiologische eenheid”: een epidemiologische eenheid als gedefinieerd in punt 39 van artikel 4 van Verordening (EU) 2016/429.

⁽³⁾ Verordening (EU) 2016/429 van het Europees Parlement en de Raad van 9 maart 2016 betreffende overdraagbare dierziekten en tot wijziging en intrekking van bepaalde handelingen op het gebied van diergezondheid („diergezondheidswetgeving”) (PB L 84 van 31.3.2016, blz. 1).



HOOFDSTUK II

VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN — ALGEMENE BEPALINGEN EN VOORSCHRIFTEN BETREFFENDE AANVRAGEN

Afdeling 1

Algemene bepalingen

Artikel 5

Vergunningen voor het in de handel brengen

1. Een diergeneesmiddel mag alleen in de handel worden gebracht wanneer een bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, overeenkomstig artikel 44, 47, 49, 52, 53 of 54 een vergunning voor het in de handel brengen van dat product heeft verleend.
2. Een vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel is voor onbepaalde tijd geldig.
3. Besluiten waarbij een vergunning voor het in de handel brengen wordt verleend, geweigerd, geschorst, ingetrokken of door middel van een wijziging wordt aangepast, worden openbaar gemaakt.
4. Een vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel wordt uitsluitend verleend aan een in de Unie gevestigde aanvrager. De eis dat de aanvrager in de Unie gevestigd moet zijn, geldt ook voor houders van een vergunning voor het in de handel brengen.
5. Een vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel dat bestemd is voor een of meer voedselproducerende diersoorten kan alleen worden verleend indien de farmacologisch werkzame stof is toegestaan overeenkomstig Verordening (EG) nr. 470/2009 en de handelingen die op basis daarvan voor de betrokken diersoort zijn vastgesteld.
6. Wanneer diergeneesmiddelen bestemd zijn voor uitsluitend als gezelschapdier gehouden aquarium- of vijverdieren, siervissen, kooivoegels, postduiven, terrariumdieren, kleine knaagdieren, fretten en konijnen, kunnen de lidstaten op hun grondgebied vrijstellingen van dit artikel toestaan, op voorwaarde dat die diergeneesmiddelen niet onderworpen zijn aan een diergeneeskundig voorschrift en dat in de lidstaat alle noodzakelijke maatregelen zijn getroffen om ongeoorloofd gebruik van die diergeneesmiddelen voor andere dieren te voorkomen.

Artikel 6

Indienen van aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen

1. Aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen worden bij de bevoegde autoriteit ingediend indien zij betrekking hebben op een van de onderstaande procedures voor de verlening van een vergunning voor het in de handel brengen:
 - a) de in de artikelen 46 en 47 vastgestelde nationale procedure;
 - b) de in de artikelen 48 en 49 vastgestelde gedecentraliseerde procedure;
 - c) de in de artikelen 51 en 52 vastgestelde procedure voor wederzijdse erkenning;
 - d) de in artikel 53 vastgestelde procedure voor vervolgerkenning.
2. Aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen worden bij het Bureau ingediend indien zij betrekking hebben op de verlening van een vergunning voor het in de handel brengen volgens de procedure voor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen als bedoeld in de artikelen 42 tot en met 45.

▼B

3. De in de leden 1 en 2 bedoelde aanvragen worden in elektronische vorm ingediend met gebruikmaking van de door het Bureau beschikbaar gestelde modellen.
4. De aanvrager is verantwoordelijk voor de juistheid van de ingediende gegevens en documentatie inzake de aanvraag.
5. Binnen 15 dagen na ontvangst van de aanvraag deelt de bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, de aanvrager mee of alle overeenkomstig artikel 8 vereiste gegevens en documentatie zijn ingediend en of de aanvraag geldig is.
6. Wanneer de bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, van oordeel is dat de aanvraag onvolledig is, stelt die autoriteit of het Bureau de aanvrager daarvan in kennis en stelt hem een termijn voor het indienen van de ontbrekende gegevens en documentatie. Indien de aanvrager verzuimt de ontbrekende gegevens en documentatie binnen de gestelde termijn te verstrekken, wordt de aanvraag geacht te zijn ingetrokken.
7. Indien de aanvrager verzuimt een volledige vertaling van de vereiste documentatie te verstrekken binnen een termijn van zes maanden na ontvangst van de gegevens bedoeld in artikel 49, lid 7, artikel 52, lid 8, of artikel 53, lid 2, wordt de aanvraag geacht te zijn ingetrokken.

*Artikel 7***Talen**

1. De taal of talen van de samenvatting van de productkenmerken en de gegevens op het etiket en in de bijsluiters is of zijn, tenzij de lidstaat anders bepaalt, een officiële taal of talen van de lidstaat waar het diergeneesmiddel op de markt wordt aangeboden.
2. Diergeneesmiddelen mogen in meerdere talen worden geëtiketteerd.

*Afdeling 2***Voorschriften voor het dossier***Artikel 8***Gegevens die bij de aanvraag moeten worden gevoegd**

1. Een aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen bevat het volgende:
 - a) de gegevens als beschreven in bijlage I;
 - b) de technische documentatie die nodig is voor het aantonen van de kwaliteit, veiligheid en de werkzaamheid van het diergeneesmiddel overeenkomstig de in bijlage II vermelde voorschriften;
 - c) een samenvatting van het basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem.
2. Indien de aanvraag betrekking heeft op een antimicrobieel diergeneesmiddel, wordt naast de in lid 1 genoemde gegevens, technische documentatie en samenvatting ook het volgende ingediend:

▼B

a) documentatie over de directe of indirecte risico's voor de volksgezondheid, de diergezondheid of het milieu door het gebruik van het antimicrobiële diergeneesmiddel bij dieren;

b) gegevens over risicobeperkende maatregelen voor de beperking van de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie in verband met het gebruik van het diergeneesmiddel.

3. Indien de aanvraag betrekking heeft op een diergeneesmiddel dat bestemd is voor voedselproducerende dieren en dat farmacologisch werkzame stoffen bevat die niet zijn toegestaan overeenkomstig Verordening (EG) nr. 470/2009 en andere op basis daarvan vastgestelde handelingen voor de betrokken diersoort of diersoorten, wordt naast de in lid 1 van dit artikel genoemde gegevens, technische documentatie en samenvatting, een document ingediend waarin wordt verklaard dat een geldige aanvraag tot vaststelling van maximumwaarden voor residuen bij het Bureau is ingediend overeenkomstig die verordening.

4. Lid 3 van dit artikel is niet van toepassing op diergeneesmiddelen die bestemd zijn voor paardachtigen waarvoor in het unieke, levenslang geldige identificatiedocument bedoeld in artikel 114, lid 1, onder c), van Verordening (EU) 2016/429 en alle op basis daarvan vastgestelde handelingen is aangegeven dat zij niet bestemd zijn voor de slacht voor menselijke consumptie en voor de werkzame stoffen waarvan geen vergunning is verleend overeenkomstig Verordening (EG) nr. 470/2009 of de op basis daarvan vastgestelde handelingen.

5. Indien de aanvraag betrekking heeft op een diergeneesmiddel dat geheel of gedeeltelijk bestaat uit genetisch gemodificeerde organismen in de zin van artikel 2 van Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad⁽⁴⁾, wordt aan de aanvraag, naast de in lid 1 van dit artikel genoemde gegevens, technische documentatie en samenvatting, het volgende toegevoegd:

a) een kopie van de schriftelijke toestemming van de bevoegde autoriteiten voor de doelbewuste introductie van de genetisch gemodificeerde organismen in het milieu voor onderzoek- en ontwikkelingsdoeleinden, zoals voorgeschreven in deel B van Richtlijn 2001/18/EG;

b) het volledige technische dossier met de krachtens de bijlagen III en IV bij Richtlijn 2001/18/EG vereiste gegevens;

c) de milieurisicobeoordeling overeenkomstig de beginselen van bijlage II bij Richtlijn 2001/18/EG; en

d) de resultaten van alle voor onderzoeks- of ontwikkelingsdoeleinden verrichte onderzoeksactiviteiten.

6. Indien de aanvraag wordt ingediend volgens de nationale procedure van de artikelen 46 en 47, dient de aanvrager, naast de in lid 1 van dit artikel genoemde gegevens, technische documentatie en samenvatting, een verklaring in dat hij geen aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen voor hetzelfde diergeneesmiddel heeft ingediend in een andere lidstaat of in de Unie en, indien van toepassing, dat een dergelijke vergunning voor het in de handel brengen niet is verleend in een andere lidstaat of in de Unie.

⁽⁴⁾ Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad van 12 maart 2001 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van Richtlijn 90/220/EEG van de Raad (PB L 106 van 17.4.2001, blz. 1).



Afdeling 3

Klinische proeven

Artikel 9

Klinische proeven

1. Een aanvraag voor de goedkeuring van een klinische proef wordt overeenkomstig het toepasselijk nationaal recht ingediend bij een bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de klinische proef zal plaatsvinden.
2. Voor klinische proeven wordt goedkeuring verleend op voorwaarde dat voedselproducerende dieren die in de klinische proeven worden gebruikt of de van die dieren afkomstige producten niet in de voedselketen terechtkomen, tenzij door de bevoegde autoriteit een passende wachttijd is vastgesteld.
3. De bevoegde autoriteit neemt binnen 60 dagen na ontvangst van een geldige aanvraag een besluit over de goedkeuring of afwijzing van de klinische proef.
4. De klinische proeven worden uitgevoerd met inachtneming van de internationale richtsnoeren inzake goede klinische praktijken van de internationale samenwerking voor de harmonisatie van de technische voorschriften voor de registratie van diergeneesmiddelen (VICH).
5. Teneinde de in artikel 8, lid 1, onder b), bedoelde documentatie te verstrekken, worden samen met de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen gegevens van klinische proeven ingediend.
6. Voor de beoordeling van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen kunnen gegevens van buiten de Unie uitgevoerde klinische proeven enkel in aanmerking worden genomen indien die proeven zijn ontworpen, uitgevoerd en gerapporteerd overeenkomstig de internationale richtsnoeren inzake goede klinische praktijken van de VICH.

Afdeling 4

Etikettering en bijsluiter

Artikel 10

Etikettering van de primaire verpakking van diergeneesmiddelen

1. De primaire verpakking van een diergeneesmiddel bevat de volgende gegevens en bevat, met inachtneming van artikel 11, lid 4, geen andere gegevens dan:
 - a) de benaming van het diergeneesmiddel, gevolgd door de sterkte en de farmaceutische vorm;
 - b) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stoffen per doseringseenheid of, afhankelijk van de toedieningsvorm, voor een bepaald volume of een bepaald gewicht, waarbij de algemene benamingen worden gebruikt;
 - c) het partijnummer, voorafgegaan door de vermelding „Lot”;
 - d) de naam, handelsnaam of naam op het logo van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen;
 - e) de diersoort(en) waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is;
 - f) de uiterste gebruiksdatum, weergegeven als „mm/jjjj”, voorafgegaan door de afkorting „Exp.”;
 - g) zo nodig, bijzondere voorzorgsmaatregelen voor bewaring;

▼B

h) de toedieningsweg; en

i) indien van toepassing, de wachttijd, zelfs als die nul is.

2. De in lid 1 van dit artikel bedoelde gegevens worden opgenomen in gemakkelijk leesbare en duidelijk te begrijpen lettertypen, of in afkortingen of pictogrammen die gangbaar zijn in de gehele Unie, volgens de overeenkomstig artikel 17, lid 2, opgestelde lijst.

3. Niettegenstaande lid 1 kan een lidstaat besluiten dat op de primaire verpakking van een diergeneesmiddel dat op zijn grondgebied op de markt wordt aangeboden een identificatiecode wordt toegevoegd aan de uit hoofde van lid 1 vereiste gegevens.

*Artikel 11***Etikettering van de buitenverpakking van diergeneesmiddelen**

1. De buitenverpakking van een diergeneesmiddel bevat de volgende gegevens en bevat geen andere gegevens dan:

- a) de in artikel 10, lid 1, bedoelde gegevens;
- b) de inhoud, uitgedrukt in gewicht, volume of het aantal eenheden van de primaire verpakking van het diergeneesmiddel;
- c) een waarschuwing dat het diergeneesmiddel buiten het zicht en buiten het bereik van kinderen moet worden bewaard;
- d) een waarschuwing dat het diergeneesmiddel „uitsluitend voor de behandeling van dieren” bestemd is;
- e) onverminderd artikel 14, lid 4, een aanbeveling om de bijsluiter te lezen;
- f) bij homeopathische diergeneesmiddelen, de vermelding „homeopathisch diergeneesmiddel”;
- g) bij diergeneesmiddelen waarvoor geen diergeneeskundig voorschrift nodig is, de indicatie of indicaties;
- h) het nummer van de vergunning voor het in de handel brengen.

2. Een lidstaat kan besluiten dat op de buitenverpakking van een diergeneesmiddel dat op zijn grondgebied op de markt wordt aangeboden een identificatiecode wordt toegevoegd aan de uit hoofde van lid 1 vereiste gegevens. Die code kan worden gebruikt ter vervanging van het in lid 1, onder h), bedoelde nummer van de vergunning voor het in de handel brengen.

3. De in lid 1 van dit artikel bedoelde gegevens worden opgenomen in gemakkelijk leesbare en duidelijk te begrijpen lettertypen, of in afkortingen of pictogrammen die gangbaar zijn in de gehele Unie, volgens de overeenkomstig artikel 17, lid 2, opgestelde lijst.

4. Indien er geen buitenverpakking is, worden alle in de leden 1 en 2 genoemde gegevens op de primaire verpakking vermeld.

*Artikel 12***Etikettering van kleine primaire verpakkingseenheden van diergeneesmiddelen**

1. In afwijking van artikel 10 bevatten primaire verpakkingseenheden die te klein zijn om de in dat artikel bedoelde gegevens in leesbare vorm aan te brengen de volgende gegevens en geen andere gegevens dan:

- a) de benaming van het diergeneesmiddel;

▼B

- b) de kwantitatieve bijzonderheden over de werkzame stoffen;
- c) het partijnummer, voorafgegaan door de vermelding „Lot”;
- d) de uiterste gebruiksdatum, weergegeven als „mm/jjjj”, voorafgegaan door de afkorting „Exp.”.

2. De buitenverpakking van de in lid 1 van dit artikel bedoelde primaire verpakkingseenheden bevat de krachtens artikel 11, leden 1, 2 en 3, vereiste gegevens.

*Artikel 13***Aanvullende gegevens op de primaire verpakking of de buitenverpakking van diergeneesmiddelen**

In afwijking van artikel 10, lid 1, artikel 11, lid 1, en artikel 12, lid 1, kunnen de lidstaten op hun grondgebied op verzoek van de aanvrager toestaan dat die aanvrager op de primaire verpakking of de buitenverpakking van een diergeneesmiddel nuttige aanvullende gegevens vermeldt die verenigbaar zijn met de samenvatting van de productkenmerken en die geen reclame voor een diergeneesmiddel vormen.

*Artikel 14***Bijsluiter van diergeneesmiddelen**

1. Voor elk diergeneesmiddel wordt door de houder van de vergunning voor het op de markt brengen een bijsluiter op een eenvoudige manier beschikbaar gesteld. Die bijsluiter bevat ten minste de volgende gegevens:

- a) de naam of handelsnaam en de woonplaats of maatschappelijke zetel van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de fabrikant en, in voorkomend geval, van de vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen;
- b) de benaming van het diergeneesmiddel, gevolgd door de sterkte en de farmaceutische vorm ervan;
- c) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van werkzame stof of stoffen;
- d) de diersoort(en) waarvoor het diergeneesmiddel is bestemd, de dosering voor elke diersoort, de toedieningswijze en toedieningsweg en, indien nodig, aanwijzingen voor een juiste toediening;
- e) de indicaties voor gebruik;
- f) de contra-indicaties en ongewenste effecten;
- g) indien van toepassing, de wachttijd, zelfs als die nul is;
- h) zo nodig, bijzondere voorzorgsmaatregelen voor bewaring;
- i) gegevens die van essentieel belang zijn voor de veiligheid en de bescherming van de gezondheid, met inbegrip van speciale voorzorgsmaatregelen met betrekking tot het gebruik alsmede andere waarschuwingen;
- j) gegevens over de in artikel 117 bedoelde inzamelingssystemen die van toepassing zijn op het betrokken diergeneesmiddel;
- k) het nummer van de vergunning voor het in de handel brengen;
- l) contactgegevens van de houder van de vergunning voor het op de markt brengen of van diens vertegenwoordiger, naargelang het geval, voor het melden van vermoedelijke ongewenste effecten;
- m) indeling van het diergeneesmiddel als bedoeld in artikel 34.

▼B

2. De bijsluiter mag aanvullende informatie bevatten over de distributie, het bezit of eventuele noodzakelijke voorzorgsmaatregelen overeenkomstig de vergunning voor het in de handel brengen, mits de informatie geen reclame behelst. Die aanvullende informatie wordt in de bijsluiter duidelijk gescheiden weergegeven van de in lid 1 bedoelde informatie.

3. De bijsluiter wordt ontworpen en geschreven in leesbare, duidelijke en begrijpelijke bewoordingen en in termen die begrijpelijk zijn voor het grote publiek. De lidstaten kunnen bepalen dat de bijsluiter op papier of in elektronische vorm, of beide, beschikbaar wordt gemaakt.

4. In afwijking van lid 1 mogen de overeenkomstig dit artikel vereiste gegevens ook op de verpakking van het diergeneesmiddel worden verstrekt.

*Artikel 15***Algemene voorschriften betreffende productinformatie**

De in de artikelen 10 tot en met 14 genoemde gegevens zijn in overeenstemming met de samenvatting van de productkenmerken als omschreven in artikel 35.

*Artikel 16***Bijsluiter van geregistreerde homeopathische diergeneesmiddelen**

In afwijking van artikel 14, lid 1, bevat de bijsluiter van overeenkomstig artikel 86 geregistreerde homeopathische diergeneesmiddelen ten minste de volgende gegevens:

- a) de wetenschappelijke benaming van de homeopathische grondstof of grondstoffen, gevolgd door de verdunningsgraad, met gebruikmaking van de symbolen van de Europese Farmacopee of, bij gebreke daarvan, van die van in de lidstaten officieel gebruikte farmacopees;
- b) de naam of handelsnaam en de woonplaats of maatschappelijke zetel van de registratiehouder en, in voorkomend geval, van de fabrikant,
- c) de toedieningswijze en, indien nodig, de toedieningsweg;
- d) de farmaceutische vorm;
- e) zo nodig, bijzondere voorzorgsmaatregelen voor bewaring;
- f) de diersoort(en) waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is en, in voorkomend geval, de dosering voor elk van die soorten;
- g) zo nodig, een speciale waarschuwing voor het homeopathische diergeneesmiddel;
- h) het registratienummer;
- i) de wachttijd, indien van toepassing;
- j) de vermelding „homeopathisch diergeneesmiddel”.



Artikel 17

Uitvoeringsbevoegdheden met betrekking tot deze afdeling

1. De Commissie stelt, in voorkomend geval, bij uitvoeringshandelingen uniforme regels vast voor de in artikel 10, lid 3, en artikel 11, lid 2, bedoelde identificatiecode. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.
2. De Commissie stelt voor de toepassing van artikel 10, lid 2, en artikel 11, lid 3, door middel van uitvoeringshandelingen een lijst vast van de afkortingen en pictogrammen die gangbaar zijn in de Unie. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.
3. De Commissie stelt bij uitvoeringshandelingen uniforme regels vast voor de afmetingen van de in artikel 12 bedoelde kleine primaire verpakkingseenheden. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

Afdeling 5

Specifieke voorschriften voor generieke, hybride en combinatiediergeneesmiddelen en voor aanvragen op basis van geïnformeerde toestemming en bibliografische gegevens

Artikel 18

Generieke diergeneesmiddelen

1. In afwijking van artikel 8, lid 1, onder b), wordt niet verlangd dat een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van een generiek diergeneesmiddel documentatie bevat over veiligheid en werkzaamheid als wordt voldaan aan elk van de onderstaande voorwaarden:
 - a) onderzoek naar de biologische beschikbaarheid heeft de biologische equivalentie van een generiek diergeneesmiddel met het referentiediergeneesmiddel aangetoond of er wordt vermeld om welke redenen een dergelijk onderzoek niet is verricht;
 - b) de aanvraag voldoet aan de voorschriften van bijlage II;
 - c) de aanvrager toont aan dat de aanvraag betrekking heeft op een generiek diergeneesmiddel van een referentiediergeneesmiddel waarvoor de in de artikelen 39 en 40 bepaalde beschermingstermijn van de technische documentatie is verstreken of binnen minder dan twee jaar verstrijkt.
2. Wanneer de werkzame stof van een generiek diergeneesmiddel uit andere zouten, esters, ethers, isomeren, mengsels van isomeren, complexen of derivaten bestaat dan de in het referentiediergeneesmiddel gebruikte werkzame stof, wordt die werkzame stof beschouwd als dezelfde werkzame stof als die van het referentiediergeneesmiddel, tenzij

▼B

deze ten aanzien van eigenschappen betreffende de veiligheid of werkzaamheid aanzienlijk verschilt. Indien deze ten aanzien van die eigenschappen aanzienlijk verschilt, verstrekt de aanvrager aanvullende informatie ter staving van de veiligheid of werkzaamheid van de verschillende zouten, esters of derivaten van de werkzame stof van het referentiediergeneesmiddel waarvoor een vergunning is verleend.

3. Wanneer van een generiek diergeneesmiddel meerdere orale farmaceutische vormen met onmiddellijke afgifte worden gepresenteerd, worden zij als één enkele farmaceutische vorm beschouwd.

4. Indien voor het referentiediergeneesmiddel geen vergunning is verleend in de lidstaat waar de vergunningsaanvraag voor het generieke geneesmiddel wordt ingediend, of indien de aanvraag overeenkomstig artikel 42, lid 4, wordt ingediend en in een bepaalde lidstaat een vergunning voor het referentiediergeneesmiddel is verleend, vermeldt de aanvrager in zijn aanvraag in welke lidstaat voor het referentiediergeneesmiddel een vergunning is verleend.

5. De bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, kan bij de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de vergunning is verleend om informatie over het referentiediergeneesmiddel verzoeken. Deze informatie wordt binnen 30 dagen na ontvangst van het verzoek aan de aanvrager verstrekt.

6. De samenvatting van de productkenmerken van het generieke diergeneesmiddel is in essentie gelijk aan die van het referentiediergeneesmiddel. Dit voorschrift is echter niet van toepassing op de delen van de samenvatting van de productkenmerken van het referentiediergeneesmiddel die verwijzen naar indicaties of farmaceutische vormen die nog onder het octrooirecht vielen op het tijdstip waarop voor het generiek geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik een vergunning wordt verleend.

7. Indien de vergunning voor het referentiegeneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik vóór 1 oktober 2005 is verleend, kan een bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, de aanvrager verplichten veiligheidsgegevens te verstrekken over de potentiële risico's van het generiek diergeneesmiddel voor het milieu.

*Artikel 19***Hybride diergeneesmiddelen**

1. In afwijking van artikel 18, lid 1, worden de resultaten van passende preklinische studies of klinische proeven vereist wanneer het diergeneesmiddel niet aan alle kenmerken van een generiek diergeneesmiddel voldoet om een of meer van de volgende redenen:

▼B

- a) er zijn veranderingen in de werkzame stof of stoffen, indicaties voor gebruik, sterkte, farmaceutische vorm of toedieningsweg van het generiek diergeneesmiddel, ten opzichte van het referentiediergeneesmiddel;
- b) studies naar de biologische beschikbaarheid kunnen niet worden gebruikt om biologische equivalentie met het referentiediergeneesmiddel aan te tonen; of
- c) er zijn verschillen tussen de grondstoffen of de productieprocessen van het biologische diergeneesmiddel en die van het biologische referentiediergeneesmiddel.

2. De preklinische studies of klinische proeven voor een hybride diergeneesmiddel mogen worden uitgevoerd met partijen van het referentiediergeneesmiddel waarvoor in de Unie of in een derde land een vergunning is verleend.

De aanvrager toont aan dat voor het referentiediergeneesmiddel in een derde land een vergunning is verleend overeenkomstig voorschriften die gelijkwaardig zijn aan die welke voor het referentiediergeneesmiddel zijn vastgesteld in de Unie en dat zij zo sterk op elkaar lijken dat zij elkaar in klinische proeven kunnen vervangen.

*Artikel 20***Combinatiediergeneesmiddelen**

In afwijking van artikel 8, lid 1, onder b), wordt voor diergeneesmiddelen die werkzame stoffen bevatten welke gebruikt worden in de samenstelling van diergeneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend, niet geëist dat er voor elke werkzame stof gegevens over de veiligheid en werkzaamheid worden verstrekt.

*Artikel 21***Aanvraag op basis van geïnformeerde toestemming**

In afwijking van artikel 8, lid 1, onder b), is de aanvrager van een vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel niet verplicht tot het verstrekken van de technische documentatie betreffende de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid indien hij in de vorm van een verklaring van toegang aantoont dat hij gebruik mag maken van dergelijke documentatie die is ingediend met betrekking tot het diergeneesmiddel waarvoor reeds een vergunning is verleend.

*Artikel 22***Aanvraag op grond van bibliografische gegevens**

1. In afwijking van artikel 8, lid 1, onder b), is de aanvrager niet verplicht tot het verstrekken van de documentatie betreffende veiligheid en werkzaamheid, indien hij aantoont dat de werkzame stoffen van het diergeneesmiddel in de diergeneeskundige praktijk in de Unie reeds ten minste 10 jaar worden gebruikt, dat hun werkzaamheid is gedocumenteerd en dat zij een aanvaardbaar veiligheidsniveau bieden.

2. De aanvraag voldoet aan de voorschriften van bijlage II.



Afdeling 6

Vergunningen voor het in de handel brengen voor beperkte markten en in uitzonderlijke omstandigheden

Artikel 23

Aanvragen voor beperkte markten

1. In afwijking van artikel 8, lid 1, onder b), is de aanvrager niet verplicht de volledige documentatie betreffende de veiligheid of de werkzaamheid te verstrekken die krachtens bijlage II is vereist, indien aan elk van de volgende voorwaarden is voldaan:

- a) het voordeel van de beschikbaarheid van het diergeneesmiddel voor het dier of de volksgezondheid is groter dan het risico verbonden aan het feit dat bepaalde documenten niet zijn verstrekt;
- b) de aanvrager levert het bewijs dat het diergeneesmiddel voor een beperkte markt is bestemd.

2. Wanneer voor een diergeneesmiddel een vergunning voor het in de handel brengen is verleend overeenkomstig dit artikel, wordt in de samenvatting van de productkenmerken duidelijk vermeld dat vanwege het ontbreken van volledige gegevens over de veiligheid of werkzaamheid slechts een beperkte beoordeling van de veiligheid of de werkzaamheid is uitgevoerd.

Artikel 24

Geldigheid van een vergunning voor het in de handel brengen voor een beperkte markt en procedure voor een nieuw onderzoek ervan

1. In afwijking van artikel 5, lid 2, is een vergunning voor het in de handel brengen voor een beperkte markt vijf jaar geldig.

2. Vóór het verstrijken van de in lid 1 van dit artikel bedoelde geldigheidstermijn van vijf jaar worden overeenkomstig artikel 23 verleende vergunningen voor het in de handel brengen voor een beperkte markt opnieuw onderzocht op basis van een aanvraag van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen. Die aanvraag bevat een geactualiseerde baten-risicobeoordeling.

3. Een houder van een vergunning voor het in de handel brengen voor een beperkte markt dient ten minste zes maanden vóór het verstrijken van de in lid 1 van dit artikel bedoelde geldigheidstermijn van vijf jaar een aanvraag voor een nieuw onderzoek in bij de bevoegde autoriteit die de vergunning heeft verleend of bij het Bureau, naargelang het geval. De aanvraag voor een nieuw onderzoek beperkt zich tot het aantonen dat de in artikel 23, lid 1, bedoelde voorwaarden nog steeds vervuld zijn.

4. Wanneer een aanvraag voor een nieuw onderzoek is ingediend, blijft de vergunning voor het in de handel brengen voor een beperkte markt geldig totdat de bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, over de aanvraag een besluit heeft vastgesteld.

5. De bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, beoordeelt aanvragen voor een nieuw onderzoek en voor de verlenging van de geldigheidsduur van de vergunning voor het in de handel brengen.

Op basis van die beoordeling, als de baten-risicobalans nog steeds positief is, verlengt de bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, de geldigheidsduur van de vergunning voor het in de handel brengen met aanvullende perioden van vijf jaar.

▼B

6. De bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, kan te allen tijde een vergunning voor het in de handel brengen van onbeperkte duur verlenen voor een diergeneesmiddel waarvoor een vergunning voor een beperkte markt is verleend, op voorwaarde dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voor een beperkte markt de ontbrekende gegevens inzake veiligheid of werkzaamheid als bedoeld in artikel 23, lid 1, verstrekt.

*Artikel 25***Aanvragen in uitzonderlijke omstandigheden**

In uitzonderlijke omstandigheden in verband met de gezondheid van mens of dier mag een aanvrager in afwijking van artikel 8, lid 1, onder b), een aanvraag indienen die niet aan alle voorschriften van die bepaling voldoet, wanneer het voordeel van de onmiddellijke beschikbaarheid op de markt van het desbetreffende diergeneesmiddel voor de gezondheid van het dier of de volksgezondheid opweegt tegen het risico dat verbonden is aan het feit dat bepaalde documenten inzake kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid niet zijn verstrekt. In dat geval is de aanvrager verplicht aan te tonen dat om objectieve en controleerbare redenen de overeenkomstig bijlage II vereiste gegevens betreffende de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid niet kunnen worden verstrekt.

*Artikel 26***Voorwaarden voor een vergunning voor het in de handel brengen in uitzonderlijke omstandigheden**

1. In de in artikel 25 bedoelde uitzonderlijke omstandigheden kan een vergunning voor het in de handel brengen worden verleend waarbij de houder van de vergunning voor het in de handel brengen aan een of meer van de volgende verplichtingen moet voldoen:

- a) een verplichting om voorwaarden of beperkingen te introduceren, met name wat betreft de veiligheid van het diergeneesmiddel;
- b) een verplichting om de bevoegde autoriteiten of het Bureau, naargelang het geval, van eventuele ongewenste effecten in verband met het gebruik van het diergeneesmiddel in kennis te stellen;
- c) een verplichting om na verlening van de vergunning studies uit te voeren.

2. Wanneer voor een diergeneesmiddel een vergunning voor het in de handel brengen is verleend overeenkomstig dit artikel, wordt in de samenvatting van de productkenmerken duidelijk vermeld dat vanwege het ontbreken van volledige gegevens over de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid slechts een beperkte beoordeling van de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid is uitgevoerd.

*Artikel 27***Geldigheid van een vergunning voor het in de handel brengen in uitzonderlijke omstandigheden en procedure voor een nieuw onderzoek ervan**

1. In afwijking van artikel 5, lid 2, is een vergunning voor het in de handel brengen in uitzonderlijke omstandigheden één jaar geldig.

2. Vóór het verstrijken van de in lid 1 van dit artikel bedoelde geldigheids termijn worden overeenkomstig de artikelen 25 en 26 verleende vergunningen voor het in de handel brengen opnieuw onderzocht op basis van een aanvraag van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen. Die aanvraag bevat een geactualiseerde baten-risico-beoordeling.

▼B

3. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen in uitzonderlijke omstandigheden dient ten minste drie maanden voor het verstrijken van de in lid 1 bedoelde geldigheidstermijn van één jaar een aanvraag voor een nieuw onderzoek in bij de bevoegde autoriteit die de vergunning heeft verleend of bij het Bureau, naargelang het geval. In die aanvraag voor een nieuw onderzoek wordt aangetoond dat de uitzonderlijke omstandigheden in verband met de gezondheid van mens of dier nog steeds bestaan.

4. Wanneer een aanvraag voor een nieuw onderzoek is ingediend, blijft de vergunning voor het in de handel brengen geldig totdat de bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, over de aanvraag een besluit heeft vastgesteld.

5. De bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, beoordeelt de aanvraag.

Op basis van die beoordeling, als de baten-risicobalans nog steeds positief is, verlengt de bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, de geldigheidsduur van de vergunning voor het in de handel brengen met één jaar.

6. De bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, kan te allen tijde een vergunning voor het in de handel brengen van onbepaalde duur verlenen voor een diergeneesmiddel waarvoor overeenkomstig de artikelen 25 en 26 een vergunning is verleend, op voorwaarde dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de ontbrekende gegevens inzake kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid als bedoeld in artikel 25 verstrekt.

Afdeling 7

Onderzoek van aanvragen en grondslag voor de verlening van vergunningen voor het in de handel brengen

Artikel 28

Onderzoek van aanvragen

1. De bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, waar de aanvraag overeenkomstig artikel 6 is ingediend:

- a) controleert of de ingediende gegevens voldoen aan de in artikel 8 vastgestelde voorschriften;
- b) beoordeelt het diergeneesmiddel aan de hand van de verstrekte documentatie betreffende de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid;
- c) stelt een conclusie op over de baten-risicobalans van het diergeneesmiddel.

2. Tijdens het onderzoeksproces van aanvragen van vergunningen voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen als bedoeld in artikel 8, lid 5, van deze verordening bestaan, pleegt het Bureau het nodige overleg met de overeenkomstig Richtlijn 2001/18/EG door de Unie of de lidstaten ingestelde autoriteiten.



Artikel 29

Verzoeken aan laboratoria tijdens het onderzoek van aanvragen

1. De bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, kan bij het onderzoek van de aanvraag eisen dat een aanvrager aan het referentielaboratorium van de Europese Unie, aan een officieel laboratorium voor geneesmiddelencontrole of aan een door een lidstaat voor dit doel aangewezen laboratorium monsters verstrekt die nodig zijn om:

- a) het diergeneesmiddel, de grondstoffen en, zo nodig, de tussenproducten of andere bestanddelen te testen om te waarborgen dat de door de fabrikant toegepaste en in de aanvraag beschreven controlemethoden bevredigend zijn;
- b) te controleren dat bij diergeneesmiddelen die bestemd zijn voor voedselproducerende dieren de door de aanvrager voorgestelde analytische detectiemethode voor onderzoek naar de depletie van residuen bevredigend is en geschikt is om de aanwezigheid vast te stellen van residuen, met name die welke de door de Commissie overeenkomstig Verordening (EG) nr. 470/2009 vastgestelde maximumwaarde voor residuen van een farmacologisch werkzame stof overschrijden en voor officiële controles van dieren en producten van dierlijke oorsprong overeenkomstig Verordening (EU) 2017/625.

2. De in de artikelen 44, 47, 49, 52 en 53 vastgelegde termijnen worden geschorst tot de overeenkomstig lid 1 van dit artikel gevraagde monsters zijn verstrekt.

Artikel 30

Informatie over fabrikanten in derde landen

De bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, waar de aanvraag overeenkomstig artikel 6 is ingediend, vergewist zich er door middel van de in de artikelen 88, 89 en 90 vastgelegde procedure van dat de fabrikanten van diergeneesmiddelen uit derde landen in staat zijn het betrokken diergeneesmiddel te vervaardigen of controletests uit te voeren volgens de methoden als omschreven in de ter ondersteuning van de aanvraag overeenkomstig artikel 8, lid 1, ingediende documentatie. Een bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, kan de autoriteit in kwestie verzoeken gegevens over te leggen ter staving van het feit dat de fabrikanten van diergeneesmiddelen in staat zijn de in dit artikel bedoelde activiteiten uit te voeren.

Artikel 31

Aanvullende gegevens van de aanvrager

De bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, waar de aanvraag overeenkomstig artikel 6 is ingediend, stelt de aanvrager ervan in kennis indien de ingediende documentatie ter staving van de aanvraag ontoereikend is. De bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, verzoekt de aanvrager de aanvullende gegevens binnen een bepaalde termijn te verstrekken. In dat geval worden de in de artikelen 44, 47, 49, 52 en 53 vastgestelde termijnen geschorst totdat de aanvullende gegevens zijn verstrekt.



Artikel 32

Intrekking van aanvragen

1. Een aanvrager kan een bij een bevoegde autoriteit of bij het Bureau, naargelang het geval, ingediende aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen te allen tijde intrekken voordat een besluit als bedoeld in artikel 44, 47, 49, 52 of 53 is genomen.
2. Indien een aanvrager zijn bij de bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, ingediende aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen intrekt voordat het onderzoek ervan als bedoeld in artikel 28 is afgerond, deelt de aanvrager de redenen hiervoor mee aan de bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, waar de aanvraag overeenkomstig artikel 6 is ingediend.
3. De bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, maakt de informatie dat de aanvraag is ingetrokken openbaar, samen met, in voorkomend geval, het reeds opgestelde rapport of advies, waaruit alle vertrouwelijke commerciële informatie wordt weggelaten.

Artikel 33

Uitkomst van de beoordeling

1. De bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, waardoor de aanvraag overeenkomstig artikel 28 wordt onderzocht, stelt een beoordelingsrapport of een advies op. In geval van een gunstige beoordeling omvat dat beoordelingsrapport of advies:
 - a) een samenvatting van de productkenmerken die de in artikel 35 vastgelegde informatie bevat;
 - b) bijzonderheden omtrent voorwaarden of beperkingen die worden opgelegd met betrekking tot de levering of het veilige en doeltreffende gebruik van het betrokken diergeneesmiddel, met inbegrip van de indeling van het diergeneesmiddel overeenkomstig artikel 34;
 - c) de tekst van de etikettering en de bijsluiter als bedoeld in de artikelen 10 tot en met 14.
2. In geval van een ongunstige beoordeling omvat het in lid 1 bedoelde beoordelingsrapport of advies de motivering van de daarin geformuleerde conclusie.

Artikel 34

Classificatie van diergeneesmiddelen

1. De bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, die een in artikel 5, lid 1, bedoelde vergunning voor het in de handel brengen verleent, classificeert de volgende diergeneesmiddelen als „uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift”:
 - a) diergeneesmiddelen die verdovende middelen, psychotrope stoffen of stoffen die vaak worden gebruikt bij de illegale vervaardiging van die middelen of stoffen bevatten, inclusief die welke vallen onder het Enkelvoudig Verdrag van de Verenigde Naties inzake verdovende middelen van 1961, zoals gewijzigd bij het Protocol van 1972, het Verdrag van de Verenigde Naties inzake psychotrope stoffen van 1971, het Verdrag van de Verenigde Naties tegen de sluikhandel in verdovende middelen en psychotrope stoffen van 1988 of wetgeving van de Unie betreffende drugsprecursoren;

▼B

- b) diergeneesmiddelen voor voedselproducerende dieren;
- c) antimicrobiële diergeneesmiddelen;
- d) diergeneesmiddelen die bestemd zijn voor behandelingen van pathologische processen waarvoor een nauwkeurige voorafgaande diagnose is vereist, of waarvan het gebruik de diagnose of de therapie nadien kan bemoeilijken of beïnvloeden;
- e) diergeneesmiddelen die worden gebruikt voor euthanasie bij dieren;
- f) diergeneesmiddelen die een werkzame stof bevatten waarvoor in de Unie een vergunning voor een periode van minder dan vijf jaar is verleend;
- g) immunologische diergeneesmiddelen;
- h) onverminderd Richtlijn 96/22/EG van de Raad ⁽⁵⁾, diergeneesmiddelen die werkzame stoffen bevatten met hormonale of thyreostatische werking, of beta-agonisten.

2. De bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, kan, niettegenstaande lid 1 van dit artikel, een diergeneesmiddel classificeren als diergeneesmiddel waarvoor een diergeneeskundig voorschrift vereist is indien het overeenkomstig nationale wetgeving als verdovend middel is geclassificeerd of indien in de samenvatting van de productkenmerken als bedoeld in artikel 35 bijzondere voorzorgsmaatregelen zijn opgenomen.

3. In afwijking van lid 1 kan de bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, en behalve bij de in lid 1, onder a), c), e) en h), bedoelde diergeneesmiddelen, een diergeneesmiddel classificeren als diergeneesmiddel waarvoor geen diergeneeskundig voorschrift vereist is indien aan alle onderstaande voorwaarden is voldaan:

- a) de toediening van het diergeneesmiddel beperkt zich tot farmaceutische vormen waarvoor bij het gebruik van het geneesmiddel geen specifieke kennis of vaardigheid is vereist;
- b) het diergeneesmiddel vormt, ook bij onjuiste toediening, geen direct of indirect risico voor het behandelde dier of de behandelde dieren, noch voor andere dieren, voor degene die het toedient of voor het milieu;
- c) de samenvatting van de productkenmerken van het diergeneesmiddel bevat geen waarschuwingen over mogelijke ernstige ongewenste effecten bij juist gebruik;
- d) over het diergeneesmiddel, noch over een ander diergeneesmiddel dat dezelfde werkzame stof bevat, zijn in het verleden veelvuldig ongewenste effecten gemeld;
- e) de samenvatting van de productkenmerken vermeldt geen contra-indicaties voor het gebruik van het betrokken diergeneesmiddel in combinatie met andere diergeneesmiddelen die gewoonlijk zonder voorschrift worden gebruikt;

⁽⁵⁾ Richtlijn 96/22/EG van de Raad van 29 april 1996 betreffende het verbod op het gebruik, in de veehouderij, van bepaalde stoffen met hormonale werking en van bepaalde stoffen met thyreostatische werking, alsmede van β -agonisten en tot intrekking van de Richtlijnen 81/602/EEG, 88/146/EEG en 88/299/EEG (PB L 125 van 23.5.1996, blz. 3).

▼B

- f) de eventuele residuen in levensmiddelen die afkomstig zijn van behandelde dieren, vormen geen risico voor de volksgezondheid, ook niet bij verkeerd gebruik van het diergeneesmiddel;
- g) het diergeneesmiddel vormt geen risico voor de volksgezondheid of diergezondheid wat de ontwikkeling van resistentie tegen stoffen in het diergeneesmiddel betreft, zelfs niet bij verkeerd gebruik van dit diergeneesmiddel.

*Artikel 35***Samenvatting van de productkenmerken**

1. De samenvatting van de productkenmerken als bedoeld in artikel 33, lid 1, onder a), bevat in onderstaande volgorde de volgende gegevens:

- a) de benaming van het diergeneesmiddel, gevolgd door de sterkte en de farmaceutische vorm en, in voorkomend geval, een lijst van de benamingen van het diergeneesmiddel waaronder in verschillende lidstaten een vergunning is verleend;
- b) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de werkzame stof of stoffen en de kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen waarbij hun algemene benaming wordt gegeven dan wel hun chemische beschrijving en hun kwantitatieve samenstelling, als die informatie onmisbaar is voor een juiste toediening van het diergeneesmiddel;
- c) klinische gegevens:
 - i) de diersoort(en) waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is;
 - ii) indicaties voor gebruik voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is;
 - iii) contra-indicaties;
 - iv) speciale waarschuwingen;
 - v) speciale voorzorgsmaatregelen voor het gebruik, waaronder met name speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de diersoort(en) waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is, speciale voorzorgsmaatregelen die in acht moeten worden genomen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient en speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu;
 - vi) de frequentie en ernst van ongewenste effecten;
 - vii) gebruik tijdens de dracht, lactatie of leg;
 - viii) interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie;
 - ix) toedieningsweg en dosering;
 - x) symptomen van overdosering en, in voorkomend geval, spoedbehandeling en tegengiffen bij overdosering;
 - xi) speciale beperkingen voor gebruik;

▼B

- xii) speciale voorwaarden voor het gebruik, met inbegrip van beperkingen op het gebruik van antimicrobiële en antiparasitaire diergeneesmiddelen om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken;
- xiii) indien van toepassing, de wachttijden, zelfs als die nul zijn;
- d) farmacologische eigenschappen:
 - i) Anatomisch Therapeutisch Chemisch Classificatie voor diergeneesmiddelen („ATCvet-code”);
 - ii) farmacodynamische eigenschappen;
 - iii) farmacokinetische eigenschappen.

In het geval van een immunologisch diergeneesmiddel, immunologische eigenschappen in plaats van het onder i), ii) en iii) genoemde;
- e) farmaceutische gegevens:
 - i) belangrijkste onverenigbaarheden;
 - ii) houdbaarheidstermijn, indien van toepassing na reconstitutie van het diergeneesmiddel of na de eerste opening van de primaire verpakking;
 - iii) bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren;
 - iv) aard en samenstelling van de primaire verpakking;
 - v) een verplichting tot het gebruik van terugnameregelingen voor diergeneesmiddelen, voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal, alsook, indien nodig, aanvullende voorzorgsmaatregelen met betrekking tot het verwijderen van gevaarlijk afval afkomstig van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijk middelen voortkomend afvalmateriaal;
- f) naam van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen;
- g) nummer of nummers van de vergunning voor het in de handel brengen;
- h) datum van de eerste vergunning voor het in de handel brengen;
- i) datum van de laatste herziening van de samenvatting van de productkenmerken;
- j) indien van toepassing, voor de in artikel 23 of 25 genoemde diergeneesmiddelen de vermelding:
 - i) „vergunning voor het in de handel brengen verleend voor een beperkte markt, waardoor de beoordeling heeft plaatsgevonden op basis van aangepaste voorschriften betreffende de documentatie”; of
 - ii) „vergunning voor het in de handel brengen in uitzonderlijke omstandigheden, waardoor de beoordeling heeft plaatsgevonden op basis van aangepaste voorschriften betreffende de documentatie”;
- k) gegevens over de in artikel 117 bedoelde inzamelingssystemen die van toepassing zijn op het betrokken diergeneesmiddel;
- l) indeling van het diergeneesmiddel als bedoeld in artikel 34 voor elke lidstaat waar voor dat geneesmiddel een vergunning is verleend.

▼B

2. Bij generieke diergeneesmiddelen mogen de delen van de samenvatting van de productkenmerken van het referentiediergeneesmiddel die verwijzen naar indicaties of farmaceutische vormen die in een lidstaat onder het octrooirecht vallen op het tijdstip waarop het generiek diergeneesmiddel in de handel wordt gebracht, worden weggelaten.

*Artikel 36***Besluiten over de verlening van vergunningen voor het in de handel brengen**

1. De in artikel 5, lid 1, bedoelde besluiten tot verlening van vergunningen voor het in de handel brengen worden genomen op basis van de documenten die zijn opgesteld overeenkomstig artikel 33, lid 1, en vermelden alle eventuele voorwaarden voor het in de handel brengen van het diergeneesmiddel en de samenvatting van de productkenmerken („de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen”).

2. Indien de aanvraag betrekking heeft op een antimicrobieel diergeneesmiddel, kan de bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verlangen dat hij na de verlening van de vergunning studies uitvoert om ervoor te zorgen dat de baten-risicobalans positief blijft, gezien de mogelijke ontwikkeling van antimicrobiële resistentie.

*Artikel 37***Besluiten tot weigering van een vergunning voor het in de handel brengen**

1. Besluiten tot weigering van een vergunning voor het in de handel brengen als bedoeld in artikel 5, lid 1, worden genomen op basis van de documenten die zijn opgesteld overeenkomstig artikel 33, lid 1, worden terdege gemotiveerd en vermelden de redenen voor weigering.

2. Een vergunning voor het in de handel brengen wordt geweigerd indien sprake is van een of meer van de volgende omstandigheden:

- a) de aanvraag voldoet niet aan dit hoofdstuk;
- b) de baten-risicobalans van het diergeneesmiddel is negatief;
- c) de aanvrager heeft niet voldoende informatie verstrekt over de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van het diergeneesmiddel;
- d) het diergeneesmiddel is een antimicrobieel diergeneesmiddel, dat aangeboden wordt voor gebruik als rendementsverhogend middel om de groei van de daarmee behandelde dieren te stimuleren of de opbrengst van deze dieren te verhogen;
- e) de voorgestelde wachttijd is niet lang genoeg om de voedselveiligheid te garanderen of is onvoldoende onderbouwd;
- f) het risico voor de volksgezondheid in het geval van ontwikkeling van antimicrobiële of antiparasitaire resistentie is groter dan de voordelen van het diergeneesmiddel voor de diergezondheid;

▼B

- g) de aanvrager heeft de werkzaamheid voor de diersoort(en) waarvoor het geneesmiddel bestemd is, onvoldoende aangetoond;
 - h) de kwalitatieve of kwantitatieve samenstelling van het diergeneesmiddel is niet zoals in de aanvraag is vermeld;
 - i) er is onvoldoende aandacht besteed aan risico's voor de volksgezondheid, de diergezondheid of het milieu; of
 - j) de werkzame stof in het diergeneesmiddel voldoet aan de criteria om als persistent, bioaccumulerend en toxisch of zeer persistent en zeer bioaccumulerend te worden aangemerkt en het diergeneesmiddel is bestemd voor gebruik bij voedselproducerende dieren, tenzij aangetoond is dat de werkzame stof essentieel is om een ernstige bedreiging voor de diergezondheid te voorkomen of te beheersen.
3. Een vergunning voor het in de handel brengen van een antimicrobieel diergeneesmiddel wordt geweigerd als de antimicrobiële stof overeenkomstig lid 5 is voorbehouden voor de behandeling van bepaalde infecties bij de mens.
4. Om de werking van antimicrobiële stoffen in de mens te behouden, stelt de Commissie overeenkomstig artikel 147 gedelegeerde handelingen vast om de voorschriften van deze verordening aan te vullen door de criteria vast te stellen voor het aanwijzen van de antimicrobiële stoffen die voorbehouden moeten worden voor de behandeling van bepaalde infecties bij de mens.
5. De Commissie wijst door middel van uitvoeringshandelingen antimicrobiële stoffen of groepen van antimicrobiële stoffen aan die worden voorbehouden voor de behandeling van bepaalde infecties bij de mens. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.
6. Bij het vaststellen van de in de leden 4 en 5 bedoelde handelingen houdt de Commissie rekening met het wetenschappelijk advies van het Bureau, de EFSA en andere relevante agentschappen van de Unie.

Afdeling 8**Bescherming van technische documentatie***Artikel 38***Bescherming van technische documentatie**

1. Onverminderd de voorschriften en verplichtingen die zijn vastgesteld in Richtlijn 2010/63/EU, mag naar technische documentatie betreffende de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid die oorspronkelijk werd ingediend voor het verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen of een wijziging daarvan, niet worden verwezen door andere aanvragers van een vergunning voor het in de handel brengen of van een wijziging van de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel, tenzij:
- a) de beschermingstermijn voor technische documentatie zoals beschreven in de artikelen 39 en 40 van deze verordening is verstreken of binnen minder dan twee jaar zal verstrijken;
 - b) de aanvragers met betrekking tot die documenten schriftelijke toestemming in de vorm van een verklaring van toegang hebben verkregen.
2. De bescherming van de technische documentatie als beschreven in lid 1 („bescherming van technische documentatie”) is ook van toepassing in lidstaten waar geen vergunning voor het diergeneesmiddel is verleend of waar die vergunning niet meer geldig is.

▼B

3. Een vergunning voor het in de handel brengen of een wijziging in de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen die enkel verschilt van de eerder aan dezelfde houder van de vergunning verleende vergunning voor het in de handel brengen ten aanzien van de diersoort(en) waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is, de sterkte, farmaceutische vormen, toedieningswegen of presentaties, wordt voor de toepassing van de regels betreffende de bescherming van technische documentatie beschouwd als dezelfde, eerder aan dezelfde houder van de vergunning voor het in de handel brengen verleende, vergunning voor het in de handel brengen.

*Artikel 39***Beschermingstermijn voor technische documentatie**

1. De beschermingstermijn voor technische documentatie bedraagt:
 - a) 10 jaar voor diergeneesmiddelen voor runderen, schapen voor vleesproductie, varkens, kippen, honden en katten;
 - b) 14 jaar voor antimicrobiële diergeneesmiddelen voor runderen, schapen voor vleesproductie, varkens, kippen, honden en katten die een antimicrobieel werkzame stof bevatten die op de datum van indiening van de aanvraag geen werkzame stof was in een diergeneesmiddel waarvoor binnen de Unie een vergunning was verleend;
 - c) 18 jaar voor diergeneesmiddelen voor bijen;
 - d) 14 jaar voor diergeneesmiddelen voor andere dan de onder a) en c) vermelde diersoorten.
2. De bescherming van technische documentatie geldt vanaf de dag waarop de vergunning voor het in de handel brengen van het diergeneesmiddel overeenkomstig artikel 5, lid 1, is verleend.

*Artikel 40***Verlenging van de beschermingstermijnen en aanvullende beschermingstermijnen voor technische documentatie**

1. Wanneer de eerste vergunning voor het in de handel brengen is verleend voor meer dan één in artikel 39, lid 1, onder a) of b), bedoelde diersoort, of overeenkomstig artikel 67 een wijziging wordt goedgekeurd waardoor de vergunning voor het in de handel brengen wordt uitgebreid tot een andere in artikel 39, lid 1, onder a) of b), vermelde diersoort, wordt de in artikel 39 bedoelde beschermingstermijn voor elke aanvullende doeldiersoort met één jaar verlengd, op voorwaarde dat in het geval van een wijziging de aanvraag ten minste drie jaar vóór het verstrijken van de beschermingstermijn als bedoeld in artikel 39, lid 1, onder a) of b), is ingediend.
2. Wanneer de eerste vergunning voor het in de handel brengen is verleend voor meer dan één in artikel 39, lid 1, onder d), bedoelde diersoort, of overeenkomstig artikel 67 een wijziging wordt goedgekeurd waardoor de vergunning voor het in de handel brengen wordt uitgebreid tot een andere, niet in artikel 39, lid 1, onder a), vermelde diersoort, wordt de in artikel 39 bedoelde beschermingstermijn met vier jaar verlengd, op voorwaarde dat in het geval van een wijziging de aanvraag ten minste drie jaar vóór het verstrijken van de beschermingstermijn als bedoeld in artikel 39, lid 1, onder d), is ingediend.
3. De in artikel 39 bedoelde beschermingstermijn voor technische documentatie inzake de eerste vergunning voor het in de handel brengen, eventueel verlengd met aanvullende beschermingstermijnen als gevolg van wijzigingen of nieuwe vergunningen die toebehoren aan dezelfde vergunning voor het in de handel brengen, duurt maximaal 18 jaar.

▼B

4. Wanneer een aanvrager van een vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel of van een wijziging in de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen een aanvraag voor de vaststelling van een maximumwaarde voor residuen overeenkomstig Verordening (EG) nr. 470/2009 indient en tijdens de aanvraagprocedure veiligheids- en residuonderzoeken en preklinische studies en klinische proeven indient, mogen andere aanvragers gedurende een periode van vijf jaar na het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen waarvoor zij zijn uitgevoerd, niet verwijzen naar de resultaten van die onderzoeken, studies en proeven. Het verbod op het gebruik van die resultaten is niet van toepassing indien de andere aanvragers een verklaring van toegang met betrekking tot die onderzoeken, studies en proeven hebben verkregen.

5. Indien een overeenkomstig artikel 67 goedgekeurde wijziging in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen een verandering in de farmaceutische vorm, toedieningsweg of dosering behelst, die volgens het Bureau of de in artikel 66 genoemde bevoegde autoriteiten aantoonbaar leidt tot:

- a) een vermindering van de antimicrobiële of antiparasitaire resistentie, of
- b) een verbetering van de baten-risicobalans van het diergeneesmiddel,

genieten de resultaten van de preklinische studies of klinische proeven in kwestie vier jaar bescherming.

Het verbod op het gebruik van die resultaten is niet van toepassing indien de andere aanvragers een verklaring van toegang met betrekking tot die studies en proeven hebben verkregen.

*Artikel 41***Rechten in verband met octrooien**

Het uitvoeren van de noodzakelijke onderzoeken, studies en proeven met het oog op het aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig artikel 18 wordt niet beschouwd als een inbreuk op rechten in verband met octrooien of aanvullende beschermingscertificaten voor diergeneesmiddelen en geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

*HOOFDSTUK III***PROCEDURES VOOR VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN***Afdeling 1*

Vergunningen voor het in de handel brengen die in de gehele Unie geldig zijn („gecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen”)

*Artikel 42***Toepassingsgebied van de procedure voor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen**

1. Gecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen zijn in de gehele Unie geldig.

▼B

2. De procedure voor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen is van toepassing op de volgende diergeneesmiddelen:

- a) diergeneesmiddelen die zijn ontwikkeld met behulp van één van de volgende biotechnologische procedés:
 - i) recombinant-DNA-technologie;
 - ii) gecontroleerde expressie van genen die coderen voor biologisch actieve eiwitten in prokaryoten en eukaryoten, met inbegrip van getransformeerde cellen van zoogdieren;
 - iii) op hybridomen en monoklonale antilichamen gebaseerde methoden;
- b) diergeneesmiddelen die in de eerste plaats bedoeld zijn voor gebruik als rendementsverhogende middelen om de groei van de daarmee behandelde dieren te stimuleren of de opbrengst van deze dieren te verhogen;
- c) diergeneesmiddelen die een werkzame stof bevatten waarvoor in de Unie op de datum van indiening van de aanvraag geen vergunning is verleend als diergeneesmiddel;
- d) biologische diergeneesmiddelen die gemanipuleerde allogene weefsels of cellen bevatten of daaruit zijn opgebouwd;
- e) voor nieuwe therapieën bestemde diergeneesmiddelen.

3. De punten d) en e) van lid 2 zijn niet van toepassing op diergeneesmiddelen die uitsluitend bestaan uit bloedbestanddelen.

4. Voor andere diergeneesmiddelen dan de in lid 2 genoemde, kan een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen worden verleend indien voor het diergeneesmiddel in de Unie geen andere vergunning voor het in de handel brengen is verleend.

Artikel 43

Aanvraag voor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen

1. Een aanvraag voor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend bij het Bureau. De aanvraag gaat vergezeld van de aan het Bureau verschuldigde vergoeding voor het onderzoek van de aanvraag.

2. De aanvraag voor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel vermeldt slechts één benaming voor het diergeneesmiddel die in de gehele Unie moet worden gebruikt.

Artikel 44

Procedure voor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen

1. Het Bureau beoordeelt de in artikel 43 bedoelde aanvraag. Het stelt, als uitkomst van de beoordeling, een advies op dat de in artikel 33 bedoelde gegevens bevat.

2. Het Bureau verstrekt het in lid 1 bedoelde advies binnen 210 dagen na ontvangst van een geldige aanvraag. In uitzonderlijke gevallen waarbij bijzondere deskundigheid is vereist, kan de termijn met maximaal 90 dagen worden verlengd.

▼B

3. Bij het indienen van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen die van groot belang zijn uit het oogpunt van de diergezondheid en therapeutische innovatie, kan de aanvrager verzoeken om een versnelde beoordelingsprocedure. Het verzoek wordt naar behoren gemotiveerd. Indien het Bureau het verzoek inwilligt, wordt de termijn van 210 dagen ingekort tot 150 dagen.
4. Het Bureau zendt het advies aan de aanvrager. Binnen 15 dagen na ontvangst van het advies kan de aanvrager het Bureau schriftelijk in kennis stellen van zijn voornemen om een heroverweging van het advies te vragen. In dat geval is artikel 45 van toepassing.
5. Indien de aanvrager het Bureau niet schriftelijk in kennis heeft gesteld overeenkomstig lid 4, zendt het Bureau zijn advies onverwijld aan de Commissie toe.
6. De Commissie kan het Bureau om verduidelijking verzoeken met betrekking tot de inhoud van het advies; in dat geval geeft het Bureau binnen 90 dagen antwoord op het verzoek.
7. Binnen de door het Bureau gestelde termijn, maar uiterlijk op de dag waarop het ontwerpbesluit wordt toegezonden aan de bevoegde autoriteiten overeenkomstig lid 8 van dit artikel, dient de aanvrager bij het Bureau overeenkomstig artikel 7 de noodzakelijke vertalingen in van de samenvatting van de productkenmerken, de bijsluiter en de etikettering.
8. Binnen 15 dagen na ontvangst van het advies van het Bureau stelt de Commissie met betrekking tot de aanvraag een ontwerpbesluit op. Indien het ontwerpbesluit inhoudt dat een vergunning voor het in de handel brengen wordt verleend, wordt het overeenkomstig lid 1 opgestelde advies van het Bureau bij het ontwerp gevoegd. Indien het ontwerpbesluit afwijkt van het advies van het Bureau, voegt de Commissie een gedetailleerde uiteenzetting van de redenen voor de afwijkingen bij. De Commissie zendt het ontwerpbesluit aan de bevoegde autoriteiten van de lidstaten en aan de aanvrager.
9. Op basis van het ontwerpbesluit stelt de Commissie door middel van uitvoeringshandelingen een besluit vast over het verlenen of weigeren van een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen in overeenstemming met deze afdeling en op basis van het advies van het Bureau. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.
10. Het Bureau maakt zijn advies openbaar, met weglating van eventuele commercieel vertrouwelijke informatie.

*Artikel 45***Heroverweging van het advies van het Bureau**

1. Wanneer de aanvrager overeenkomstig artikel 44, lid 4, om heroverweging van het advies van het Bureau verzoekt, zendt hij binnen 60 dagen na ontvangst van het advies de gedetailleerde motivering van dat verzoek toe aan het Bureau.
2. Binnen 90 dagen na ontvangst van de gedetailleerde motivering heroverweegt het Bureau zijn advies. De conclusies en de redenen voor die conclusies worden bij zijn advies gevoegd en maken daar een integralerend deel van uit.
3. Binnen 15 dagen na de heroverweging van het advies zendt het Bureau zijn advies toe aan de Commissie en de aanvrager.

▼B

4. Na de in lid 3 van dit artikel beschreven procedure, zijn de leden 6 tot en met 10 van artikel 44 van toepassing.

Afdeling 2**Vergunningen voor het in de handel brengen die slechts in één lidstaat geldig zijn („nationale vergunningen voor het in de handel brengen”)***Artikel 46***Toepassingsgebied van de nationale vergunning voor het in de handel brengen**

1. Een aanvraag voor een nationale vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend bij de bevoegde autoriteit in de lidstaat waar om de vergunning wordt verzocht. De bevoegde autoriteit verleent een nationale vergunning voor het in de handel brengen in overeenstemming met deze afdeling en met de toepasselijke nationale wetgeving. Een nationale vergunning voor het in de handel brengen is alleen geldig in de lidstaat van de bevoegde autoriteit die ze verleend heeft.

2. Nationale vergunningen voor het in de handel brengen worden niet verleend voor diergeneesmiddelen die vallen onder het toepassingsgebied van artikel 42, lid 2, of waarvoor een nationale vergunning voor het in de handel brengen is verleend, of waarvoor in een andere lidstaat een aanvraag voor een nationale vergunning voor het in de handel brengen loopt op het tijdstip van de aanvraag.

*Artikel 47***Procedure voor een nationale vergunning voor het in de handel brengen**

1. De procedure voor het verlenen of weigeren van een nationale vergunning voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen wordt uiterlijk binnen 210 dagen na het indienen van de geldige aanvraag voltooid.

2. De bevoegde autoriteit stelt een beoordelingsrapport op dat de in artikel 33 bedoelde gegevens bevat.

3. De bevoegde autoriteit maakt het beoordelingsrapport openbaar, met weglating van eventuele commercieel vertrouwelijke informatie.

Afdeling 3**Vergunningen voor het in de handel brengen die in verschillende lidstaten geldig zijn („gedecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen”)***Artikel 48***Toepassingsgebied van gedecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen**

1. Gedecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen worden door de bevoegde autoriteiten in de lidstaten waar de aanvrager een vergunning voor het in de handel brengen tracht te verkrijgen („de betrokken lidstaten”) verleend in overeenstemming met deze afdeling. Dergelijke gedecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen zijn geldig in die lidstaten.

▼B

2. Gedecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen worden niet verleend voor diergeneesmiddelen waarvoor een nationale vergunning voor het in de handel brengen is verleend of waarvoor een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen loopt, of die vallen onder het toepassingsgebied van artikel 42, lid 2.

*Artikel 49***Procedure voor een gedecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen**

1. Een aanvraag voor een gedecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend bij de bevoegde autoriteit in de lidstaat die de aanvrager heeft gekozen om een beoordelingsrapport op te stellen en om te handelen in overeenstemming met deze afdeling („de referentielidstaat”), en bij de bevoegde autoriteiten in de andere betrokken lidstaten.

2. In de aanvraag worden de betrokken lidstaten vermeld.

3. Indien de aanvrager aangeeft dat een of meer van de betrokken lidstaten niet langer als zodanig worden beschouwd, verstrekken de bevoegde autoriteiten in die lidstaten aan de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat en de bevoegde autoriteiten in de andere betrokken lidstaten alle gegevens die zij van belang achten in verband met de intrekking van de aanvraag.

4. De bevoegde autoriteit in de referentielidstaat stelt binnen 120 dagen na ontvangst van een geldige aanvraag een beoordelingsrapport op met de in artikel 33 bedoelde gegevens en zendt dit toe aan de bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten en aan de aanvrager.

5. Binnen 90 dagen na ontvangst van het in lid 4 bedoelde beoordelingsrapport onderzoeken de bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten dat rapport en delen zij de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat mee of zij hiertegen bezwaren hebben op grond van het feit dat het diergeneesmiddel een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu zou kunnen vormen. Het beoordelingsrapport dat het resultaat is van dat onderzoek wordt door de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat toegezonden aan de bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten en aan de aanvrager.

6. Op verzoek van de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat of van de bevoegde autoriteit in een betrokken lidstaat wordt de coördinatiegroep bijeengeroepen om het beoordelingsrapport te onderzoeken binnen de in lid 5 genoemde termijn.

7. Indien het beoordelingsrapport gunstig is en geen van de bevoegde autoriteiten de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat in kennis heeft gesteld van een bezwaar daartegen als bedoeld in lid 5, legt de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat vast dat er overeenstemming is bereikt, sluit zij de procedure af en stelt zij de aanvrager en de bevoegde autoriteiten in alle lidstaten daarvan onverwijld in kennis. Zodra de bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten de informatie over de overeenstemming hebben ontvangen van de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat en de volledige vertalingen van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter hebben ontvangen van de aanvrager, verlenen zij binnen 30 dagen een vergunning voor het in de handel brengen in overeenstemming met het beoordelingsrapport.

▼B

8. Indien het beoordelingsrapport ongunstig is en geen van de bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat in kennis heeft gesteld van een bezwaar daartegen als uiteengezet in lid 5, legt de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat vast dat er is geweigerd een vergunning voor het in de handel brengen te verlenen, sluit zij de procedure af en stelt zij de aanvrager en de bevoegde autoriteiten in alle lidstaten daarvan onverwijld in kennis.

9. Indien een bevoegde autoriteit in een betrokken lidstaat de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat in kennis stelt van een bezwaar tegen het beoordelingsrapport overeenkomstig lid 5 van dit artikel, is de procedure van artikel 54 van toepassing.

10. Indien de bevoegde autoriteit in een betrokken lidstaat op enig moment in de procedure voor een gedecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen de in artikel 110, lid 1, genoemde redenen aanvoert om het diergeneesmiddel te verbieden, wordt die lidstaat niet langer beschouwd als een betrokken lidstaat.

11. De bevoegde autoriteit in de referentielidstaat maakt het beoordelingsrapport openbaar, met weglating van eventuele commercieel vertrouwelijke informatie.

*Artikel 50***Verzoek van de aanvrager om heroverweging van het beoordelingsrapport**

1. Binnen 15 dagen na ontvangst van het in artikel 49, lid 5, bedoelde beoordelingsrapport kan de aanvrager bij de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat schriftelijk verzoeken om heroverweging van het beoordelingsrapport. In dat geval zendt de aanvrager binnen 60 dagen na ontvangst van dat beoordelingsrapport een gedetailleerde motivering van een dergelijk verzoek toe aan de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat. De bevoegde autoriteit in de referentielidstaat zendt dat verzoek en de gedetailleerde motivering onverwijld toe aan de coördinatiegroep.

2. Binnen 60 dagen na ontvangst van de gedetailleerde motivering van het verzoek om heroverweging van het beoordelingsrapport heroverweegt de coördinatiegroep het beoordelingsrapport. De conclusies van de coördinatiegroep en de redenen voor die conclusies worden bij het beoordelingsrapport gevoegd en maken daar integraal deel van uit.

3. Binnen 15 dagen na de heroverweging van het beoordelingsrapport zendt de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat het beoordelingsrapport aan de aanvrager toe.

4. Na de procedure van lid 3 van dit artikel, zijn de leden 7, 8, 10 en 11 van artikel 49 van toepassing.

*Afdeling 4***Wederzijdse erkenning van nationale vergunningen voor het in de handel brengen***Artikel 51***Toepassingsgebied van de wederzijdse erkenning van nationale vergunningen voor het in de handel brengen**

Overeenkomstig artikel 47 verleende nationale vergunningen voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen worden in andere lidstaten erkend overeenkomstig de procedure van artikel 52.



Artikel 52

Procedure voor de wederzijdse erkenning van nationale vergunningen voor het in de handel brengen

1. Een aanvraag voor de wederzijdse erkenning van een nationale vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend bij de bevoegde autoriteit in de lidstaat die overeenkomstig artikel 47 de nationale vergunning voor het in de handel brengen heeft verleend („de referentielidstaat”) en bij de bevoegde autoriteiten in de lidstaten waar de aanvrager een vergunning voor het in de handel brengen tracht te verkrijgen („de betrokken lidstaten”).

2. In de aanvraag voor wederzijdse erkenning worden de betrokken lidstaten vermeld.

3. De periode tussen het besluit tot verlening van de nationale vergunning voor het in de handel brengen en de indiening van de aanvraag tot wederzijdse erkenning van die nationale vergunning voor het in de handel brengen, bedraagt ten minste zes maanden.

4. Indien de aanvrager aangeeft dat een of meer van de betrokken lidstaten niet langer als zodanig worden beschouwd, verstrekken de bevoegde autoriteiten in die lidstaten de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat en de bevoegde autoriteiten in de andere betrokken lidstaten alle gegevens die zij van belang achten in verband met de intrekking van de aanvraag.

5. De bevoegde autoriteit in de referentielidstaat stelt binnen 90 dagen na ontvangst van een geldige aanvraag voor wederzijdse erkenning een bijgewerkt beoordelingsrapport op met daarin de in artikel 33 bedoelde gegevens voor het diergeneesmiddel en zendt dit toe aan de bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten en aan de aanvrager.

6. Binnen 90 dagen na ontvangst van het in lid 5 bedoelde bijgewerkte beoordelingsrapport onderzoeken de bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten dat rapport en delen zij de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat mee of zij hiertegen bezwaren hebben op grond van het feit dat het diergeneesmiddel een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu zou kunnen vormen. De bevoegde autoriteit in de referentielidstaat zendt het beoordelingsrapport dat het resultaat is van dat onderzoek toe aan de bevoegde autoriteiten in de andere betrokken lidstaten en aan de aanvrager.

7. Op verzoek van de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat of de bevoegde autoriteit in een betrokken lidstaat wordt de coördinatiegroep bijeengeroepen om het bijgewerkte beoordelingsrapport te onderzoeken binnen de in lid 6 genoemde termijn.

8. Indien geen van de bevoegde autoriteiten van een betrokken lidstaat de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat in kennis heeft gesteld van een bezwaar tegen het bijgewerkte beoordelingsrapport, als beschreven in lid 6, legt de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat vast dat er overeenstemming is bereikt, sluit zij de procedure af en stelt zij de aanvrager en de bevoegde autoriteiten in alle lidstaten daarvan onverwijld in kennis. Zodra de bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten de informatie over de overeenstemming hebben ontvangen van de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat en de volledige vertalingen van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter hebben ontvangen van de aanvrager, verlenen zij binnen 30 dagen een vergunning voor het in de handel brengen in overeenstemming met het bijgewerkte beoordelingsrapport.

▼B

9. Indien een bevoegde autoriteit in een betrokken lidstaat de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat in kennis stelt van een bezwaar tegen het bijgewerkte beoordelingsrapport overeenkomstig lid 6 van dit artikel, is de procedure van artikel 54 van toepassing.

10. Indien de bevoegde autoriteit in een betrokken lidstaat op enig moment in de procedure voor wederzijdse erkenning de in artikel 110, lid 1, genoemde redenen aanvoert om het diergeneesmiddel te verbieden, wordt die lidstaat niet langer beschouwd als een betrokken lidstaat.

11. De bevoegde autoriteit in de referentielidstaat maakt het beoordelingsrapport openbaar, met weglating van eventuele commercieel vertrouwelijke informatie.

Afdeling 5

Vervolgerkenning in de procedures voor wederzijdse erkenning en voor gedecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen

Artikel 53

Vervolgerkenning van vergunningen voor het in de handel brengen door aanvullende betrokken lidstaten

1. Na de voltooiing van een gedecentraliseerde procedure volgens artikel 49 of een procedure voor wederzijdse erkenning volgens artikel 52 voor de verlening van een vergunning voor het in de handel brengen, kan de houder van een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig de procedure van dit artikel bij de bevoegde autoriteiten in aanvullende betrokken lidstaten en bij de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat, als bedoeld in — naargelang het geval — artikel 49 of 52, een aanvraag indienen voor een vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel. Naast de in artikel 8 bedoelde gegevens omvat de aanvraag:

- a) een lijst van alle besluiten tot verlening, schorsing of intrekking van vergunningen voor het in de handel brengen die betrekking hebben op dat diergeneesmiddel;
- b) gegevens over de wijzigingen die zijn aangebracht sinds de vergunning voor het in de handel brengen werd verleend via de gedecentraliseerde procedure van artikel 49, lid 7, of via de procedure voor wederzijdse erkenning van artikel 52, lid 8;
- c) een samenvattend verslag over de gegevens inzake geneesmiddelenbewaking.

2. De bevoegde autoriteit in de referentielidstaat als bedoeld in artikel 49 of 52, naargelang het geval, zendt binnen 60 dagen het besluit tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen en alle wijzigingen daarvan toe aan de bevoegde autoriteiten in de aanvullende betrokken lidstaten, en stelt binnen die termijn een bijgewerkt beoordelingsrapport op over die vergunning voor het in de handel brengen en die eventuele wijzigingen, zendt dat rapport door en stelt de aanvrager daarvan in kennis.

3. De bevoegde autoriteit in een aanvullende betrokken lidstaat verleent, zodra zij zowel de in lid 1 bedoelde gegevens en informatie als de volledige vertalingen van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter heeft ontvangen, binnen 60 dagen een vergunning voor het in de handel brengen in overeenstemming met het in lid 2 bedoelde bijgewerkte beoordelingsrapport.

▼B

4. In afwijking van lid 3 van dit artikel maakt de bevoegde autoriteit in een aanvullende betrokken lidstaat, indien zij redenen heeft om te weigeren een vergunning voor het in de handel brengen te verlenen op grond van het feit dat het diergeneesmiddel een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu zou kunnen vormen, binnen 60 dagen na ontvangst van zowel de in lid 1 bedoelde gegevens en informatie als het in lid 2 van dit artikel bedoelde bijgewerkte beoordelingsrapport haar bezwaren kenbaar en stuurt zij een gedetailleerde uiteenzetting van de redenen toe aan de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat als bedoeld in artikel 49 of 52, naargelang het geval, en aan de bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten als bedoeld in die artikelen, alsmede aan de aanvrager.

5. Indien er overeenkomstig lid 4 bezwaren kenbaar zijn gemaakt door de bevoegde autoriteit in een aanvullende betrokken lidstaat, zet de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat passende stappen om tot overeenstemming te komen met betrekking tot de geuite bezwaren. De bevoegde autoriteiten in de referentielidstaat en in de aanvullende betrokken lidstaat doen al het mogelijke om tot overeenstemming te komen over de te nemen maatregelen.

6. De bevoegde autoriteit in de referentielidstaat biedt de aanvrager de gelegenheid om mondeling of schriftelijk zijn standpunt over de bezwaren van de bevoegde autoriteit in een aanvullende betrokken lidstaat toe te lichten.

7. Indien er dankzij de door de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat gezette stappen overeenstemming wordt bereikt tussen de bevoegde autoriteiten in de referentielidstaat en in de lidstaten die al een vergunning voor het in de handel brengen hebben verleend en de bevoegde autoriteiten in de aanvullende betrokken lidstaten, verlenen de bevoegde autoriteiten in de aanvullende betrokken lidstaten overeenkomstig lid 3 een vergunning voor het in de handel brengen.

8. Indien de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat er niet in geslaagd is om binnen 60 dagen na de datum waarop de in lid 4 van dit artikel bedoelde bezwaren kenbaar zijn gemaakt overeenstemming te bereiken met de bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten en in de aanvullende betrokken lidstaten, verwijst zij de aanvraag samen met het in lid 2 van dit artikel genoemde bijgewerkte beoordelingsrapport en de bezwaren van de bevoegde autoriteiten in de aanvullende betrokken lidstaat naar de coördinatiegroep in overeenstemming met de in artikel 54 bedoelde procedure voor herziening.

Afdeling 6

Procedure voor herziening

Artikel 54

Procedure voor herziening

1. Indien de bevoegde autoriteit in een betrokken lidstaat overeenkomstig artikel 49, lid 5, artikel 52, lid 6, artikel 53, lid 8, of artikel 66, lid 8, een bezwaar als bedoeld in die artikelen kenbaar maakt tegen het beoordelingsrapport respectievelijk het bijgewerkte beoordelingsrapport, stuurt zij onverwijld een gedetailleerde uiteenzetting van de redenen voor een dergelijk bezwaar aan de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat, aan de bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten en aan

▼B

de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen. De geschilpunten worden door de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat onverwijld meegedeeld aan de coördinatiegroep.

2. De bevoegde autoriteit in de referentielidstaat zet binnen 90 dagen na ontvangst van het bezwaarschrift passende stappen om tot overeenstemming te komen met betrekking tot de geuite bezwaren.

3. De bevoegde autoriteit in de referentielidstaat biedt de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de gelegenheid om mondeling of schriftelijk zijn standpunt over de geuite bezwaren toe te lichten.

4. Indien er overeenstemming is bereikt tussen de in artikel 49, lid 1, artikel 52, lid 1, artikel 53, lid 1, en artikel 66, lid 1, bedoelde bevoegde autoriteiten, sluit de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat de procedure en stelt zij de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen daarvan in kennis. De bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten verlenen of wijzigen een vergunning voor het in de handel brengen.

5. Wanneer de in artikel 49, lid 1, artikel 52, lid 1, artikel 53, lid 1, en artikel 66, lid 1, bedoelde bevoegde autoriteiten een akkoord bij consensus bereiken om de vergunning voor het in de handel brengen te weigeren of de wijziging te verwerpen, sluit de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat de procedure en stelt zij de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen daarvan in kennis, samen met de naar behoren gemotiveerde redenen voor die weigering of verwerping. De bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten weigeren vervolgens de vergunning voor het in de handel brengen of verwerpen de wijziging.

6. Indien er geen akkoord bij consensus kan worden bereikt tussen de in artikel 49, lid 1, artikel 52, lid 1, artikel 53, lid 1, en artikel 66, lid 1, bedoelde bevoegde autoriteiten, doet de coördinatiegroep de Commissie binnen 90 dagen vanaf de dag waarop het in lid 1 van dit artikel bedoelde bezwaar kenbaar werd gemaakt, het in respectievelijk artikel 49, lid 5, artikel 52, lid 6, artikel 53, lid 2, en artikel 66, lid 3, bedoelde beoordelingsrapport toekomen, samen met informatie over de geschilpunten.

7. Binnen 30 dagen na ontvangst van het rapport en de informatie bedoeld in lid 6, stelt de Commissie een ontwerp op van het met betrekking tot de aanvraag vast te stellen besluit. De Commissie zendt het ontwerpbesluit toe aan de bevoegde autoriteiten en aan de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

8. De Commissie kan de bevoegde autoriteiten of het Bureau om verduidelijking verzoeken. De in lid 7 vastgestelde termijn wordt geschorst totdat de verduidelijking is verstrekt.

▼B

9. Voor de toepassing van de werkverdelingsprocedure voor wijzigingen waarvoor overeenkomstig artikel 66 een beoordeling vereist is, worden in dit artikel opgenomen verwijzingen naar een bevoegde autoriteit in de referentielidstaat beschouwd als verwijzingen naar een bevoegde autoriteit waarover overeenstemming is bereikt overeenkomstig artikel 65, lid 3, en verwijzingen naar betrokken lidstaten als verwijzingen naar relevante lidstaten.

10. De Commissie stelt door middel van uitvoeringshandelingen op basis van haar ontwerpbesluit een definitief besluit vast over het verlenen, wijzigen, weigeren of intrekken van een vergunning voor het in de handel brengen of over het verwerpen van de wijziging. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

*HOOFDSTUK IV***MAATREGELEN NA DE VERLENING VAN DE VERGUNNING VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN***Afdeling 1***Diergeneesmiddelen­databank van de Unie***Artikel 55***Databank van de Unie inzake diergeneesmiddelen**

1. Het Bureau zet een databank van de Unie inzake diergeneesmiddelen („diergeneesmiddelen­databank”) op en werkt deze in samenwerking met de lidstaten bij.

2. De diergeneesmiddelen­databank bevat ten minste de volgende gegevens:

- a) voor diergeneesmiddelen waarvoor in de Unie door de Commissie en door de bevoegde autoriteiten een vergunning is verleend:
 - i) de benaming van het diergeneesmiddel;
 - ii) de werkzame stof of stoffen en de sterkte van het diergeneesmiddel;
 - iii) een samenvatting van de productkenmerken;
 - iv) de bijsluiter;
 - v) het beoordelingsrapport;
 - vi) de lijsten van vestigingen waar het diergeneesmiddel wordt vervaardigd; en
 - vii) de data waarop het diergeneesmiddel in de handel is gebracht in een lidstaat;
- b) voor homeopathische diergeneesmiddelen die in overeenstemming met hoofdstuk V in de Unie door de bevoegde autoriteiten zijn geregistreerd:
 - i) de benaming van het geregistreerde homeopathische diergeneesmiddel;
 - ii) de bijsluiter; en
 - iii) de lijsten van vestigingen waar het geregistreerde homeopathische diergeneesmiddel wordt vervaardigd;
- c) diergeneesmiddelen die in overeenstemming met artikel 5, lid 6, in een lidstaat mogen worden gebruikt;

▼B

d) het jaarlijkse verkoopvolume en gegevens over de beschikbaarheid van elk diergeneesmiddel.

3. De Commissie stelt door middel van uitvoeringshandelingen de nodige maatregelen en praktische regelingen vast ter bepaling van:

- a) de technische specificaties van de diergeneesmiddelendatabank, met inbegrip van het mechanisme voor elektronische gegevensuitwisseling met de bestaande nationale systemen en het model voor elektronische indiening;
- b) de praktische regelingen voor de werking van de diergeneesmiddelendatabank, in het bijzonder ter waarborging van de bescherming van commercieel vertrouwelijke gegevens en de beveiliging van gegevensuitwisseling;
- c) gedetailleerde specificaties inzake de gegevens die moeten worden ingevoerd, bijgewerkt en gedeeld in de diergeneesmiddelendatabank en degenen die daarmee zijn belast;
- d) noodregelingen die moeten worden toegepast indien een van de functionaliteiten van de diergeneesmiddelendatabank niet beschikbaar is;
- e) in voorkomend geval, gegevens die in de diergeneesmiddelendatabank moeten worden ingevoerd in aanvulling op de in lid 2 van dit artikel bedoelde gegevens.

Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

*Artikel 56***Toegang tot de diergeneesmiddelendatabank**

- 1. De bevoegde autoriteiten, het Bureau en de Commissie hebben volledige toegang tot de gegevens in de diergeneesmiddelendatabank.
- 2. Houders van vergunningen voor het in de handel brengen hebben volledige toegang tot de gegevens in de diergeneesmiddelendatabank die betrekking hebben op hun eigen vergunningen.
- 3. Het grote publiek heeft toegang tot gegevens in de diergeneesmiddelendatabank met betrekking tot de lijst van diergeneesmiddelen, de samenvattingen van productkenmerken, de bijsluiters en — nadat eventuele commercieel vertrouwelijke gegevens daaruit door de bevoegde autoriteit zijn gewist — de beoordelingsrapporten, zonder dat het deze gegevens evenwel kan wijzigen.

*Afdeling 2***Verzameling van gegevens door lidstaten en verantwoordelijkheden van houders van vergunningen voor het in de handel brengen***Artikel 57***Verzameling van gegevens met betrekking tot antimicrobiële geneesmiddelen die bij dieren worden gebruikt**

- 1. De lidstaten verzamelen in overeenstemming met dit artikel en binnen de in lid 5 genoemde termijn relevante en vergelijkbare gegevens met betrekking tot de verkoopvolumes en met betrekking tot het

▼B

gebruik van antimicrobiële geneesmiddelen die bij dieren worden gebruikt, om met name de directe of indirecte evaluatie mogelijk te maken van het gebruik van dergelijke producten bij voedselproducerende dieren op boerderijniveau.

2. De lidstaten zenden geordende gegevens met betrekking tot de verkoopvolumes en het gebruik per diersoort en per type van bij dieren gebruikte antimicrobiële geneesmiddelen in overeenstemming met lid 5 en binnen de daarin vastgestelde termijn toe aan het Bureau. Het Bureau werkt samen met de lidstaten en met andere agentschappen van de Unie om die gegevens te analyseren en publiceert een jaarverslag. Het Bureau houdt rekening met die gegevens bij het vaststellen van relevante richtsnoeren en aanbevelingen.

3. De Commissie stelt overeenkomstig artikel 147 gedelegeerde handelingen vast om dit artikel aan te vullen door verplichtingen te formuleren met betrekking tot:

- a) de types bij dieren gebruikte antimicrobiële geneesmiddelen waarvoor gegevens worden verzameld;
- b) de kwaliteitsborging die de lidstaten en het Bureau invoeren om de kwaliteit en de vergelijkbaarheid van gegevens te garanderen; en
- c) de regels inzake de methoden voor het verzamelen van gegevens over het gebruik van bij dieren gebruikte antimicrobiële geneesmiddelen en inzake de methode om die gegevens door te geven aan het Bureau.

4. De Commissie stelt door middel van uitvoeringshandelingen de vorm vast voor de overeenkomstig dit artikel te verzamelen gegevens. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

5. De lidstaten mogen een stapsgewijze aanpak volgen ten aanzien van de in dit artikel vastgelegde verplichtingen zodat er:

- a) binnen twee jaar vanaf 28 januari 2022 ten minste voor de soorten en categorieën die zijn opgenomen in Uitvoeringsbesluit 2013/652/EU van de Commissie⁽⁶⁾ in de versie van 11 december 2018 gegevens worden verzameld;
- b) binnen vijf jaar vanaf 28 januari 2022 gegevens worden verzameld voor alle voedselproducerende diersoorten;
- c) binnen acht jaar vanaf 28 januari 2022 gegevens worden verzameld voor andere gefokte of gehouden dieren.

6. Niets in lid 5, onder c), mag worden begrepen als een verplichting om gegevens te verzamelen van natuurlijke personen die gezelschapsdieren houden.

Artikel 58

Verantwoordelijkheden van de houders van vergunningen voor het in de handel brengen

1. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is verantwoordelijk voor het in de handel brengen van zijn diergeneesmiddelen. De aanwijzing van een vertegenwoordiger ontslaat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen niet van wettelijke aansprakelijkheid.

⁽⁶⁾ Uitvoeringsbesluit 2013/652/EU van de Commissie van 12 november 2013 betreffende de monitoring en rapportage van antimicrobiële resistentie bij zoönotische en commensale bacteriën (PB L 303 van 14.11.2013, blz. 26).

▼B

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen garandeert binnen de grenzen van zijn verantwoordelijkheid de passende en continue levering van zijn diergeneesmiddelen.
3. Nadat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, houdt de houder van deze vergunning, wat de vervaardigings- en controlemethoden betreft die in de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen zijn vermeld, rekening met de wetenschappelijke en de technische vooruitgang en brengt hij alle veranderingen aan die nodig zijn om het diergeneesmiddel te kunnen vervaardigen en controleren volgens algemeen aanvaarde wetenschappelijke methoden. Op dergelijke veranderingen zijn de procedures van afdeling 3 van dit hoofdstuk van toepassing.
4. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen ziet erop toe dat de samenvatting van de productkenmerken, de bijsluiter en de etikettering worden aangepast aan de actuele wetenschappelijke kennis.
5. Wat betreft generieke diergeneesmiddelen en hybride diergeneesmiddelen brengt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen die geneesmiddelen niet op de markt van de Unie voordat de in de artikelen 39 en 40 beschreven beschermingstermijn voor de technische documentatie van het referentiediergeneesmiddel is verstreken.
6. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen voert in de diergeneesmiddelendatabank de data in waarop de diergeneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend in de handel worden gebracht, met gegevens over de beschikbaarheid van elk diergeneesmiddel in alle relevante lidstaten, en, in voorkomend geval, de data van de eventuele schorsing of intrekking van de betrokken vergunningen voor het in de handel brengen.
7. Op verzoek van de bevoegde autoriteiten verstrekt de houder van een vergunning voor het in de handel brengen voldoende monsters om controles van zijn diergeneesmiddelen die op de markt van de Unie zijn gebracht mogelijk te maken.
8. Op verzoek van een bevoegde autoriteit stelt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen zijn technische deskundigheid beschikbaar om de uitvoering te vergemakkelijken van de analysemethode voor de detectie van residuen van diergeneesmiddelen in het referentielaboratorium van de Europese Unie dat krachtens Verordening (EU) 2017/625 is aangewezen.
9. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekt op verzoek van een bevoegde autoriteit of het Bureau binnen de in dat verzoek gestelde termijn gegevens waaruit blijkt dat de baten-risicobalans nog steeds positief is.
10. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen stelt de bevoegde autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen heeft verleend of de Commissie, naargelang het geval, onverwijld in kennis van alle verboden of beperkingen die door een bevoegde autoriteit of door een autoriteit van een derde land worden opgelegd en van andere nieuwe informatie die van invloed kan zijn op de beoordeling van de voordelen en de risico's van het betrokken diergeneesmiddel, met inbegrip van de uitkomst van het signaalbeheerproces dat wordt uitgevoerd overeenkomstig artikel 81.
11. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekt de bevoegde autoriteit, de Commissie of het Bureau, naargelang het geval, binnen de gestelde termijn alle gegevens die hij bezit met betrekking tot het verkoopvolume van het betrokken diergeneesmiddel.
12. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen voert in de diergeneesmiddelendatabank het jaarlijkse verkoopvolume in voor elk van zijn diergeneesmiddelen.

▼B

13. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen stelt de bevoegde autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen heeft verleend of de Commissie, naargelang het geval, onverwijld in kennis van iedere maatregel die hij voornemens is te nemen om een diergeneesmiddel niet langer te verkopen en van de redenen daarvoor, en wel voordat een dergelijke maatregel wordt genomen.

*Artikel 59***Kleine en middelgrote ondernemingen**

De lidstaten nemen overeenkomstig hun nationale wetgeving passende maatregelen om kleine en middelgrote ondernemingen te adviseren over de naleving van de voorschriften van deze verordening.

*Afdeling 3***Veranderingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen***Artikel 60***Wijzigingen**

1. De Commissie stelt door middel van uitvoeringshandelingen een lijst op van wijzigingen waarvoor geen beoordeling vereist is. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

2. Wanneer de Commissie de in lid 1 bedoelde uitvoeringshandelingen vaststelt, houdt zij rekening met de volgende criteria:

- a) de behoefte aan een wetenschappelijke beoordeling van de veranderingen om het risico voor de volksgezondheid, de diergezondheid of het milieu te bepalen;
- b) de vraag of de veranderingen gevolgen hebben voor de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van het diergeneesmiddel;
- c) de vraag of de veranderingen slechts een kleine aanpassing van de samenvatting van de productkenmerken inhouden;
- d) de vraag of de veranderingen van administratieve aard zijn.

*Artikel 61***Wijzigingen waarvoor geen beoordeling vereist is**

1. Indien een wijziging is opgenomen in de overeenkomstig artikel 60, lid 1, opgestelde lijst, voert de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de verandering — in voorkomend geval met inbegrip van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering of de bijsluiter in de in artikel 7 bedoelde talen — binnen 30 dagen na de toepassing van die wijziging in de diergeneesmiddelendatabank in.

2. Indien nodig brengen de bevoegde autoriteiten of, indien voor het diergeneesmiddel volgens de procedure voor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen is verleend, de Commissie door middel van uitvoeringshandelingen, de vergunning voor het in de handel brengen in overeenstemming met de in lid 1 van dit artikel ingevoerde bedoelde verandering. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

▼B

3. De bevoegde autoriteit van de referentielidstaat, of — in het geval van een wijziging van de voorwaarden van een nationale vergunning voor het in de handel brengen — de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat, of de Commissie, naargelang het geval, stelt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de bevoegde autoriteiten in de relevante lidstaten in kennis van de goedkeuring of afwijzing van de wijziging door die informatie in te voeren in de diergeneesmiddelen databank.

*Artikel 62***Aanvraag van wijzigingen die moeten worden beoordeeld**

1. Indien een wijziging niet is opgenomen in de overeenkomstig artikel 60, lid 1, opgestelde lijst, dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een aanvraag van wijzigingen die moeten worden beoordeeld in bij de bevoegde autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen heeft verleend of bij het Bureau, naargelang het geval. De aanvragen worden in elektronische vorm ingediend.

2. De in lid 1 bedoelde aanvraag omvat:

- a) een beschrijving van de wijziging;
- b) de in artikel 8 bedoelde gegevens die relevant zijn voor de wijziging;
- c) details van de vergunningen voor het in de handel brengen waarop de aanvraag betrekking heeft;
- d) wanneer de wijziging aanleiding geeft tot secundaire wijzigingen in de voorwaarden van dezelfde vergunning voor het in de handel brengen, een beschrijving van die secundaire wijzigingen;
- e) wanneer de wijziging betrekking heeft op vergunningen voor het in de handel brengen die verleend zijn volgens de procedure voor wederzijdse erkenning of de procedure voor gedecentraliseerde vergunningen, een lijst van de lidstaten die deze vergunningen voor het in de handel brengen hebben verleend.

*Artikel 63***Secundaire veranderingen in de productinformatie**

Indien uit wijzigingen secundaire veranderingen voortvloeien in de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering of de bijsluiter, worden deze veranderingen voor het onderzoek van de aanvraag tot wijziging beschouwd als onderdeel van die wijziging.

*Artikel 64***Groepen wijzigingen**

Wanneer de houder van een vergunning voor het in de handel brengen een aanvraag indient voor verschillende wijzigingen die niet zijn opgenomen in de overeenkomstig artikel 60, lid 1, opgestelde lijst met betrekking tot dezelfde vergunning voor het in de handel brengen of voor één niet in die lijst opgenomen wijziging met betrekking tot meerdere verschillende vergunningen voor het in de handel brengen, mag die houder van een vergunning voor het in de handel brengen één aanvraag indienen voor alle wijzigingen.



Artikel 65

Werkverdelingsprocedure

1. Wanneer de houder van een vergunning voor het in de handel brengen een aanvraag indient voor een of meer wijzigingen die in alle relevante lidstaten identiek zijn en niet zijn opgenomen in de overeenkomstig artikel 60, lid 1, opgestelde lijst, met betrekking tot verschillende vergunningen voor het in de handel brengen waarvan hij houder is en die door verschillende bevoegde autoriteiten of door de Commissie zijn verleend, dient die houder van een vergunning voor het in de handel brengen een identieke aanvraag in bij de bevoegde autoriteiten in alle relevante lidstaten en, wanneer het een wijziging betreft in een diergeneesmiddel waarvoor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen is verleend, bij het Bureau.
2. Indien een van de in lid 1 van dit artikel bedoelde vergunningen voor het in de handel brengen een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen is, beoordeelt het Bureau de aanvraag overeenkomstig de procedure van artikel 66.
3. Indien geen enkele van de in lid 1 van dit artikel bedoelde vergunningen voor het in de handel brengen een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen is, komt de coördinatiegroep overeen welke van de bevoegde autoriteiten die de vergunning voor het in de handel brengen hebben verleend, de aanvraag beoordeelt overeenkomstig de procedure van artikel 66.
4. De Commissie kan door middel van uitvoeringshandelingen de nodige regelingen vaststellen voor de werking van de werkverdelingsprocedure. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

Artikel 66

Procedure voor wijzigingen die moeten worden beoordeeld

1. Indien een aanvraag tot wijziging voldoet aan de voorschriften van artikel 62, bevestigt de bevoegde autoriteit, het Bureau, de overeenkomstig artikel 65, lid 3, overeengekomen bevoegde autoriteit of de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat, naargelang het geval, binnen 15 dagen de ontvangst van een geldige aanvraag.
2. Indien de aanvraag onvolledig is, verzoekt de bevoegde autoriteit, het Bureau, de overeenkomstig artikel 65, lid 3, overeengekomen bevoegde autoriteit of de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat, naargelang het geval, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen om de ontbrekende gegevens en documentatie binnen een redelijke termijn te verstrekken.
3. De bevoegde autoriteit, het Bureau, de overeenkomstig artikel 65, lid 3, overeengekomen bevoegde autoriteit of de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat, naargelang het geval, beoordeelt de aanvraag en stelt overeenkomstig artikel 33 een beoordelingsrapport respectievelijk een advies over de wijziging op. Dat beoordelingsrapport of advies wordt opgesteld binnen 60 dagen na ontvangst van een geldige aanvraag. Indien de beoordeling van een aanvraag meer tijd vergt vanwege de complexiteit ervan, kan de betrokken bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, die termijn verlengen tot 90 dagen. In dat geval stelt de betrokken bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen daarvan in kennis.

▼B

4. Binnen de in lid 3 bedoelde termijn kan de betrokken bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verzoeken om binnen een bepaald tijdsbestek aanvullende gegevens te verstrekken. De procedure wordt geschorst totdat deze aanvullende gegevens zijn verstrekt.

5. Indien het in lid 3 bedoelde advies wordt opgesteld door het Bureau, zendt het Bureau het toe aan de Commissie en aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

6. Indien het in lid 3 van dit artikel bedoelde advies wordt opgesteld door het Bureau overeenkomstig artikel 65, lid 2, zendt het Bureau het toe aan alle bevoegde autoriteiten in de relevante lidstaten, aan de Commissie en aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

7. Indien het in lid 3 van dit artikel bedoelde beoordelingsrapport wordt opgesteld door de overeenkomstig artikel 65, lid 3, overeengekomen bevoegde autoriteit of door de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat, wordt het toegezonden aan de bevoegde autoriteiten in alle betrokken lidstaten en aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

8. Indien een bevoegde autoriteit niet instemt met het in lid 7 van dit artikel bedoelde beoordelingsrapport dat zij heeft ontvangen, is de in artikel 54 bedoelde procedure voor herziening van toepassing.

9. Met inachtneming van de uitkomst van de in lid 8 bedoelde procedure, indien van toepassing, wordt het advies of het beoordelingsrapport als bedoeld in lid 3 onverwijld aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen toegezonden.

10. Binnen 15 dagen na ontvangst van het advies of het beoordelingsrapport kan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de bevoegde autoriteit, het Bureau, de overeenkomstig artikel 65, lid 3, overeengekomen bevoegde autoriteit of de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat, naargelang het geval, schriftelijk verzoeken om heroverweging van het advies of het beoordelingsrapport. De gedetailleerde motivering van een dergelijk verzoek wordt binnen 60 dagen na ontvangst van het advies of het beoordelingsrapport toegezonden aan de bevoegde autoriteit, het Bureau, de overeenkomstig artikel 65, lid 3, overeengekomen bevoegde autoriteit of de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat, naargelang het geval.

11. Binnen 60 dagen na ontvangst van de motivering van het verzoek om heroverweging heroverweegt de bevoegde autoriteit, het Bureau, de overeenkomstig artikel 65, lid 3, overeengekomen bevoegde autoriteit of de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat, naargelang het geval, de punten van het advies of van het beoordelingsrapport die in het heroverwegingsverzoek van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen zijn vermeld en wordt een heroverwogen advies of beoordelingsverslag uitgebracht. De motivering van de conclusies wordt bij het heroverwogen advies of beoordelingsrapport gevoegd.

*Artikel 67***Maatregelen tot afsluiting van de procedure voor wijzigingen die moeten worden beoordeeld**

1. Binnen 30 dagen na de procedure van artikel 66 te hebben voltooid en na van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de volledige vertalingen te hebben ontvangen van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter, wijzigen de bevoegde autoriteit, de Commissie of de bevoegde autoriteiten van de lidstaten die op de in artikel 62, lid 2, onder e), bedoelde lijst

▼B

voorkomen, naargelang het geval, de vergunning voor het in de handel brengen of wijzen zij de wijzigingen af op grond van het in artikel 66 bedoelde advies of beoordelingsrapport, en stellen zij de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in kennis van de redenen van die afwijzing.

2. In het geval van een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen stelt de Commissie een ontwerp op van het met betrekking tot de wijziging vast te stellen besluit. Indien het ontwerpbesluit afwijkt van het advies van het Bureau, verstrekt de Commissie een gedetailleerde uiteenzetting van de redenen waarom het advies van het Bureau niet gevolgd is. Door middel van uitvoeringshandelingen stelt de Commissie een besluit tot wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen of tot afwijzing van de wijzigingen vast. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

3. De bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, stelt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen onverwijld in kennis van de gewijzigde vergunning voor het in de handel brengen.

4. De bevoegde autoriteit, de Commissie, het Bureau of de bevoegde autoriteiten in de lidstaten die op de in artikel 62, lid 2, onder e), bedoelde lijst voorkomen, naargelang het geval, actualiseren de diergeneesmiddelen­databank dienovereenkomstig.

*Artikel 68***Toepassing van wijzigingen die moeten worden beoordeeld**

1. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen mag wijzigingen die moeten worden beoordeeld slechts toepassen nadat een bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, het besluit tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen in overeenstemming met die wijzigingen heeft gewijzigd, een termijn heeft vastgesteld voor de toepassing en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen daarvan overeenkomstig artikel 67, lid 3, in kennis heeft gesteld.

2. Indien een bevoegde autoriteit of de Commissie daarom verzoekt, verstrekt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen onverwijld alle gegevens met betrekking tot de toepassing van een wijziging.

*Afdeling 4***Harmonisatie van de samenvattingen van de productkenmerken voor geneesmiddelen waarvoor op nationaal niveau een vergunning is verleend***Artikel 69***Toepassingsgebied van de harmonisatie van samenvattingen van de productkenmerken van een diergeneesmiddel**

In overeenstemming met de procedure van de artikelen 70 en 71 wordt een geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken opgesteld voor:

▼B

- a) referentiediergeneesmiddelen met werkzame stoffen in dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling en dezelfde farmaceutische vorm, waarvoor in verschillende lidstaten overeenkomstig artikel 47 vergunningen voor het in de handel brengen zijn verleend aan diezelfde houder van een vergunning voor het in de handel brengen;
- b) generieke en hybride diergeneesmiddelen.

*Artikel 70***Procedure voor harmonisatie van de samenvattingen van productkenmerken voor de referentiediergeneesmiddelen**

1. De bevoegde autoriteiten dienen jaarlijks bij de coördinatiegroep een lijst in van referentiediergeneesmiddelen waarvoor overeenkomstig artikel 47 een vergunning voor het in de handel brengen is verleend alsook een samenvatting van de productkenmerken ervan, indien die referentiediergeneesmiddelen volgens de bevoegde autoriteit onderworpen zouden moeten worden aan de procedure voor harmonisatie van samenvattingen van de productkenmerken ervan.
2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen kan een aanvraag voor de procedure voor harmonisatie van samenvattingen van productkenmerken voor een referentiediergeneesmiddel indienen door bij de coördinatiegroep de lijst van verschillende benamingen en de verschillende samenvattingen van productkenmerken van dit diergeneesmiddel in te dienen waarvoor overeenkomstig artikel 47 in verschillende lidstaten een vergunning voor het in de handel brengen is verleend.
3. Rekening houdend met de lijsten die overeenkomstig lid 1 door de lidstaten worden verstrekt of met overeenkomstig lid 2 van een houder van een vergunning voor het in de handel brengen ontvangen aanvragen, stelt de coördinatiegroep jaarlijks een lijst op van referentiediergeneesmiddelen waarvan de samenvattingen van productkenmerken worden geharmoniseerd, maakt die lijst bekend en wijst voor elk betrokken referentiediergeneesmiddel een referentielidstaat aan.
4. Bij het opstellen van de lijst van referentiediergeneesmiddelen met het oog op de harmonisatie van de samenvattingen van productkenmerken, kan de coördinatiegroep beslissen om prioriteiten te stellen bij zijn werkzaamheden in verband met de harmonisering van samenvattingen van productkenmerken, rekening houdend met de aanbevelingen van het Bureau inzake klassen of groepen referentiediergeneesmiddelen die geharmoniseerd moeten worden om de menselijke gezondheid, de diergezondheid of het milieu te beschermen, met inbegrip van mitigerende maatregelen ter preventie van de milieurisico's.
5. Op verzoek van de in lid 3 van dit artikel bedoelde bevoegde autoriteit in de referentielidstaat verstrekt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen aan de coördinatiegroep een samenvatting waarin de verschillen tussen de samenvattingen van productkenmerken worden aangegeven en zijn voorstel voor een geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken, de bijsluiters en de etikettering overeenkomstig artikel 7, onderbouwd met passende bestaande gegevens die overeenkomstig artikel 8 zijn ingediend en die relevant zijn voor het harmonisatievoorstel in kwestie.

▼B

6. Binnen 180 dagen na ontvangst van de in lid 5 bedoelde gegevens onderzoekt de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat, in overleg met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, de overeenkomstig lid 5 ingediende documenten, stelt een verslag op en doet dat toekomen aan de coördinatiegroep en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

7. Na ontvangst van het verslag en indien de coördinatiegroep een akkoord bij consensus bereikt over de geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken, legt de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat vast dat er een akkoord is bereikt, sluit de procedure, stelt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen daarvan in kennis en doet die houder van de vergunning voor het in de handel brengen de geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken toekomen.

8. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient binnen de door de coördinatiegroep vastgestelde termijn bij de bevoegde autoriteiten in elke relevante lidstaat de benodigde vertalingen in van de samenvatting van de productkenmerken, de bijsluiter en de etikettering overeenkomstig artikel 7.

9. Na overeenkomstig lid 7 overeenstemming te hebben bereikt, wijzigen de bevoegde autoriteiten in elke betrokken lidstaat binnen 30 dagen na ontvangst van de in lid 8 bedoelde vertalingen de vergunning voor het in de handel brengen conform de bereikte overeenstemming.

10. De bevoegde autoriteit in de referentielidstaat zet alle passende stappen om te trachten binnen de coördinatiegroep tot overeenstemming te komen alvorens de procedure van lid 11 in te leiden.

11. Indien er geen consensus wordt bereikt ten gunste van een geharmoniseerde samenvatting van productkenmerken na de in lid 10 van dit artikel bedoelde inspanningen, is de in de artikelen 83 en 84 bedoelde procedure voor verwijzing (referral) in het belang van de Unie van toepassing.

12. Om het bereikte niveau van harmonisatie van de samenvatting van productkenmerken te behouden, wordt voor toekomstige wijzigingen van de betrokken vergunningen voor het in de handel brengen de procedure voor wederzijdse erkenning gevolgd.

*Artikel 71***Procedure voor harmonisatie van de samenvattingen van productkenmerken voor generieke en hybride diergeneesmiddelen**

1. Wanneer de in artikel 70 bedoelde procedure is afgesloten en er overeenstemming is bereikt over een geharmoniseerde samenvatting van productkenmerken voor een referentiediergeneesmiddel, dienen de houders van een vergunning voor het in de handel brengen van generieke diergeneesmiddelen binnen 60 dagen na het besluit van de bevoegde autoriteiten in elke lidstaat in overeenstemming met artikel 62 een aanvraag in voor de harmonisatie van de volgende afdelingen van de samenvatting van productkenmerken voor de generieke diergeneesmiddelen, naargelang het geval:

- a) diersoort(en) waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is;
- b) klinische gegevens als bedoeld in artikel 35, lid 1, onder c);
- c) de wachttijd.

▼B

2. In afwijking van lid 1 worden de in dat lid bedoelde relevante delen van de samenvatting van de productkenmerken niet geacht aan harmonisatie te zijn onderworpen indien het een vergunning voor het in de handel brengen betreft voor een hybride diergeneesmiddel waarvoor aanvullende preklinische studies of klinische proeven zijn uitgevoerd.

3. De houders van een vergunning voor het in de handel brengen van generieke en hybride diergeneesmiddelen zien erop toe dat de samenvattingen van de kenmerken van hun producten in wezen gelijk zijn aan die van de referentiediergeneesmiddelen.

*Artikel 72***Documentatie betreffende de milieuveiligheid en milieurisicobeoordeling van bepaalde diergeneesmiddelen**

Op de in artikel 70, lid 1, bedoelde lijst komen geen vóór 1 oktober 2005 toegelaten referentiediergeneesmiddelen voor waarvan is vastgesteld dat zij mogelijk schadelijk zijn voor het milieu en waarvoor geen milieurisicobeoordeling is verricht.

Indien het referentiediergeneesmiddel is toegelaten vóór 1 oktober 2005, dit geneesmiddel aangemerkt is als mogelijk schadelijk voor het milieu en er geen milieurisicobeoordeling voor is verricht, verzoekt de bevoegde autoriteit de houder van een vergunning voor het in de handel brengen de relevante documentatie betreffende de milieuveiligheid als bedoeld in artikel 8, lid 1, onder b), bij te werken, rekening houdend met de in artikel 156 bedoelde evaluatie en, indien van toepassing, met de milieurisicobeoordeling van generieke diergeneesmiddelen van dat referentiegeneesmiddel.

*Afdeling 5***Diergeneesmiddelenbewaking***Artikel 73***Diergeneesmiddelenbewakingssysteem van de Unie**

1. De lidstaten, de Commissie, het Bureau en de houders van vergunningen voor het in de handel brengen werken samen voor het opzetten en bijwerken van een diergeneesmiddelenbewakingssysteem van de Unie voor het uitvoeren van diergeneesmiddelenbewakingstaken met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid van diergeneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend, teneinde een continue beoordeling van de baten-risicobalans te waarborgen.

2. De bevoegde autoriteiten, het Bureau en de houders van vergunningen voor het in de handel brengen nemen de nodige maatregelen om middelen beschikbaar te stellen om de volgende vermoedelijke ongewenste effecten te melden en het melden ervan aan te moedigen:

- a) elke ongunstige en onbedoelde reactie bij een dier op een diergeneesmiddel;
- b) elke vaststelling van een gebrek aan werkzaamheid van een diergeneesmiddel na toediening ervan aan een dier, al dan niet in overeenstemming met de samenvatting van productkenmerken;

▼B

- c) elk milieu-incident dat is waargenomen na de toediening van een diergeneesmiddel aan een dier;
- d) elke schadelijke reactie bij mensen die zijn blootgesteld aan een diergeneesmiddel;
- e) elke vaststelling van de aanwezigheid van een farmacologisch werkzame stof of een indicatorresidu in een product van dierlijke oorsprong in hogere hoeveelheden dan de overeenkomstig Verordening (EG) nr. 470/2009 vastgestelde maximale waarden voor residuen, nadat de vastgestelde wachttijd in acht is genomen;
- f) elke vermoedelijke overdracht van een infectieus agens via een diergeneesmiddel;
- g) elke ongunstige en onbedoelde reactie bij een dier op een geneesmiddel voor menselijk gebruik.

*Artikel 74***Databank voor diergeneesmiddelenbewaking van de Unie**

1. Het Bureau zorgt in samenwerking met de lidstaten voor het opzetten en onderhouden van een databank voor diergeneesmiddelenbewaking van de Unie voor het melden en registreren van vermoedelijke ongewenste effecten als bedoeld in artikel 73, lid 2 („databank voor diergeneesmiddelenbewaking”), waarin ook de gegevens worden opgenomen over gekwalificeerde personen verantwoordelijk voor diergeneesmiddelenbewaking als bedoeld in artikel 77, lid 8, de referentienummers van het basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem, de resultaten en uitkomsten van het signaalbeheerproces en de resultaten van overeenkomstig artikel 126 verrichte inspecties in het kader van diergeneesmiddelenbewaking.
2. De databank voor diergeneesmiddelenbewaking en de in artikel 55 bedoelde diergeneesmiddelendatabank worden aan elkaar gekoppeld.
3. Het Bureau stelt in samenwerking met de lidstaten en de Commissie de functiespecificaties voor de databank voor diergeneesmiddelenbewaking op.
4. Het Bureau zorgt ervoor dat de gemelde gegevens in de databank voor diergeneesmiddelenbewaking worden geüpload en overeenkomstig artikel 75 toegankelijk worden gemaakt.
5. Het systeem van de databank voor diergeneesmiddelenbewaking wordt opgezet als een gegevensverwerkingsnetwerk dat de overdracht van gegevens tussen de lidstaten, de Commissie, het Bureau en de houders van vergunningen voor het in de handel brengen mogelijk maakt, zodat in het geval van een waarschuwingssignaal inzake de gegevens over diergeneesmiddelenbewaking opties voor risicobeheersing en eventuele passende maatregelen als bedoeld in de artikelen 129, 130 en 134 kunnen worden overwogen.

*Artikel 75***Toegang tot de databank voor diergeneesmiddelenbewaking**

1. De bevoegde autoriteiten hebben volledige toegang tot de gegevens in de databank voor diergeneesmiddelenbewaking.

▼B

2. De houders van vergunningen voor het in de handel brengen hebben toegang tot de databank voor diergeneesmiddelenbewaking met betrekking tot gegevens in verband met de diergeneesmiddelen waarvoor zij een vergunning voor het in de handel brengen hebben en tot andere niet-vertrouwelijke gegevens in verband met diergeneesmiddelen waarvoor zij geen vergunning voor het in de handel brengen hebben in de mate die noodzakelijk is om de in de artikelen 77, 78 en 81 bedoelde verantwoordelijkheden inzake diergeneesmiddelenbewaking na te komen.

3. Het grote publiek heeft slechts toegang tot de databank voor diergeneesmiddelenbewaking, zonder de mogelijkheid om de daarin opgeslagen gegevens te veranderen, ten aanzien van de volgende gegevens:

- a) het aantal en uiterlijk binnen twee jaar na 28 januari 2022 de incidentie van vermoedelijke ongewenste effecten die jaarlijks worden gemeld, opgesplitst naar diergeneesmiddel, diersoort en soort vermoedelijk ongewenst effect;
- b) de in artikel 81, lid 1, bedoelde resultaten en uitkomsten afkomstig van het door de houder van een vergunning voor het in de handel brengen uitgevoerde signaalbeheerproces voor diergeneesmiddelen of groepen diergeneesmiddelen.

*Artikel 76***Melding en registratie van vermoedelijke ongewenste effecten**

1. De bevoegde autoriteiten registreren in de databank voor diergeneesmiddelenbewaking alle vermoedelijke ongewenste effecten die aan hen zijn gemeld en die zich op het grondgebied van hun lidstaat hebben voorgedaan, binnen 30 dagen na ontvangst van de melding van die vermoedelijke ongewenste effecten.

2. Alle ongewenste effecten die aan de houders van vergunningen voor het in de handel brengen zijn gemeld met betrekking tot de diergeneesmiddelen waarvoor zij een vergunning hebben en die zich in de Unie of in een derde land hebben voorgedaan of die in de wetenschappelijke literatuur zijn gepubliceerd, worden door die houders van een vergunning voor het in de handel brengen onverwijld en uiterlijk binnen 30 dagen na ontvangst van de melding van het vermoedelijke ongewenste effect geregistreerd in de databank voor diergeneesmiddelenbewaking.

3. Het Bureau kan van de houder van een vergunning voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning is verleend, of voor diergeneesmiddelen waarvoor op nationaal niveau een vergunning is verleend wanneer zij onder het toepassingsgebied van een in artikel 82 bedoelde verwijzing in het belang van de Unie vallen, verlangen dat zij naast de in artikel 73, lid 2, opgesomde gegevens ook specifieke gegevens inzake diergeneesmiddelenbewaking verzamelen en surveillancestudies na het op de markt brengen verrichten. Het Bureau geeft gedetailleerde gronden op voor het verzoek, stelt een passende termijn vast en stelt de bevoegde autoriteiten hiervan in kennis.

4. De bevoegde autoriteiten kunnen van de houder van een vergunning voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen waarvoor op nationaal niveau een vergunning is verleend, verlangen dat zij naast de in artikel 73, lid 2, opgesomde gegevens ook specifieke gegevens inzake diergeneesmiddelenbewaking verzamelen en surveillancestudies na het op de markt brengen verrichten. De bevoegde autoriteit geeft gedetailleerde gronden op voor het verzoek, stelt een passende termijn vast en stelt de andere bevoegde autoriteiten en het Bureau hiervan in kennis.



Artikel 77

Verantwoordelijkheden inzake diergeneesmiddelenbewaking die rusten op de houder van een vergunning voor het in de handel brengen

1. De houders van vergunningen voor het in de handel brengen zorgen voor het opzetten en onderhouden van een systeem voor het verzamelen, ordenen en beoordelen van gegevens over de vermoedelijke ongewenste effecten in verband met hun diergeneesmiddelen waarvoor zij een vergunning hebben, om te kunnen voldoen aan hun verantwoordelijkheden inzake diergeneesmiddelenbewaking („diergeneesmiddelenbewakingssysteem”).

2. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen beschikt over een of meer basisdossiers diergeneesmiddelenbewakingssysteem waarin het diergeneesmiddelenbewakingssysteem gedetailleerd beschreven is met betrekking tot de diergeneesmiddelen waarvoor hij een vergunning heeft. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen heeft voor elk diergeneesmiddel niet meer dan één basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem.

3. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen wijst een lokale of regionale vertegenwoordiger aan die de meldingen van vermoedelijke ongewenste effecten ontvangt en kan communiceren in de talen van de relevante lidstaten.

4. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen is verantwoordelijk voor de bewaking van de diergeneesmiddelen waarvoor hij een vergunning voor het in de handel brengen heeft, beoordeelt voortdurend met passende middelen de baten-risicobalans van die diergeneesmiddelen en neemt indien nodig passende maatregelen.

5. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen neemt de goede bewakingspraktijken voor diergeneesmiddelen in acht.

6. De Commissie stelt door middel van uitvoeringshandelingen de noodzakelijke maatregelen vast inzake goede bewakingspraktijken voor diergeneesmiddelen, alsook inzake de vorm en de inhoud van het basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem en de samenvatting daarvan. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

7. Indien de taken met betrekking tot diergeneesmiddelenbewaking door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen zijn uitbesteed aan derden, worden deze regelingen in het basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem in detail beschreven.

8. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen wijst voor het verrichten van de in artikel 78 genoemde taken een of meer gekwalificeerde personen aan die verantwoordelijk zijn voor diergeneesmiddelenbewaking. Die gekwalificeerde personen wonen en werken in de Unie, zijn naar behoren gekwalificeerd en staan permanent ter beschikking van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen. Voor elk basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem wordt slechts één dergelijke gekwalificeerde persoon aangewezen.

9. De in artikel 78 bedoelde taken van de in lid 8 van dit artikel bedoelde gekwalificeerde persoon die verantwoordelijk is voor diergeneesmiddelenbewaking kunnen worden uitbesteed aan derden onder de in dat lid beschreven voorwaarden. In dergelijke gevallen worden deze regelingen in het contract in detail beschreven en opgenomen in het basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem.

▼B

10. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient, op basis van de beoordeling van de gegevens inzake diergeneesmiddelenbewaking en indien nodig, onverwijld overeenkomstig artikel 62 een aanvraag in voor een wijziging in de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen.

11. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen doet geen openbare mededelingen over diergeneesmiddelenbewakingsgegevens met betrekking tot zijn diergeneesmiddelen zonder voorafgaand of gelijktijdig van dit voornemen kennisgeving te doen aan de bevoegde autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen heeft verleend, of aan het Bureau, naargelang het geval.

De houder van een vergunning voor het in de handel brengen zorgt ervoor dat een dergelijke openbare mededeling objectief wordt gepresenteerd en niet misleidend is.

Artikel 78

Gekwalificeerde personen verantwoordelijk voor diergeneesmiddelenbewaking

1. De voor diergeneesmiddelenbewaking gekwalificeerde persoon bedoeld in artikel 77, lid 8, zorgt ervoor dat de volgende taken worden uitgevoerd:

- a) het basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem opstellen en bijwerken;
- b) referentienummers toekennen aan het basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem en dat referentienummer voor elk diergeneesmiddel meedelen aan de databank voor diergeneesmiddelenbewaking;
- c) kennisgeving doen aan de bevoegde autoriteiten en het Bureau, naargelang het geval, van de werkplek;
- d) een systeem opstellen en bijwerken dat ervoor zorgt dat alle aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen gemelde vermoedelijke ongewenste effecten worden verzameld en geregistreerd, zodat zij ten minste op één plaats in de Unie toegankelijk zijn;
- e) de in artikel 76, lid 2, bedoelde rapporten over vermoedelijke ongewenste effecten opstellen, die rapporten beoordelen, indien nodig, en ze registreren in de databank voor diergeneesmiddelenbewaking;
- f) ervoor zorgen dat snel en volledig wordt voldaan aan elk verzoek van de bevoegde autoriteiten of het Bureau om aanvullende gegevens te verstrekken die noodzakelijk zijn om de baten-risicobalans van een diergeneesmiddel te kunnen beoordelen;
- g) alle andere gegevens die relevant zijn voor het opsporen van veranderingen in de baten-risicobalans van een diergeneesmiddel verstrekken aan de bevoegde autoriteiten of het Bureau, naargelang het geval, met inbegrip van geschikte gegevens met betrekking tot surveillancestudies na de verlening van de vergunning;
- h) het in artikel 81 bedoelde signaalbeheerproces toepassen en waarborgen dat er regelingen zijn getroffen om te voldoen aan de in artikel 77, lid 4, bedoelde verantwoordelijkheden;
- i) het diergeneesmiddelenbewakingssysteem monitoren en ervoor zorgen dat indien nodig een actieplan met preventieve of corrigerende maatregelen wordt opgesteld en uitgevoerd en dat indien nodig veranderingen in het basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem worden aangebracht;

▼B

- j) ervoor zorgen dat al het personeel van de houder van een vergunning voor het in de handel brengen dat bij de uitvoering van diergeneesmiddelenbewakingsactiviteiten betrokken is, voortdurend opleiding krijgt;
 - k) elke in een derde land genomen regelgevingsmaatregel in verband met diergeneesmiddelenbewakingsgegevens binnen 21 dagen na ontvangst van dergelijke informatie melden aan de bevoegde autoriteiten en het Bureau.
2. De gekwalificeerde persoon als bedoeld in artikel 77, lid 8, is het contactpunt voor de houder van een vergunning voor het in de handel brengen met betrekking tot inspecties in het kader van de diergeneesmiddelenbewaking.

*Artikel 79***Verantwoordelijkheden inzake diergeneesmiddelenbewaking die rusten op de bevoegde autoriteiten en het Bureau**

1. De bevoegde autoriteiten stellen de nodige procedures vast ter beoordeling van de resultaten en uitkomsten van het signaalbeheerproces die overeenkomstig artikel 81, lid 2, in de databank voor diergeneesmiddelenbewaking zijn opgenomen, en van vermoedelijke ongewenste effecten die hun zijn gemeld, nemen opties voor risicobeheersing in overweging en treffen de in de artikelen 129, 130 en 134 genoemde passende maatregelen met betrekking tot de vergunningen voor het in de handel brengen.
2. De bevoegde autoriteiten kunnen dierenartsen en andere beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg specifieke verplichtingen opleggen met betrekking tot het melden van vermoedelijke ongewenste effecten. Indien er een specifieke behoefte bestaat om specifieke gegevens inzake diergeneesmiddelenbewaking te verzamelen, te ordenen of te analyseren, kan het Bureau bijeenkomsten of netwerken voor groepen dierenartsen of andere beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg organiseren.
3. De bevoegde autoriteiten en het Bureau maken alle belangrijke gegevens inzake ongewenste effecten met betrekking tot het gebruik van een diergeneesmiddel openbaar. Dit gebeurt tijdig en met behulp van een algemeen beschikbaar communicatiemiddel met voorafgaande of gelijktijdige kennisgeving aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.
4. Door middel van de in de artikelen 123 en 126 bedoelde controles en inspecties verifiëren de bevoegde autoriteiten dat de houders van vergunningen voor het in de handel brengen voldoen aan de voorschriften inzake diergeneesmiddelenbewaking van deze afdeling.
5. Het Bureau stelt de nodige procedures vast ter beoordeling van de vermoedelijke ongewenste effecten die aan het Bureau worden gemeld betreffende de diergeneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning is verleend, en verstrekt de Commissie aanbevelingen voor risicobeheersingsmaatregelen. De Commissie treft de in de artikelen 129, 130 en 134 bedoelde passende maatregelen met betrekking tot de vergunningen voor het in de handel brengen.
6. De bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, kan de houder van een vergunning voor het in de handel brengen op elk moment vragen een kopie van het basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem te verstrekken. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekt de kopie binnen zeven dagen na ontvangst van het verzoek.

▼B*Artikel 80***Delegatie van taken door de bevoegde autoriteit**

1. Bevoegde autoriteiten kunnen hun in artikel 79 bedoelde toegewezen taken delegeren aan een bevoegde autoriteit in een andere lidstaat, op voorwaarde dat deze daar schriftelijk mee instemt.
2. De bevoegde autoriteit die taken delegeert, stelt de Commissie, het Bureau en de andere bevoegde autoriteiten in kennis van de in lid 1 bedoelde delegatie en maakt deze informatie openbaar.

*Artikel 81***Signaalbeheerproces**

1. Houders van een vergunning voor het in de handel brengen voeren voor hun diergeneesmiddelen een signaalbeheerproces uit, zo nodig rekening houdend met verkoopgegevens en andere relevante gegevens inzake diergeneesmiddelenbewaking waarvan redelijkerwijze kan worden verwacht dat zij op de hoogte zijn en die nuttig kunnen zijn voor dat signaalbeheerproces. Die gegevens kunnen wetenschappelijke informatie uit wetenschappelijke literatuuronderzoeken omvatten.
2. Indien het resultaat van het signaalbeheerproces wijst op een verandering in de baten-risicobalans of een nieuw risico, stellen de houders van een vergunning voor het in de handel brengen naargelang het geval de bevoegde autoriteiten of het Bureau daar onverwijld en uiterlijk binnen 30 dagen van in kennis en nemen zij de nodige maatregelen overeenkomstig artikel 77, lid 10.

Alle resultaten en uitkomsten van het signaalbeheerproces, met inbegrip van een conclusie over de baten-risicobalans en, in voorkomend geval, verwijzingen naar relevante wetenschappelijke literatuur, worden door de houder van een vergunning voor het in de handel brengen ten minste jaarlijks opgenomen in de databank voor diergeneesmiddelenbewaking.

In het geval van de in artikel 42, lid 2, onder c), bedoelde diergeneesmiddelen neemt de houder van een vergunning voor het in de handel brengen alle resultaten en uitkomsten van het signaalbeheerproces, met inbegrip van een conclusie over de baten-risicobalans en, in voorkomend geval, verwijzingen naar relevante wetenschappelijke literatuur, in de databank voor diergeneesmiddelenbewaking op volgens de in de vergunning voor het in de handel brengen vastgestelde frequentie.

3. De bevoegde autoriteiten en het Bureau kunnen besluiten een doelgericht signaalbeheerproces uit te voeren voor een bepaald diergeneesmiddel of een groep diergeneesmiddelen.
4. Voor de toepassing van lid 3 verdelen het Bureau en de coördinatiegroep de taken met betrekking tot het doelgerichte signaalbeheerproces en kiezen zij voor elk diergeneesmiddel of elke groep diergeneesmiddelen gezamenlijk een bevoegde autoriteit of het Bureau als verantwoordelijke voor dat doelgerichte signaalbeheerproces („leidende autoriteit”).

▼B

5. Bij de keuze van een leidende autoriteit houden het Bureau en de coördinatiegroep rekening met een eerlijke taakverdeling en voorkomen zij dubbel werk.

6. Indien de bevoegde autoriteiten of de Commissie, naargelang het geval, van oordeel zijn dat vervolgactie nodig is, treffen zij passende maatregelen als bedoeld in de artikelen 129, 130 en 134.

Afdeling 6

Verwijzing (referral) in het belang van de Unie

Artikel 82

Toepassingsgebied van de verwijzing (referral) in het belang van de Unie

1. Wanneer de belangen van de Unie in het geding zijn, en met name de belangen van de volksgezondheid, de diergezondheid of het milieu wat betreft de kwaliteit, de veiligheid of de werkzaamheid van diergeneesmiddelen, kunnen de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, een of meer bevoegde autoriteiten in een of meer lidstaten, of de Commissie hun bezorgdheid meedelen aan het Bureau, met het oog op de toepassing van de procedure van artikel 83. De reden tot bezorgdheid wordt duidelijk aangegeven.

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen, de betrokken bevoegde autoriteit of de Commissie stelt de andere betrokken partijen daarvan in kennis.

3. Op verzoek van het Bureau zenden de bevoegde autoriteiten in de lidstaten en de houders van vergunningen voor het in de handel brengen aan het Bureau alle beschikbare gegevens toe met betrekking tot de verwijzing in het belang van de Unie.

4. Het Bureau kan de verwijzing in het belang van de Unie beperken tot specifieke onderdelen van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen.

Artikel 83

Procedure voor verwijzing (referral) in het belang van de Unie

1. Het Bureau maakt op zijn website bekend dat er een verwijzing overeenkomstig artikel 82 heeft plaatsgevonden en nodigt belanghebbende partijen uit opmerkingen te maken.

2. Het Bureau verzoekt het in artikel 139 bedoelde Comité de verwijzing in overweging te nemen. Het Comité brengt binnen 120 dagen na de verwijzing een met redenen omkleed advies uit. Deze termijn kan door het Comité met maximaal 60 dagen worden verlengd; daarbij wordt rekening gehouden met de standpunten van de betrokken houders van vergunningen voor het in de handel brengen.

3. Voordat het Comité zijn advies uitbrengt, biedt het de betrokken houders van vergunningen voor het in de handel brengen de mogelijkheid om binnen een bepaalde termijn toelichting te geven. Het Comité kan de in lid 2 genoemde termijn schorsen om de betrokken houders van vergunningen voor het in de handel brengen de gelegenheid te bieden hun toelichting voor te bereiden.

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

▼B

5. Binnen 15 dagen na de vaststelling van het advies door het Comité zendt het Bureau het advies van het Comité, samen met een beoordelingsrapport van een of meer diergeneesmiddelen en de redenen voor de genomen besluiten, naar de lidstaten, de Commissie en de betrokken houders van vergunningen voor het in de handel brengen.

6. Binnen 15 dagen na ontvangst van het advies van het Comité kan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen het Bureau schriftelijk in kennis stellen van zijn voornemen om te verzoeken om een heroverweging van dat advies. In dat geval zendt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen het Bureau binnen 60 dagen na ontvangst van het advies de gedetailleerde motivering van zijn verzoek om heroverweging.

7. Binnen 60 dagen na ontvangst van een in lid 6 bedoeld verzoek heroverweegt het Comité zijn advies. De motivering van de conclusies wordt bij het in lid 5 genoemde beoordelingsrapport gevoegd.

*Artikel 84***Besluit na verwijzing (referral) in het belang van de Unie**

1. Binnen 15 dagen na ontvangst van het in artikel 83, lid 5, bedoelde advies en met inachtneming van de in artikel 83, leden 6 en 7, bedoelde procedures stelt de Commissie een ontwerpbesluit op. Indien het ontwerpbesluit afwijkt van het advies van het Bureau, voegt de Commissie als bijlage bij het ontwerpbesluit tevens een gedetailleerde uiteenzetting van de redenen voor de afwijkingen bij.

2. De Commissie stuurt het ontwerpbesluit naar de lidstaten over.

3. De Commissie stelt, door middel van uitvoeringshandelingen, op basis van haar ontwerpbesluit een besluit vast met betrekking tot de verwijzing in het belang van de Unie. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld. Tenzij in de kennisgeving van de verwijzing overeenkomstig artikel 82 anders is bepaald, is het besluit van de Commissie van toepassing op de diergeneesmiddelen waarop de verwijzing betrekking heeft.

4. Indien voor de diergeneesmiddelen waarop de verwijzing betrekking heeft, een vergunning is verleend volgens de nationale procedure, de procedure voor wederzijdse erkenning of de gedecentraliseerde procedure, is het in lid 3 bedoelde besluit van de Commissie gericht aan alle lidstaten en wordt het besluit ter informatie aan de betrokken houders van een vergunning voor het in de handel brengen meegedeeld.

5. De bevoegde autoriteiten en de betrokken houders van een vergunning voor het in de handel brengen treffen alle noodzakelijke maatregelen met betrekking tot de vergunningen voor het in de handel brengen opdat de betrokken diergeneesmiddelen binnen 30 dagen na de kennisgeving beantwoorden aan het in lid 3 van dit artikel bedoelde besluit van de Commissie, tenzij in het besluit een andere termijn is vastgesteld. In voorkomend geval behelzen deze maatregelen een verzoek aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen om een in artikel 62, lid 1, bedoelde aanvraag tot wijziging in te dienen.

6. Bij diergeneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning is verleend en waarop de verwijzing betrekking heeft, zendt de Commissie haar in lid 3 bedoelde besluit toe aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en deelt zij het ook mee aan de lidstaten.

7. Diergeneesmiddelen waarvoor volgens de nationale procedure een vergunning is verleend en die aan een procedure voor verwijzing onderworpen zijn, worden overgeheveld naar een procedure voor wederzijdse erkenning.



HOOFDSTUK V

HOMEOPATHISCHE DIERGENEESMIDDELEN

Artikel 85

Homeopathische diergeneesmiddelen

1. Homeopathische diergeneesmiddelen die voldoen aan de voorwaarden van artikel 86 worden overeenkomstig artikel 87 geregistreerd.
2. Homeopathische diergeneesmiddelen die niet voldoen aan de voorwaarden van artikel 86 zijn onderworpen aan artikel 5.

Artikel 86

Registratie van homeopathische diergeneesmiddelen

1. Een homeopathisch diergeneesmiddel dat voldoet aan de volgende voorwaarden wordt geregistreerd:
 - a) het wordt toegediend op een in de Europese Farmacopee beschreven wijze, of anders in de door de lidstaten officieel gebruikte farmacopees;
 - b) het heeft een zodanige verdunningsgraad dat de veiligheid ervan gegarandeerd is, en het mag niet meer dan één deel per 10 000 van de oertinctuur bevatten;
 - c) er is noch op de etikettering noch in de informatie betreffende het geneesmiddel een therapeutische indicatie vermeld.
2. De lidstaten kunnen nog andere procedures voor de registratie van homeopathische diergeneesmiddelen vaststellen naast de procedures die in dit hoofdstuk zijn vastgesteld.

Artikel 87

Aanvraag tot en procedure voor registratie van homeopathische diergeneesmiddelen

1. Bij een aanvraag tot registratie van een homeopathisch diergeneesmiddel worden de volgende documenten gevoegd:
 - a) de wetenschappelijke benaming of een andere in een farmacopee voorkomende benaming van de homeopathische grondstof of grondstoffen, onder vermelding van de te registreren toedieningswijze, farmaceutische vorm en verdunningsgraad;
 - b) een dossier waarin wordt beschreven hoe de homeopathische grondstof of grondstoffen worden verkregen en gecontroleerd en waarin het homeopathische gebruik door een gedegen bibliografie wordt geschraagd; in het geval van homeopathische diergeneesmiddelen die biologische stoffen bevatten, een beschrijving van de maatregelen die zijn genomen om te garanderen dat er geen ziekteverwekkers aanwezig zijn;
 - c) het vervaardigings- en controledossier voor elke farmaceutische vorm en een beschrijving van de verdunnings- en potentiëringsmethoden;
 - d) de vergunning voor het vervaardigen van de betrokken homeopathische diergeneesmiddelen;

▼B

- e) een kopie van de voor dezelfde homeopathische diergeneesmiddelen in andere lidstaten verkregen registraties;
 - f) de tekst die moet worden aangebracht op de bijsluiter, de buitenverpakking en de primaire verpakking van de te registreren homeopathische diergeneesmiddelen;
 - g) gegevens betreffende de stabiliteit van het homeopathisch diergeneesmiddel;
 - h) bij homeopathische diergeneesmiddelen die bestemd zijn voor voedselproducerende diersoorten, zijn de werkzame stoffen de farmacologisch werkzame stoffen die zijn toegestaan overeenkomstig Verordening (EG) nr. 470/2009 en de handelingen die op basis daarvan zijn vastgesteld.
2. Een aanvraag tot registratie kan betrekking hebben op een reeks homeopathische diergeneesmiddelen die dezelfde farmaceutische vorm hebben en van dezelfde homeopathische grondstof of grondstoffen zijn afgeleid.
 3. De bevoegde autoriteit kan bepalen onder welke voorwaarden het geregistreerde homeopathische diergeneesmiddel ter beschikking kan worden gesteld.
 4. De procedure voor de registratie van een homeopathisch diergeneesmiddel wordt binnen 90 dagen na indiening van een geldige aanvraag voltooid.
 5. Voor een registratiehouder van homeopathische diergeneesmiddelen gelden dezelfde verplichtingen als voor een houder van een vergunning voor het in de handel brengen, met inachtneming van artikel 2, lid 5.
 6. Een registratie voor een homeopathisch diergeneesmiddel wordt uitsluitend verleend aan een in de Unie gevestigde aanvrager. De eis dat de aanvrager in de Unie gevestigd is, geldt ook voor registratiehouders.

*HOOFDSTUK VI***VERVAARDIGING, INVOER EN UITVOER***Artikel 88***Vergunningen voor de vervaardiging**

1. Voor het uitvoeren van de volgende activiteiten is een vergunning voor de vervaardiging vereist:
 - a) diergeneesmiddelen vervaardigen ook als ze uitsluitend voor uitvoer bestemd zijn;
 - b) deelnemen aan een onderdeel van het vervaardigingsproces van een diergeneesmiddel of een diergeneesmiddel in zijn definitieve toestand brengen, met inbegrip van het verwerken, samenstellen, verpakken en herverpakken, etiketteren en heretiketteren, bewaren, steriliseren, testen of vrijgeven voor levering van een diergeneesmiddel dat deel uitmaakt van het productieproces; of
 - c) diergeneesmiddelen invoeren.
2. Niettegenstaande lid 1 van dit artikel, kunnen de lidstaten besluiten dat geen vergunning voor de vervaardiging vereist is voor het bereiden, het verdelen en het veranderen van de verpakking of aanbiedingsvorm van diergeneesmiddelen wanneer die verrichtingen overeenkomstig de artikelen 103 en 104 uitsluitend voor de rechtstreekse kleinhandel aan het publiek worden uitgevoerd.

▼B

3. Wanneer lid 2 van toepassing is, wordt de bijsluiter meegegeven bij elk onderdeel en worden het partijnummer en de uiterste gebruiksdatum duidelijk vermeld.
4. De bevoegde autoriteiten nemen de door hen verleende vergunningen voor de vervaardiging op in de overeenkomstig artikel 91 opgezette databank voor vervaardiging en groothandel.
5. Vergunningen voor de vervaardiging zijn in de gehele Unie geldig.

*Artikel 89***Aanvraag voor een vergunning voor de vervaardiging**

1. Een aanvraag voor een vergunning voor de vervaardiging wordt ingediend bij de bevoegde autoriteit in de lidstaat waar de locatie van de vervaardiging zich bevindt.
2. Een aanvraag voor een vergunning voor de vervaardiging bevat ten minste de volgende gegevens:
 - a) de diergeneesmiddelen die zullen worden vervaardigd of ingevoerd;
 - b) de naam of handelsnaam en de woonplaats of maatschappelijke zetel van de aanvrager;
 - c) de farmaceutische vormen die zullen worden vervaardigd of ingevoerd;
 - d) nadere bepalingen over de locatie van de vervaardiging waar de diergeneesmiddelen zullen worden vervaardigd of ingevoerd;
 - e) een verklaring dat de aanvrager voldoet aan de voorschriften van de artikelen 93 en 97.

*Artikel 90***Procedure voor de verlening van vergunningen voor de vervaardiging**

1. Voordat een vergunning voor de vervaardiging wordt verleend, voert de bevoegde autoriteit een inspectie uit van de locatie van de vervaardiging.
2. De bevoegde autoriteit kan de aanvrager verzoeken nadere gegevens te verstrekken ter aanvulling van de gegevens die op grond van artikel 89 in de aanvraag zijn opgenomen. Wanneer de bevoegde autoriteit van dit recht gebruikmaakt, wordt de in lid 4 van dit artikel genoemde termijn geschorst of ingetrokken totdat de aanvrager de verlangde aanvullende gegevens heeft verstrekt.
3. Een vergunning voor de vervaardiging geldt slechts voor de locatie en de farmaceutische vormen die in de in artikel 89 bedoelde aanvraag zijn vermeld.
4. De lidstaten stellen procedures vast voor het verlenen of weigeren van vergunningen voor de vervaardiging. Die procedures duren niet langer dan 90 dagen na het tijdstip waarop de bevoegde autoriteit een aanvraag voor een vergunning voor de vervaardiging ontvangen heeft.
5. Een voorwaardelijke vergunning voor de vervaardiging kan worden verleend op voorwaarde dat de aanvrager binnen een vastgestelde termijn bepaalde maatregelen treft of specifieke procedures invoert. Indien een vergunning voor de vervaardiging voorwaardelijk is verleend, wordt zij geschorst of ingetrokken indien niet aan de voorwaarden is voldaan.



Artikel 91

Databank voor vervaardiging en groothandel

1. Het Bureau zet voor de Unie een databank voor vervaardiging, invoer en groothandel op („databank voor vervaardiging en groothandel”) en onderhoudt deze.
2. De databank voor vervaardiging en groothandel bevat gegevens betreffende de verlening, schorsing of intrekking door de bevoegde autoriteiten van alle vergunningen voor vervaardiging, vergunningen voor groothandel, certificaten van goede praktijken voor de vervaardiging, en registraties van fabrikanten, importeurs en distributeurs van werkzame stoffen.
3. In de databank voor vervaardiging en groothandel nemen de bevoegde autoriteiten gegevens op die betrekking hebben op de overeenkomstig de artikelen 90, 94 en 100 verleende vergunningen voor vervaardiging en groothandel en certificaten, alsook gegevens over de overeenkomstig artikel 95 geregistreerde importeurs, fabrikanten en distributeurs van werkzame stoffen.
4. Het Bureau stelt in samenwerking met de lidstaten en de Commissie functiespecificaties, met inbegrip van de vorm voor de elektronische invoer van gegevens, voor de databank voor vervaardiging en groothandel op.
5. Het Bureau zorgt ervoor dat de in de databank voor vervaardiging en groothandel ingevoerde gegevens worden geordend en toegankelijk gemaakt en dat de gegevens worden gedeeld.
6. De bevoegde autoriteiten hebben volledige toegang tot de databank voor vervaardiging en groothandel.
7. Het grote publiek heeft toegang tot de gegevens in de databank voor vervaardiging en groothandel, zonder evenwel over de mogelijkheid te beschikken de daarin vervatte gegevens te wijzigen.

Artikel 92

Veranderingen in vergunningen voor de vervaardiging op verzoek

1. Indien de houder van een vergunning voor de vervaardiging om een verandering in die vergunning voor de vervaardiging verzoekt, draagt de termijn voor de beoordeling van een dergelijk verzoek niet meer dan 30 dagen vanaf de dag waarop de bevoegde autoriteit het verzoek heeft ontvangen. In gerechtvaardigde gevallen, onder meer wanneer een inspectie noodzakelijk is, kan deze termijn door de bevoegde autoriteit worden verlengd tot 90 dagen.
2. Het in lid 1 bedoelde verzoek bevat een beschrijving van de gewenste verandering.
3. Binnen de in lid 1 bedoelde termijn kan de bevoegde autoriteit van de houder van de vergunning voor de vervaardiging eisen dat hij binnen een bepaald tijdsbestek aanvullende informatie verstrekt en kan zij besluiten een inspectie uit te voeren. De procedure wordt geschorst totdat de aanvullende informatie is verstrekt.
4. De bevoegde autoriteit beoordeelt het in lid 1 bedoelde verzoek en stelt de houder van de vergunning voor de vervaardiging in kennis van de uitkomst van de beoordeling en in voorkomend geval wijzigt zij de vergunning voor de vervaardiging en werkt zij de databank voor vervaardiging en groothandel bij.



Artikel 93

Verplichtingen voor de houder van een vergunning voor de vervaardiging

1. De houders van een vergunning voor de vervaardiging:
 - a) beschikken over voldoende passende bedrijfsruimte, technische uitrusting en testfaciliteiten voor de activiteiten zoals vermeld in hun vergunning voor de vervaardiging;
 - b) beschikken over de diensten van tenminste één in artikel 97 bedoelde gekwalificeerde persoon en zorgen ervoor dat de gekwalificeerde persoon te werk gaat overeenkomstig dat artikel;
 - c) stellen de in artikel 97 bedoelde gekwalificeerde persoon in staat zijn taken te vervullen, onder meer door hem toegang te verlenen tot alle nodige documenten en ruimten en hem alle noodzakelijke technische uitrusting en testfaciliteiten ter beschikking te stellen;
 - d) lichten de bevoegde autoriteit ten minste 30 dagen vóór de vervanging van de in artikel 97 bedoelde gekwalificeerde persoon in over die vervanging, of doen dit onmiddellijk na die vervanging indien voorafgaande kennisgeving niet mogelijk was omdat de vervanging onverwacht was;
 - e) beschikken over personeel dat voldoet aan de wettelijke voorschriften die de relevante lidstaat aan vervaardiging en controle stelt;
 - f) verlenen de vertegenwoordigers van de bevoegde autoriteit te allen tijde toegang tot de bedrijfsruimte;
 - g) houden overeenkomstig artikel 96 een gedetailleerd register bij van alle diergeneesmiddelen die de houder van een vergunning voor de vervaardiging levert, alsook monsters van elke partij;
 - h) leveren alleen diergeneesmiddelen aan groothandelaars in diergeneesmiddelen;
 - i) lichten de bevoegde autoriteit en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen onmiddellijk in als de houder van een vergunning voor de vervaardiging informatie verkrijgt dat diergeneesmiddelen die onder zijn vergunning voor de vervaardiging vallen, daadwerkelijk of vermoedelijk worden vervalst, ongeacht of die diergeneesmiddelen gedistribueerd werden via de legale distributieketen of op illegale wijze, met inbegrip van illegale verkoop via diensten van de informatiemaatschappij;
 - j) voldoen aan goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen en gebruiken als grondstoffen uitsluitend werkzame stoffen die overeenkomstig goede praktijken voor de vervaardiging van werkzame stoffen vervaardigd zijn en overeenkomstig goede praktijken voor de distributie van werkzame stoffen gedistribueerd zijn;
 - k) controleren of elke fabrikant, distributeur en importeur binnen de Unie van wie de houder van een vergunning voor de vervaardiging werkzame stoffen krijgt, overeenkomstig artikel 95 geregistreerd staat bij de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de fabrikant, distributeur en importeur zijn gevestigd;
 - l) voeren op basis van een risicobeoordeling audits uit van de fabrikanten, distributeurs of importeurs van wie de houder van een vergunning voor de vervaardiging werkzame stoffen krijgt.

▼B

2. De Commissie stelt door middel van uitvoeringshandelingen maatregelen vast met betrekking tot goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen en als grondstoffen gebruikte werkzame stoffen als bedoeld in lid 1, onder j), van dit artikel. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

*Artikel 94***Certificaat van goede praktijken voor de vervaardiging**

1. Binnen 90 dagen na een inspectie geeft de bevoegde autoriteit aan de fabrikant een certificaat van goede praktijken voor de vervaardiging af voor de betrokken vervaardigingslocatie indien bij de inspectie wordt vastgesteld dat hij de voorschriften van deze verordening en de in artikel 93, lid 2, bedoelde uitvoeringshandelingen naleeft.

2. Indien een inspectie als bedoeld in lid 1 van dit artikel tot de conclusie leidt dat de fabrikant zich niet aan de goede praktijken voor de vervaardiging houdt, wordt die informatie opgenomen in de in artikel 91 bedoelde databank voor vervaardiging en groothandel.

3. De conclusies van de inspectie van een fabrikant zijn in de hele Unie geldig.

4. Een bevoegde autoriteit, de Commissie of het Bureau kan een in een derde land gevestigde fabrikant verzoeken zich aan een in lid 1 bedoelde inspectie te onderwerpen, onverminderd eventuele overeenkomsten die zijn gesloten tussen de Unie en het derde land.

5. De importeurs van diergeneesmiddelen zorgen ervoor dat, voordat die middelen aan de Unie worden geleverd, de in een derde land gevestigde fabrikant in het bezit is van een door een bevoegde autoriteit afgegeven certificaat van goede praktijken voor de vervaardiging of dat er, indien het derde land partij is bij een tussen de Unie en het derde land gesloten overeenkomst, een gelijkwaardige bevestiging voorhanden is.

*Artikel 95***In de Unie gevestigde importeurs, fabrikanten en distributeurs van werkzame stoffen**

1. In de Unie gevestigde importeurs, fabrikanten en distributeurs van werkzame stoffen die als grondstoffen in diergeneesmiddelen worden gebruikt, melden hun activiteit aan bij de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar zij gevestigd zijn, en voldoen naargelang het geval aan de goede praktijken voor de vervaardiging of de goede distributiepraktijken.

2. Het aanmeldingsformulier voor het aanmelden van een activiteit bij de bevoegde autoriteit omvat ten minste de volgende informatie:

- a) naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel;
- b) de werkzame stoffen die zullen worden ingevoerd, vervaardigd of gedistribueerd;
- c) gedetailleerde gegevens met betrekking tot de locatie en de technische uitrusting.

▼B

3. De in lid 1 bedoelde importeurs, fabrikanten en distributeurs van werkzame stoffen dienen het aanmeldingsformulier ten minste 60 dagen vóór het tijdstip waarop zij met hun activiteit willen starten, bij de bevoegde autoriteit in. De importeurs, fabrikanten en distributeurs van werkzame stoffen die reeds vóór 28 januari 2022 actief zijn, dienen het aanmeldingsformulier uiterlijk op 29 maart 2022 bij de bevoegde autoriteit in.

4. De bevoegde autoriteit kan op basis van een risicobeoordeling besluiten een inspectie uit te voeren. Als de bevoegde autoriteit binnen 60 dagen na de ontvangst van het aanmeldingsformulier ter kennis brengt dat een inspectie zal worden uitgevoerd, wordt niet met de activiteit gestart vóór de bevoegde autoriteit ter kennis heeft gebracht dat met de activiteit mag worden gestart. In dat geval voert de bevoegde autoriteit de inspectie uit en deelt zij de resultaten van de inspectie aan de in lid 1 bedoelde importeurs, fabrikanten en distributeurs van werkzame stoffen mee binnen 60 dagen na de kennisgeving van haar voornemen om de inspectie uit te voeren. Als de bevoegde autoriteit niet binnen 60 dagen na de ontvangst van het aanmeldingsformulier ter kennis heeft gebracht dat een inspectie zal worden uitgevoerd, mag met de activiteit worden gestart.

5. De in lid 1 bedoelde importeurs, fabrikanten en distributeurs van werkzame stoffen verstrekken de bevoegde autoriteit jaarlijks een inventaris van de wijzigingen die hebben plaatsgevonden met betrekking tot de informatie die in het aanmeldingsformulier is meegedeeld. Alle wijzigingen die gevolgen voor de kwaliteit of de veiligheid van de vervaardigde, ingevoerde of gedistribueerde werkzame stoffen kunnen hebben, worden onmiddellijk gemeld.

6. De bevoegde autoriteiten voeren de overeenkomstig lid 2 van dit artikel en artikel 132 verschaft informatie in de in artikel 91 bedoelde databank voor vervaardiging en groothandel in.

7. Dit artikel laat artikel 94 onverlet.

8. De Commissie stelt door middel van uitvoeringshandelingen maatregelen vast met betrekking tot goede praktijken voor de distributie van werkzame stoffen die als grondstoffen in diergeneesmiddelen worden gebruikt. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

*Artikel 96***Registers**

1. De houder van een vergunning voor de vervaardiging registreert over alle diergeneesmiddelen die hij levert de volgende gegevens:

- a) datum van de transactie;
- b) benaming van het diergeneesmiddel, en in voorkomend geval het nummer van de vergunning voor het in de handel brengen en zo nodig de farmaceutische vorm en de sterkte;
- c) geleverde hoeveelheid;
- d) naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de ontvanger;
- e) partijnummer;
- f) uiterste gebruiksdatum.

▼B

2. De in lid 1 bedoelde registers zijn beschikbaar voor inspectie door de bevoegde autoriteiten tot één jaar na de uiterste gebruiksdatum van de partij of ten minste vijf jaar vanaf de vermelding in het register, indien dat langer is.

*Artikel 97***Gekwalificeerde persoon die verantwoordelijk is voor de vervaardiging en de vrijgave van partijen**

1. De houder van de vergunning voor de vervaardiging beschikt te allen tijde over de diensten van ten minste één gekwalificeerde persoon die voldoet aan de in dit artikel gestelde voorwaarden en die met name verantwoordelijk is voor het uitvoeren van de in dit artikel gespecificeerde taken.

2. De in lid 1 bedoelde gekwalificeerde persoon is houder van een universitair diploma in een of meer van de volgende exacte wetenschappen: farmacie, geneeskunde, diergeneeskunde, scheikunde, farmaceutische scheikunde en technologie, of biologie.

3. De in lid 1 bedoelde gekwalificeerde persoon dient gedurende minstens twee jaar praktijkervaring te hebben opgedaan in één of meer ondernemingen met een fabricagevergunning en activiteiten te hebben verricht op het gebied van kwaliteitsborging van geneesmiddelen, kwalitatieve analyse van geneesmiddelen, kwantitatieve analyse van werkzame stoffen, alsmede proeven en controles die noodzakelijk zijn om de kwaliteit van diergeneesmiddelen te garanderen.

De in de eerste alinea vereiste duur van de praktijkervaring mag met één jaar worden verminderd wanneer de universitaire opleiding ten minste vijf jaar duurt, en met anderhalf jaar wanneer deze ten minste zes jaar duurt.

4. Indien de houder van de vergunning voor de vervaardiging een natuurlijk persoon is die voldoet aan de in de leden 2 en 3 bedoelde voorwaarden, kan hij zelf de in lid 1 bedoelde verantwoordelijkheden op zich nemen.

5. De bevoegde autoriteit kan passende administratieve procedures vaststellen om te controleren of een in lid 1 bedoelde gekwalificeerde persoon aan de in de leden 2 en 3 bedoelde voorwaarden voldoet.

6. De in lid 1 bedoelde gekwalificeerde persoon zorgt ervoor dat elke partij diergeneesmiddelen wordt vervaardigd overeenkomstig goede praktijken voor de vervaardiging en getest overeenkomstig de bepalingen van de vergunning voor het in de handel brengen. Deze gekwalificeerde persoon stelt hiertoe een controleverslag op. Die controleverslagen zijn in de hele Unie geldig.

7. Indien diergeneesmiddelen worden ingevoerd, zorgt de in lid 1 bedoelde gekwalificeerde persoon ervoor dat elke ingevoerde productiepartij in de Unie een volledige kwalitatieve en kwantitatieve analyse van ten minste alle werkzame stoffen heeft ondergaan alsook alle andere tests die nodig zijn om de kwaliteit van de diergeneesmiddelen te waarborgen in overeenstemming met de voorschriften van de vergunning voor het in de handel brengen, en dat de vervaardigde partij voldoet aan goede praktijken voor de vervaardiging.

▼B

8. De in lid 1 bedoelde gekwalificeerde persoon houdt registers bij voor elke vrijgegeven productiepartij. Die registers worden bijgewerkt naarmate de activiteiten worden uitgevoerd en blijven steeds tot één jaar na de uiterste gebruiksdatum van de partij of ten minste vijf jaar vanaf de registratie, indien dat langer is, ter beschikking van de bevoegde autoriteit.

9. Indien diergeneesmiddelen die in de Unie zijn vervaardigd, worden uitgevoerd en nadien weer uit een derde land in de Unie worden ingevoerd, is lid 6 van toepassing.

10. Indien diergeneesmiddelen worden ingevoerd uit derde landen waarmee de Unie overeenkomsten heeft gesloten betreffende de toepassing van normen inzake goede praktijken voor de vervaardiging die ten minste gelijkwaardig zijn aan de normen die overeenkomstig artikel 93, lid 2, zijn vastgesteld en indien is aangetoond dat de in lid 6 van dit artikel bedoelde tests in het land van uitvoer zijn verricht, kan de gekwalificeerde persoon het in lid 6 van dit artikel bedoelde controleverslag opstellen zonder dat de in lid 7 van dit artikel bedoelde noodzakelijke tests zijn uitgevoerd, tenzij de bevoegde autoriteit van de lidstaat van invoer anders besluit.

*Artikel 98***Certificaten van diergeneesmiddelen**

1. Op verzoek van een fabrikant of een exporteur van diergeneesmiddelen of van de autoriteiten van een derde land dat deze invoert, certificeert de bevoegde autoriteit of het Bureau dat:

- a) de fabrikant houder is van een vergunning voor de vervaardiging;
- b) de fabrikant houder is van een certificaat van goede praktijken voor de vervaardiging zoals bedoeld in artikel 94; of
- c) voor het betrokken diergeneesmiddel in die lidstaat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend of, in het geval van een verzoek aan het Bureau, dat er een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen voor is verleend.

2. Wanneer dergelijke certificaten worden afgegeven, houdt de bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, rekening met de relevante geldende administratieve voorschriften met betrekking tot de inhoud en vorm van dergelijke certificaten.

*HOOFDSTUK VII***LEVERING EN GEBRUIK***Afdeling 1***Groothandel***Artikel 99***Vergunningen voor groothandel**

1. Voor groothandel in diergeneesmiddelen is een vergunning voor groothandel vereist.

2. Houders van een vergunning voor groothandel zijn in de Unie gevestigd.

▼B

3. Vergunningen voor groothandel zijn in de hele Unie geldig.
4. De lidstaten kunnen besluiten dat voor leveringen van kleine hoeveelheden diergeneesmiddelen tussen kleinhandelaars in dezelfde lidstaat geen vergunning voor groothandel vereist is.
5. In afwijking van lid 1 hoeft een houder van een vergunning voor de vervaardiging geen vergunning voor groothandel te bezitten voor de diergeneesmiddelen die onder de vergunning voor de vervaardiging vallen.
6. De Commissie stelt door middel van uitvoeringshandelingen maatregelen vast met betrekking tot goede praktijken voor de distributie van diergeneesmiddelen. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

*Artikel 100***Aanvraag van en procedure voor vergunningen voor groothandel**

1. Een aanvraag voor een vergunning voor groothandel wordt ingediend bij de bevoegde autoriteit in de lidstaat waar de locatie of locaties van de groothandelaar zich bevinden.
2. De aanvrager toont in zijn aanvraag aan dat hij voldoet aan de volgende voorschriften:
 - a) hij beschikt over technisch geschoold personeel en met name minstens één als verantwoordelijke persoon aangewezen persoon, die voldoet aan de voorwaarden waarin het nationale recht voorziet;
 - b) hij beschikt over voldoende passende bedrijfsruimte die voldoet aan de in de betrokken lidstaat gestelde voorschriften inzake de bewaring en behandeling van diergeneesmiddelen;
 - c) hij beschikt over een plan om te waarborgen dat, wanneer hij door de bevoegde autoriteiten of de Commissie wordt verplicht diergeneesmiddelen uit de handel te nemen of terug te roepen of wanneer hij hiertoe overgaat in overleg met de fabrikant of met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het betrokken diergeneesmiddel, dit uit de handel nemen of die terugroeping ook effectief plaatsvindt;
 - d) hij beschikt over een geschikt systeem van registers om te waarborgen dat aan de voorschriften van artikel 101 wordt voldaan;
 - e) hij beschikt over een verklaring dat hij voldoet aan de in artikel 101 bedoelde voorschriften.
3. De lidstaten stellen procedures vast voor het verlenen, weigeren, schorsen, herroepen of veranderen van vergunningen voor groothandel.
4. De termijn van de in lid 3 bedoelde procedures bedraagt maximaal 90 dagen vanaf, indien van toepassing, de datum waarop de bevoegde autoriteit de aanvraag overeenkomstig het nationale recht heeft ontvangen.
5. De bevoegde autoriteit:
 - a) stelt de aanvrager in kennis van de uitkomst van de beoordeling;

▼B

- b) verleent, weigert of verandert de vergunning voor groothandel; en
- c) voert de relevante gegevens van de vergunning in de in artikel 91 bedoelde databank voor vervaardiging en groothandel in.

*Artikel 101***Verplichtingen van groothandelaars**

1. Groothandelaars betrekken diergeneesmiddelen uitsluitend bij houders van een vergunning voor de vervaardiging of bij andere houders van een vergunning voor groothandel.
2. De groothandelaar levert de diergeneesmiddelen uitsluitend aan personen die overeenkomstig artikel 103, lid 1, in een lidstaat kleinhandelsactiviteiten mogen uitvoeren, aan andere groothandelaars in diergeneesmiddelen en aan andere personen of entiteiten overeenkomstig het nationale recht.
3. De houder van een vergunning voor groothandel beschikt te allen tijde over de diensten van ten minste één voor de groothandel verantwoordelijke persoon.
4. Groothandelaars garanderen binnen de grenzen van hun verantwoordelijkheid een voldoende en continue bevoorrading van diergeneesmiddelen aan personen die overeenkomstig artikel 103, lid 1, toelating hebben om deze af te leveren, zodat in de betrokken lidstaat wordt voorzien in de behoeften op het vlak van diergezondheid.
5. Een groothandelaar voldoet aan de in artikel 99, lid 6, bedoelde goede praktijken voor de distributie van diergeneesmiddelen.
6. Groothandelaars informeren de bevoegde autoriteit en, indien van toepassing, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen onmiddellijk over door hen ontvangen of aan hen aangeboden diergeneesmiddelen die zij identificeren als vervalste geneesmiddelen of waarvan zij vermoeden dat het vervalste geneesmiddelen zijn.
7. De groothandelaar houdt gedetailleerde registers bij, waarin voor elke transactie ten minste de volgende gegevens worden vermeld:
 - a) datum van de transactie;
 - b) benaming van het diergeneesmiddel, zo nodig met inbegrip van de farmaceutische vorm en de sterkte;
 - c) partijnummer;
 - d) vervaldatum van het diergeneesmiddel;
 - e) ontvangen of geleverde hoeveelheid, met vermelding van de grootte van de verpakking en het aantal verpakkingen;

▼B

f) naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de leverancier in geval van aankoop, of van de ontvanger in geval van verkoop.

8. Ten minste eenmaal per jaar voert de houder van een vergunning voor groothandel een nauwkeurige controle van de voorraden uit waarbij de geregistreerde inkomende en uitgaande diergeneesmiddelen worden vergeleken met de diergeneesmiddelen waarvan een voorraad wordt aangehouden. Verschillen worden geregistreerd. De registers worden gedurende vijf jaar ter beschikking gehouden voor inspectie door de bevoegde autoriteiten.

*Artikel 102***Parallelhandel in diergeneesmiddelen**

1. Voor de parallelhandel in diergeneesmiddelen zorgt de groothandelaar ervoor dat het diergeneesmiddel dat hij uit een lidstaat (de „lidstaat van herkomst”) wil betrekken en in een andere lidstaat (de „lidstaat van bestemming”) wil distribueren, een gemeenschappelijke oorsprong deelt met het diergeneesmiddel dat al is toegelaten in de lidstaat van bestemming. Diergeneesmiddelen worden geacht een gemeenschappelijke oorsprong te delen indien ze aan alle volgende voorwaarden voldoen:

- a) ze hebben dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van werkzame stoffen en hulpstoffen;
- b) ze hebben dezelfde farmaceutische vorm;
- c) ze hebben dezelfde klinische informatie en, indien van toepassing, dezelfde wachttijd; en
- d) ze zijn door dezelfde fabrikant of door een onder een licentie werkende fabrikant volgens dezelfde formule vervaardigd.

2. Het uit een lidstaat van herkomst betrokken diergeneesmiddel voldoet aan de etiketterings- en taalvereisten van de lidstaat van bestemming.

3. De bevoegde autoriteiten stellen administratieve procedures voor de parallelhandel in diergeneesmiddelen alsook administratieve procedures voor de goedkeuring van de aanvraag voor parallelhandel in dergelijke middelen vast.

4. De bevoegde autoriteiten van de lidstaat van bestemming maken de lijst van diergeneesmiddelen die in die lidstaat parallel worden verhandeld, bekend in de in artikel 55 bedoelde diergeneesmiddelendatabank.

5. Een groothandelaar die geen houder van een vergunning voor het in de handel brengen is, stelt de houder van de desbetreffende vergunning en de bevoegde autoriteit van de lidstaat van herkomst in kennis van zijn voornemen om het diergeneesmiddel parallel te verhandelen aan een lidstaat van bestemming.

6. Elke groothandelaar die van plan is een diergeneesmiddel parallel te verhandelen aan een lidstaat van bestemming, voldoet ten minste aan de volgende voorwaarden:

- a) aan de bevoegde autoriteit in de lidstaat van bestemming een verklaring afgeven en passende maatregelen treffen om ervoor te zorgen dat de groothandelaar in de lidstaat van herkomst de autoriteit op de hoogte houdt van eventuele kwesties betreffende diergeneesmiddelenbewaking;

▼B

- b) de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaat van bestemming minstens één maand voor de indiening, bij de bevoegde autoriteit, van de aanvraag voor parallelhandel in een diergeneesmiddel, in kennis stellen van het diergeneesmiddel dat uit de lidstaat van herkomst zal worden betrokken en dat in de lidstaat van bestemming in de handel zal worden gebracht;
 - c) aan de bevoegde autoriteit van de lidstaat van bestemming een schriftelijke verklaring verstrekken dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaat van bestemming overeenkomstig punt b) in kennis is gesteld, samen met een kopie van die kennisgeving;
 - d) een diergeneesmiddel dat om redenen van kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid in de lidstaat van herkomst of de lidstaat van bestemming uit de handel is genomen, niet verhandelen;
 - e) gegevens over vermoedelijke ongewenste effecten verzamelen en rapporteren aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het parallel verhandelde diergeneesmiddel.
7. Bij de in lid 4 bedoelde lijst wordt voor alle diergeneesmiddelen de volgende informatie gevoegd:
- a) benaming van de diergeneesmiddelen;
 - b) werkzame stoffen;
 - c) farmaceutische vormen;
 - d) indeling van de diergeneesmiddelen in de lidstaat van bestemming;
 - e) nummer van de vergunning voor het in de handel brengen van de diergeneesmiddelen in de lidstaat van herkomst;
 - f) nummer van de vergunning voor het in de handel brengen van de diergeneesmiddelen in de lidstaat van bestemming;
 - g) naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de groothandelaar in de lidstaat van herkomst en van de groothandelaar in de lidstaat van bestemming.
8. Dit artikel is niet van toepassing op diergeneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning is verleend.

Afdeling 2**Kleinhandel***Artikel 103***Kleinhandel in diergeneesmiddelen en bijhouden van registers**

1. De voorschriften betreffende kleinhandel in diergeneesmiddelen worden door het nationale recht bepaald, tenzij in deze verordening anders is bepaald.
2. Onverminderd artikel 99, lid 4, betrekken kleinhandelaars in diergeneesmiddelen deze geneesmiddelen alleen bij houders van een vergunning voor groothandel.
3. Kleinhandelaars in diergeneesmiddelen houden gedetailleerde registers bij, waarin voor elke transactie met diergeneesmiddelen waarvoor krachtens artikel 34 een diergeneeskundig voorschrift verplicht is, de volgende gegevens worden vermeld:

▼B

- a) datum van de transactie;
- b) benaming van het diergeneesmiddel, zo nodig met inbegrip van de farmaceutische vorm en de sterkte;
- c) partijnummer;
- d) ontvangen of geleverde hoeveelheid;
- e) naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de leverancier in geval van aankoop, of van de ontvanger in geval van verkoop;
- f) naam en contactgegevens van de dierenarts die het geneesmiddel voorschrijft en in voorkomend geval een kopie van het diergeneeskundig voorschrift;
- g) nummer van de vergunning voor het in de handel brengen.

4. Indien de lidstaten dit nodig achten, kunnen zij van kleinhandelaars verlangen dat deze gedetailleerde registers bijhouden van alle transacties met diergeneesmiddelen waarvoor geen diergeneeskundig voorschrift verplicht is.

5. Ten minste eenmaal per jaar voert de kleinhandelaar een nauwkeurige controle van de voorraden uit waarbij de inkomende en uitgaande diergeneesmiddelen worden vergeleken met de geneesmiddelen waarvan een voorraad wordt aangehouden. Verschillen worden geregistreerd. De resultaten van de nauwkeurige controle en de in lid 3 van dit artikel bedoelde registers worden overeenkomstig artikel 123 gedurende vijf jaar ter beschikking gehouden voor inspectie door de bevoegde autoriteiten.

6. De lidstaten kunnen voor de kleinhandel in diergeneesmiddelen op hun grondgebied voorwaarden opleggen die gerechtvaardigd zijn op basis van de bescherming van de volks- en de diergezondheid of het milieu, mits deze voorwaarden stroken met het recht van de Unie en evenredig en niet-discriminerend zijn.

Artikel 104

Kleinhandel op afstand in diergeneesmiddelen

1. Personen die overeenkomstig artikel 103, lid 1, van deze verordening diergeneesmiddelen mogen leveren, kunnen diergeneesmiddelen via diensten van de informatiemaatschappij in de zin van Richtlijn (EU) 2015/1535 van het Europees Parlement en de Raad ⁽⁷⁾ aanbieden aan natuurlijke personen of rechtspersonen die in de Unie gevestigd zijn, op voorwaarde dat voor die diergeneesmiddelen geen diergeneeskundig voorschrift op grond van artikel 34 van deze verordening nodig is en dat zij voldoen aan deze verordening en de toepasselijke wetgeving van de lidstaat waar de diergeneesmiddelen in het klein worden verkocht.

⁽⁷⁾ Richtlijn (EU) 2015/1535 van het Europees Parlement en de Raad van 9 september 2015 betreffende een informatieprocedure op het gebied van technische voorschriften en regels betreffende de diensten van de informatiemaatschappij (PB L 241 van 17.9.2015, blz. 1).

▼B

2. In afwijking van lid 1 van dit artikel kan een lidstaat personen die overeenkomstig artikel 103, lid 1, diergeneesmiddelen mogen leveren, de toestemming geven om via diensten van de informatiemaatschappij diergeneesmiddelen aan te bieden waarvoor op grond van artikel 34 een diergeneeskundig voorschrift nodig is, op voorwaarde dat de lidstaat in een veilig systeem voor dergelijke leveringen heeft voorzien. Dergelijke toestemming wordt uitsluitend verleend aan personen die op hun grondgebied gevestigd zijn, en de levering vindt uitsluitend plaats op het grondgebied van die lidstaat.

3. De in lid 2 bedoelde lidstaat zorgt ervoor dat er aangepaste maatregelen worden getroffen om te waarborgen dat bij levering via diensten van de informatiemaatschappij de vereisten betreffende een diergeneeskundig voorschrift in acht worden genomen, hij stelt de Commissie en de andere lidstaten in kennis indien hij gebruikmaakt van de in lid 2 bedoelde afwijking, en hij werkt zo nodig samen met de Commissie en de andere lidstaten om onbedoelde gevolgen van die levering te voorkomen. De lidstaten stellen voorschriften inzake passende sancties vast om te waarborgen dat de vastgestelde nationale voorschriften, met inbegrip van de voorschriften inzake de intrekking van dergelijke toestemmingen, worden nageleefd.

4. De in de leden 1 en 2 van dit artikel bedoelde personen en activiteiten worden onderworpen aan de in artikel 123 bedoelde controles door de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de kleinhandelaar is gevestigd.

5. Behalve de gegevens zoals bepaald in artikel 6 van Richtlijn 2000/31/EG van het Europees Parlement en de Raad⁽⁸⁾, verstrekken kleinhandelaars die diergeneesmiddelen aanbieden via diensten van de informatiemaatschappij ten minste de volgende gegevens:

- a) de contactgegevens van de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de kleinhandelaar die de diergeneesmiddelen aanbiedt, gevestigd is;
- b) een hyperlink naar de website van de lidstaat van vestiging in overeenstemming met lid 8 van dit artikel;
- c) het overeenkomstig lid 6 van dit artikel bepaalde gemeenschappelijke logo, duidelijk aangebracht op elke pagina van de website die verband houdt met het aanbod op afstand van diergeneesmiddelen, en een hyperlink bevat naar de vermelding van de kleinhandelaar in de in lid 8, onder c), van dit artikel bedoelde lijst van gemachtigde kleinhandelaars.

6. De Commissie stelt op grond van lid 7 een gemeenschappelijk logo vast dat in de gehele Unie herkenbaar is en waardoor de lidstaat kan worden geïdentificeerd waar de persoon is gevestigd die diergeneesmiddelen voor verkoop op afstand aanbiedt. Het logo wordt duidelijk aangebracht op websites die diergeneesmiddelen voor verkoop op afstand aanbieden.

7. De Commissie stelt het ontwerp van het in lid 6 van dit artikel bedoelde gemeenschappelijke logo door middel van uitvoeringshandelingen vast. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

⁽⁸⁾ Richtlijn 2000/31/EG van het Europees Parlement en de Raad van 8 juni 2000 betreffende bepaalde juridische aspecten van de diensten van de informatiemaatschappij, met name de elektronische handel, in de interne markt („Richtlijn inzake elektronische handel”) (PB L 178 van 17.7.2000, blz. 1).

▼B

8. Elke lidstaat zet een website op met betrekking tot de verkoop van diergeneesmiddelen op afstand, waarop ten minste de volgende gegevens worden verstrekt:

- a) gegevens over het nationale recht dat van toepassing is op het aanbieden van diergeneesmiddelen voor verkoop op afstand via diensten van de informatiemaatschappij overeenkomstig de leden 1 en 2, met inbegrip van gegevens over het feit dat er verschillen kunnen bestaan tussen de lidstaten met betrekking tot de classificatie van de levering van de diergeneesmiddelen;
- b) gegevens in verband met het gemeenschappelijke logo;
- c) een lijst van de in de lidstaat gevestigde kleinhandelaars die diergeneesmiddelen voor verkoop op afstand mogen aanbieden via diensten van de informatiemaatschappij overeenkomstig de leden 1 en 2, en de webadressen van die kleinhandelaars.

9. Het Bureau zet een website op met gegevens in verband met het gemeenschappelijke logo. De website van het Bureau vermeldt expliciet dat de websites van de lidstaten gegevens bevatten over de personen die in de betrokken lidstaten diergeneesmiddelen voor verkoop op afstand via diensten van de informatiemaatschappij mogen aanbieden.

10. De lidstaten kunnen op basis van de bescherming van de volksgezondheid gerechtvaardigde voorwaarden opleggen voor de kleinhandel in diergeneesmiddelen op hun grondgebied die via diensten van de informatiemaatschappij voor verkoop op afstand worden aangeboden.

11. De door de lidstaten opgezette websites bevatten een hyperlink naar de overeenkomstig lid 9 opgezette website van het Bureau.

Artikel 105

Diergeneeskundig voorschrift

1. Een diergeneeskundig voorschrift voor een antimicrobieel geneesmiddel voor metafylaxe wordt slechts afgegeven na een diagnose van de infectieziekte door een dierenarts.

2. De dierenarts is in staat een diergeneeskundig voorschrift voor antimicrobiële geneesmiddelen te verantwoorden, met name voor metafylaxe en voor profylaxe.

3. Een diergeneeskundig voorschrift wordt slechts afgegeven na een klinisch onderzoek of een andere behoorlijke beoordeling van de gezondheidstoestand van het dier of de groep dieren door een dierenarts.

4. In afwijking van artikel 4, punt 33, alsook van lid 3 van dit artikel, kan een lidstaat toestaan dat een diergeneeskundig voorschrift wordt afgegeven door een andere beroepsbeoefenaar dan een dierenarts, die op het moment van de inwerkingtreding van deze verordening door de toepasselijke nationale wetgeving daartoe gerechtigd is. Dergelijke voorschriften zijn alleen in die lidstaat geldig en zij mogen niet worden afgegeven voor antimicrobiële geneesmiddelen en andere diergeneesmiddelen waarvoor een diagnose door een dierenarts nodig is.

De leden 5, 6, 8, 9 en 11 van dit artikel zijn van overeenkomstige toepassing op diergeneeskundige voorschriften die door een andere beroepsbeoefenaar dan een dierenarts zijn afgegeven.

▼B

5. Het diergeneeskundig voorschrift bevat ten minste de volgende elementen:

- a) de identificatie van het te behandelen dier of de te behandelen groepen dieren;
- b) de volledige naam en contactgegevens van de houder of de eigenaar van het dier;
- c) de datum van afgifte;
- d) de volledige naam en contactgegevens van de dierenarts, voor zover beschikbaar met inbegrip van het beroepsnummer;
- e) de handtekening of een soortgelijke elektronische vorm van identificatie van de dierenarts;
- f) de benaming van het voorgeschreven geneesmiddel, met inbegrip van de werkzame stoffen ervan;
- g) de farmaceutische vorm en sterkte;
- h) de voorgeschreven hoeveelheid, of het aantal verpakkingen, met inbegrip van de grootte van de verpakking;
- i) het doseringsschema;
- j) voor voedselproducerende diersoorten, de wachttijd, zelfs als die nul is;
- k) de waarschuwingen die nodig zijn om een juist gebruik en, in voorkomend geval, een verstandig gebruik van antimicrobiële stoffen te waarborgen;
- l) indien een diergeneesmiddel wordt voorgeschreven overeenkomstig de artikelen 112, 113 en 114, een verklaring daarover;
- m) indien een diergeneesmiddel wordt voorgeschreven overeenkomstig artikel 107, leden 3 en 4, een verklaring daarover.

6. De voorgeschreven hoeveelheid geneesmiddelen wordt beperkt tot de hoeveelheid die voor de betrokken behandeling of therapie noodzakelijk is. Antimicrobiële geneesmiddelen voor metafylaxe of profylaxe worden slechts voor een beperkte duur voorgeschreven om de risicoperiode te dekken.

7. Overeenkomstig lid 3 afgegeven diergeneeskundige voorschriften worden in de hele Unie erkend.

8. De Commissie kan door middel van uitvoeringshandelingen een modelformaat voor de in lid 5 van dit artikel gestelde eisen vaststellen. Dat modelformaat wordt ook in elektronische vorm ter beschikking gesteld. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

9. Het geneesmiddel op voorschrift wordt geleverd in overeenstemming met het toepasselijke nationale recht.

10. Een diergeneeskundig voorschrift voor antimicrobiële geneesmiddelen is vijf dagen geldig vanaf de datum van afgifte.

11. Naast de in dit artikel vastgestelde vereisten kunnen de lidstaten registratieregels vaststellen die dierenartsen moeten naleven wanneer zij diergeneeskundige voorschriften afgeven.

▼B

12. Niettegenstaande artikel 34 mag een diergeneesmiddel waarvoor krachtens dat artikel een diergeneeskundig voorschrift nodig is, zonder diergeneeskundig voorschrift door een dierenarts zelf worden toegediend, tenzij in het toepasselijke nationale recht anders is bepaald. De dierenarts houdt registers van dergelijke persoonlijke toediening zonder voorschrift bij overeenkomstig het toepasselijke nationale recht.

Afdeling 3**Gebruik***Artikel 106***Gebruik van geneesmiddelen**

1. Diergeneesmiddelen worden gebruikt in overeenstemming met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen.

2. Het gebruik van diergeneesmiddelen overeenkomstig deze afdeling laat de artikelen 46 en 47 van Verordening (EU) 2016/429 onverlet.

3. De lidstaten kunnen procedures vaststellen die zij nodig achten voor de tenuitvoerlegging van de artikelen 110 tot en met 114 en 116.

4. In naar behoren gemotiveerde gevallen kunnen de lidstaten besluiten dat een diergeneesmiddel uitsluitend door een dierenarts mag worden toegediend.

5. Geïnactiveerde immunologische diergeneesmiddelen als bedoeld in artikel 2, lid 3, worden slechts in uitzonderlijke omstandigheden bij de daarin bedoelde dieren gebruikt, op diergeneeskundig voorschrift, en indien geen immunologisch diergeneesmiddel is toegelaten voor de doeldiersoort en de indicatie.

6. De Commissie stelt overeenkomstig artikel 147 gedelegeerde handelingen vast om dit artikel zo nodig aan te vullen, waarin de regels zijn neergelegd inzake passende maatregelen ter waarborging van het doeltreffende en veilige gebruik van toegelaten diergeneesmiddelen die worden voorgeschreven voor orale toediening langs andere wegen dan via gemedicineerde diervoeders, zoals het mengen van drinkwater met een diergeneesmiddel of handmatige menging van een diergeneesmiddel in diervoeder en toediening aan voedselproducerende dieren door de dierhouder. De Commissie houdt bij het vaststellen van die gedelegeerde handelingen rekening met het wetenschappelijk advies van het Bureau.

*Artikel 107***Gebruik van antimicrobiële geneesmiddelen**

1. Antimicrobiële geneesmiddelen worden niet routinematig toegepast, noch gebruikt om slechte hygiëne, ondermaatse veehouderijpraktijken, gebrekkige verzorging of wanbeheer van landbouwbedrijven te compenseren.

2. Antimicrobiële geneesmiddelen worden niet bij dieren gebruikt ter bevordering van de groei of met het oog op een grotere opbrengst.

▼B

3. Antimicrobiële geneesmiddelen worden niet gebruikt voor profylaxe, behalve in uitzonderlijke gevallen, voor de toediening aan een individueel dier of een beperkt aantal dieren wanneer het risico op een infectie of een besmettelijke ziekte erg hoog is en de gevolgen waarschijnlijk ernstig zullen zijn.

In dergelijke gevallen wordt het gebruik van antibiotische geneesmiddelen voor profylaxe beperkt tot de toediening aan één individueel dier, onder de voorwaarden van de eerste alinea.

4. Antimicrobiële geneesmiddelen worden alleen voor metafylaxe gebruikt wanneer het risico op verspreiding van een infectie of een besmettelijke ziekte bij de groep dieren hoog is en wanneer er geen andere passende alternatieven beschikbaar zijn. De lidstaten kunnen richtsnoeren verstrekken betreffende dergelijke andere passende alternatieven en ondersteunen actief de ontwikkeling en toepassing van richtsnoeren die een beter begrip bevorderen van de risicofactoren die aan metafylaxe verbonden zijn, met inbegrip van criteria om daar toch mee te beginnen.

5. Geneesmiddelen die de aangewezen antimicrobiële stoffen als bedoeld in artikel 37, lid 5, bevatten, worden niet overeenkomstig de artikelen 112, 113 en 114 gebruikt.

6. De Commissie kan door middel van uitvoeringshandelingen en rekening houdend met het wetenschappelijk advies van het Bureau een lijst van antimicrobiële stoffen vaststellen die:

- a) niet overeenkomstig de artikelen 112, 113 en 114 mogen worden gebruikt; of
- b) slechts onder bepaalde voorwaarden overeenkomstig de artikelen 112, 113 en 114 mogen worden gebruikt.

Wanneer de Commissie die uitvoeringshandelingen vaststelt, houdt zij rekening met de volgende criteria:

- a) de risico's voor de diergezondheid of de volksgezondheid indien de antimicrobiële stof overeenkomstig de artikelen 112, 113 en 114 wordt gebruikt;
- b) de risico's voor de diergezondheid of de volksgezondheid indien antimicrobiële resistentie optreedt;
- c) de beschikbaarheid van andere behandelingen voor dieren;
- d) de beschikbaarheid van andere antimicrobiële behandelingen voor mensen;
- e) gevolgen voor de aquacultuur en de dierhouderij indien het door de aanpak getroffen dier geen behandeling krijgt.

Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

7. Een lidstaat kan het gebruik van bepaalde antimicrobiële stoffen bij dieren op zijn grondgebied verder beperken of verbieden indien de toediening van die antimicrobiële stoffen aan dieren indruist tegen de tenuitvoerlegging van een nationaal beleid inzake verstandig gebruik van antimicrobiële stoffen.

8. Krachtens lid 7 door de lidstaten vastgestelde maatregelen zijn evenredig en gerechtvaardigd.

9. De lidstaten stellen de Commissie in kennis van alle maatregelen die zij op grond van lid 7 hebben genomen.



Artikel 108

Registratie door eigenaars en houders van voedselproducerende dieren

1. De eigenaars of — wanneer de dieren niet worden gehouden door de eigenaars — de houders van voedselproducerende dieren houden registers bij van de geneesmiddelen die zij gebruiken en, indien van toepassing, een kopie van het diergeneeskundig voorschrift.

2. De in lid 1 bedoelde registers omvatten:

- a) de datum waarop het geneesmiddel voor het eerst aan de dieren is toegediend;
- b) de benaming van het geneesmiddel;
- c) de hoeveelheid van het toegediende geneesmiddel;
- d) de naam of handelsnaam en de woonplaats of maatschappelijke zetel van de leverancier;
- e) de aankoopbewijzen van de geneesmiddelen die zij gebruiken;
- f) de identificatie van het behandelde dier of de behandelde groep dieren;
- g) de naam en de contactgegevens van de dierenarts die het geneesmiddel heeft voorgeschreven, indien van toepassing;
- h) de wachttijd, zelfs als die nul is;
- i) de duur van de behandeling.

3. Indien de gegevens die overeenkomstig lid 2 van dit artikel moeten worden opgeslagen, al terug te vinden zijn op de kopie van het diergeneeskundig voorschrift, in een op het bedrijf bijgehouden register of voor paardachtigen in het unieke, levenslang geldige identificatiedocument bedoeld in artikel 8, lid 4, hoeven zij niet apart te worden opgeslagen.

4. De lidstaten kunnen aanvullende vereisten vaststellen inzake registratie door eigenaars en houders van voedselproducerende dieren.

5. De gegevens in die registers worden overeenkomstig artikel 123 gedurende minstens vijf jaar ter beschikking gehouden voor inspectie door de bevoegde autoriteiten.

Artikel 109

Registratieverplichtingen voor paardachtigen

1. De Commissie stelt overeenkomstig artikel 147 gedelegeerde handelingen vast om deze verordening aan te vullen ten aanzien van de inhoud en de vorm van de gegevens die noodzakelijk zijn voor de toepassing van artikel 112, lid 4, en artikel 115, lid 5, en die vervat moeten zijn in het unieke, levenslang geldige identificatiedocument bedoeld in artikel 8, lid 4.

2. De Commissie bepaalt door middel van uitvoeringshandelingen de standaardformulieren voor het ingeven van de gegevens die noodzakelijk zijn voor de toepassing van artikel 112, lid 4, en artikel 115, lid 5, en die vervat moeten zijn in het unieke, levenslang geldige identificatiedocument bedoeld in artikel 8, lid 4. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.



Artikel 110

Gebruik van immunologische diergeneesmiddelen

1. De bevoegde autoriteiten kunnen overeenkomstig het toepasselijke nationale recht de vervaardiging, de invoer, de distributie, het bezit, de verkoop, de levering of het gebruik van immunologische diergeneesmiddelen op hun grondgebied of in een gedeelte daarvan verbieden indien aan ten minste een van de volgende voorwaarden is voldaan:

- a) de toediening van het geneesmiddel aan dieren kan de toepassing van een nationaal programma voor de diagnose, beheersing of uitroeiing van een dierziekte verstoren;
- b) de toediening van het geneesmiddel aan dieren kan moeilijkheden veroorzaken bij het certificeren van de afwezigheid van ziekten bij levende dieren dan wel van verontreinigingen van levensmiddelen of andere producten die van behandelde dieren afkomstig zijn;
- c) de stammen van ziekteverwekkers waartegen het geneesmiddel immuniteit moet verlenen, komen qua geografische verspreiding in het betrokken gebied nauwelijks voor.

2. Indien een diergeneesmiddel als bedoeld in artikel 116 van deze verordening ontbreekt, kan een bevoegde autoriteit in afwijking van artikel 106, lid 1, van deze verordening bij een uitbraak van een in de lijst opgenomen ziekte als bedoeld in artikel 5 van Verordening (EU) 2016/429 of een nieuwe ziekte als bedoeld in artikel 6 van die verordening, het gebruik van een immunologisch diergeneesmiddel dat in de Unie niet is toegelaten, toestaan.

3. Indien een immunologisch diergeneesmiddel toegelaten maar niet meer beschikbaar is in de Unie voor een ziekte die niet is bedoeld in artikel 5 of 6 van Verordening (EU) 2016/429 maar al in de Unie voorkomt, kan een bevoegde autoriteit in afwijking van artikel 106, lid 1, van deze verordening in het belang van de diergezondheid, het dierenwelzijn en de volksgezondheid het gebruik van een immunologisch diergeneesmiddel dat in de Unie niet is toegelaten, per geval toestaan.

4. De bevoegde autoriteiten stellen de Commissie onverwijld in kennis wanneer de leden 1, 2 en 3 worden toegepast, en verstrekken informatie over de bij de uitvoering van die leden opgelegde voorwaarden.

5. Indien een dier zal worden uitgevoerd naar een derde land en daarbij in dat derde land aan bepaalde bindende gezondheidsregels is onderworpen, kan een bevoegde autoriteit uitsluitend voor het betrokken dier het gebruik toestaan van een immunologisch diergeneesmiddel dat in de betrokken lidstaat niet onder een vergunning voor het in de handel brengen valt maar waarvan het gebruik is toegestaan in het derde land waarnaar het dier zal worden uitgevoerd.

Artikel 111

Gebruik van diergeneesmiddelen door dierenartsen die diensten verrichten in andere lidstaten

1. Een dierenarts die diensten verleent in een andere lidstaat dan die waar hij gevestigd is („lidstaat van ontvangst”) mag diergeneesmiddelen waarvoor in de lidstaat van ontvangst geen vergunning is verleend, bezitten en toedienen aan dieren of groepen dieren die hij verzorgt, in

▼B

de noodzakelijke hoeveelheid van maximaal de hoeveelheden die nodig zijn voor de behandeling die de dierenarts heeft voorgeschreven, mits aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- a) een vergunning voor het in de handel brengen van het aan de dieren toe te dienen diergeneesmiddel is verleend door de bevoegde autoriteiten van de lidstaat waar de dierenarts gevestigd is, of door de Commissie;
- b) de betrokken diergeneesmiddelen worden door de dierenarts in hun oorspronkelijke verpakking vervoerd;
- c) de dierenarts volgt de goede veterinaire praktijken die in de lidstaat van ontvangst worden toegepast;
- d) de dierenarts stelt de wachttijd vast die op de etikettering of in de bijsluiter van het gebruikte diergeneesmiddel is aangegeven;
- e) de dierenarts verstrekt geen diergeneesmiddelen in kleinhandel aan eigenaars of houders van dieren die in de ontvangende lidstaat worden verzorgd, tenzij dit in overeenstemming met de regelgeving van de lidstaat van ontvangst toelaatbaar is.

2. Lid 1 is niet van toepassing op immunologische diergeneesmiddelen, behalve in het geval van toxinen en sera.

Artikel 112

Gebruik van geneesmiddelen bij niet-voedselproducerende diersoorten buiten de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen

1. Indien in een lidstaat geen diergeneesmiddel is toegelaten voor een indicatie betreffende een niet-voedselproducerende diersoort, kan de verantwoordelijke dierenarts in afwijking van artikel 106, lid 1, de betrokken dieren uitzonderlijk op eigen verantwoordelijkheid en met name om onaanvaardbaar lijden te voorkomen, met de volgende geneesmiddelen behandelen:

- a) een diergeneesmiddel waarvoor krachtens deze verordening in de betrokken lidstaat of in een andere lidstaat een vergunning is verleend voor gebruik bij dezelfde soort of een andere diersoort voor dezelfde indicatie of voor een andere indicatie;
- b) indien er geen onder a) van dit lid bedoeld diergeneesmiddel bestaat, een geneesmiddel voor menselijk gebruik waarvoor een vergunning is verleend in overeenstemming met Richtlijn 2001/83/EG of Verordening (EG) nr. 726/2004;
- c) indien er geen onder a) of b) van dit lid bedoeld geneesmiddel bestaat, een diergeneesmiddel dat overeenkomstig een diergeneeskundig voorschrift ex tempore wordt bereid.

▼B

2. Indien er geen in lid 1 bedoeld geneesmiddel beschikbaar is, kan de verantwoordelijke dierenarts een niet-voedselproducerend dier uitzonderlijk op eigen verantwoordelijkheid en met name om onaanvaardbaar lijden te voorkomen, behandelen met een diergeneesmiddel dat in een derde land toegelaten is voor dezelfde diersoort en dezelfde indicatie, met uitzondering van immunologische diergeneesmiddelen.

3. De dierenarts kan het geneesmiddel persoonlijk toedienen of dit onder zijn verantwoordelijkheid door iemand anders laten doen, in overeenstemming met de nationale bepalingen.

4. Dit artikel is tevens van toepassing op de behandeling van paardachtigen door een dierenarts, op voorwaarde dat voor deze dieren in het unieke, levenslang geldige identificatiedocument bedoeld in artikel 8, lid 4, is verklaard dat zij niet bestemd zijn voor de slacht voor menselijke consumptie.

5. Dit artikel is ook van toepassing wanneer een toegelaten diergeneesmiddel niet beschikbaar is in de betrokken lidstaat.

Artikel 113

Gebruik van geneesmiddelen bij voedselproducerende landdiersoorten buiten de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen

1. Indien in een lidstaat geen diergeneesmiddel is toegelaten voor een indicatie betreffende een voedselproducerende landdiersoort, kan de verantwoordelijke dierenarts in afwijking van artikel 106, lid 1, de betrokken dieren uitzonderlijk op eigen verantwoordelijkheid en met name om onaanvaardbaar lijden te voorkomen, met de volgende geneesmiddelen behandelen:

- a) een diergeneesmiddel dat krachtens deze verordening in de betrokken lidstaat of in een andere lidstaat is toegelaten voor gebruik bij dezelfde of bij een andere voedselproducerende landdiersoort voor dezelfde indicatie of voor een andere indicatie;
- b) indien er geen onder a) van dit lid bedoeld diergeneesmiddel bestaat, een diergeneesmiddel dat krachtens deze verordening in de betrokken lidstaat is toegelaten voor gebruik bij een niet-voedselproducerende diersoort voor dezelfde indicatie;
- c) indien er geen onder a) of b) van dit lid bedoeld diergeneesmiddel bestaat, een geneesmiddel voor menselijk gebruik dat is toegelaten in overeenstemming met Richtlijn 2001/83/EG of Verordening (EG) nr. 726/2004; of
- d) indien er geen onder a), b) of c) van dit lid bedoeld geneesmiddel bestaat, een diergeneesmiddel dat overeenkomstig een diergeneeskundig voorschrift ex tempore wordt bereid.

2. Indien er geen in lid 1 bedoeld geneesmiddel beschikbaar is, kan de verantwoordelijke dierenarts voedselproducerende landdieren uitzonderlijk op eigen verantwoordelijkheid en met name om onaanvaardbaar lijden te voorkomen, behandelen met een diergeneesmiddel dat in een derde land toegelaten is voor dezelfde diersoort en dezelfde indicatie, met uitzondering van immunologische diergeneesmiddelen.

▼B

3. De dierenarts kan het geneesmiddel persoonlijk toedienen of dit onder zijn verantwoordelijkheid door iemand anders laten doen, in overeenstemming met de nationale bepalingen.
4. De farmacologisch werkzame stoffen in een geneesmiddel dat in overeenstemming met de leden 1 en 2 van dit artikel wordt gebruikt, zijn toegelaten in overeenstemming met Verordening (EG) nr. 470/2009 en elke op basis daarvan vastgestelde handeling.
5. Dit artikel is ook van toepassing wanneer een toegelaten diergeneesmiddel niet beschikbaar is in de betrokken lidstaat.

*Artikel 114***Gebruik van diergeneesmiddelen voor voedselproducerende waterdiersoorten**

1. Indien in een lidstaat geen diergeneesmiddel is toegelaten voor een indicatie betreffende een voedselproducerende waterdiersoort, kan de verantwoordelijke dierenarts in afwijking van artikel 106, lid 1, de betrokken dieren op eigen verantwoordelijkheid en met name om onaanvaardbaar lijden te voorkomen, met de volgende geneesmiddelen behandelen:

- a) een diergeneesmiddel dat krachtens deze verordening in de betrokken lidstaat of in een andere lidstaat is toegelaten voor gebruik bij dezelfde of bij een andere voedselproducerende waterdiersoort en voor dezelfde indicatie of voor een andere indicatie;
- b) indien er geen onder a) van dit lid bedoeld diergeneesmiddel bestaat, een diergeneesmiddel dat krachtens deze verordening in de betrokken lidstaat of in een andere lidstaat is toegelaten voor gebruik bij een voedselproducerende landdiersoort en dat een stof bevat die voorkomt op de overeenkomstig lid 3 vastgestelde lijst;
- c) indien er geen onder a) of b) van dit lid bedoeld diergeneesmiddel bestaat, een geneesmiddel voor menselijk gebruik dat is toegelaten in overeenstemming met Richtlijn 2001/83/EG of Verordening (EG) nr. 726/2004 en dat stoffen bevat die voorkomen op de overeenkomstig lid 3 van dit artikel vastgestelde lijst; of
- d) indien er geen onder a), b) of c) van dit lid bedoeld diergeneesmiddel bestaat, een diergeneesmiddel dat overeenkomstig een diergeneeskundig voorschrift ex tempore wordt bereid.

2. Tot de in lid 3 bedoelde lijst is vastgesteld, kan de verantwoordelijke dierenarts in afwijking van lid 1, onder b) en c), voedselproducerende waterdiersoorten van een bepaalde houderij uitzonderlijk op eigen verantwoordelijkheid en met name om onaanvaardbaar lijden te voorkomen, met de volgende geneesmiddelen behandelen:

- a) een diergeneesmiddel dat krachtens deze verordening in de betrokken lidstaat of in een andere lidstaat is toegelaten voor gebruik bij een voedselproducerende landdiersoort;
- b) indien er geen onder a) van dit lid bedoeld diergeneesmiddel bestaat, een geneesmiddel voor menselijk gebruik dat is toegelaten in overeenstemming met Richtlijn 2001/83/EG of Verordening (EG) nr. 726/2004.

▼B

3. De Commissie stelt binnen vijf jaar na 28 januari 2022 door middel van uitvoeringshandelingen een lijst vast van stoffen die worden gebruikt in diergeneesmiddelen die in de Unie zijn toegelaten voor gebruik bij voedselproducerende landdiersoorten, of van stoffen die vervat zijn in een geneesmiddel voor menselijk gebruik waarvoor in de Unie een vergunning is verleend in overeenstemming met Richtlijn 2001/83/EG of Verordening (EG) nr. 726/2004, welke overeenkomstig lid 1 van dit artikel mogen worden gebruikt bij voedselproducerende waterdiersoorten. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

Wanneer de Commissie die uitvoeringshandelingen vaststelt, houdt zij rekening met de volgende criteria:

- a) de risico's voor het milieu wanneer de voedselproducerende waterdiersoorten met deze stoffen worden behandeld;
- b) de gevolgen voor de diergezondheid en de volksgezondheid indien de getroffen voedselproducerende waterdiersoorten een overeenkomstig artikel 107, lid 6, in de lijst opgenomen antimicrobiële stof niet kunnen krijgen;
- c) beschikbaarheid van of gebrek aan andere geneesmiddelen, behandelingen of maatregelen ter preventie of behandeling van ziekten of bepaalde indicaties bij voedselproducerende waterdiersoorten.

4. Indien er geen in de leden 1 en 2 bedoeld geneesmiddel beschikbaar is, kan de verantwoordelijke dierenarts voedselproducerende waterdiersoorten uitzonderlijk op eigen verantwoordelijkheid en met name om onaanvaardbaar lijden te voorkomen, behandelen met een diergeneesmiddel dat in een derde land toegelaten is voor dezelfde soort en dezelfde indicatie, met uitzondering van immunologische diergeneesmiddelen.

5. De dierenarts kan het geneesmiddel persoonlijk toedienen of dit onder zijn verantwoordelijkheid door iemand anders laten doen, in overeenstemming met de nationale bepalingen.

6. De farmacologisch werkzame stoffen in een geneesmiddel dat in overeenstemming met de leden 1, 2 en 4 van dit artikel wordt gebruikt, zijn toegelaten in overeenstemming met Verordening (EG) nr. 470/2009 en elke op basis daarvan vastgestelde handeling.

7. Dit artikel is ook van toepassing wanneer een toegelaten diergeneesmiddel niet beschikbaar is in de betrokken lidstaat.

Artikel 115

Wachttijd voor geneesmiddelen die worden gebruikt bij voedselproducerende diersoorten buiten de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen

1. Tenzij de samenvatting van productkenmerken voor de desbetreffende diersoort een wachttijd vermeldt, wordt met het oog op de toepassing van de artikelen 113 en 114 door de dierenarts een wachttijd bepaald in overeenstemming met de volgende criteria:

- a) voor vlees en afval van voedselproducerende zoogdieren en pluimvee en gekweekt vee en wild bedraagt de wachttijd niet minder dan:

▼B

- i) de langste wachttijd in de samenvatting van productkenmerken voor vlees en slachtafval, vermenigvuldigd met factor 1,5;
 - ii) 28 dagen indien voor het geneesmiddel geen vergunning is verleend voor voedselproducerende dieren;
 - iii) één dag indien voor het geneesmiddel een wachttijd van nul geldt en als het wordt gebruikt bij een andere taxonomische familie dan de doeldiersoort waarvoor de vergunning is verleend;
- b) voor melk van dieren die melk voor menselijke consumptie produceren, bedraagt de wachttijd niet minder dan:
 - i) de langste wachttijd voor melk in de samenvatting van productkenmerken voor alle diersoorten, vermenigvuldigd met factor 1,5;
 - ii) zeven dagen indien voor het geneesmiddel geen vergunning is verleend voor dieren die melk voor menselijke consumptie produceren;
 - iii) één dag indien voor het geneesmiddel de wachttijd nul is;
- c) voor eieren van dieren die eieren voor menselijke consumptie produceren, bedraagt de wachttijd niet minder dan:
 - i) de langste wachttijd voor eieren in de samenvatting van productkenmerken voor alle diersoorten, vermenigvuldigd met factor 1,5;
 - ii) tien dagen indien voor het geneesmiddel geen vergunning is verleend voor dieren die eieren voor menselijke consumptie produceren;
- d) voor waterdiersoorten die vlees voor menselijke consumptie produceren, bedraagt de wachttijd niet minder dan:
 - i) de langste wachttijd in de samenvatting van productkenmerken voor waterdiersoorten vermenigvuldigd met factor 1,5 en uitgedrukt in graaddagen;
 - ii) de langste wachttijd in de samenvatting van productkenmerken voor voedselproducerende diersoorten vermenigvuldigd met factor 50 en uitgedrukt in graaddagen — maar niet meer dan 500 graaddagen — indien voor het geneesmiddel een vergunning is verleend voor voedselproducerende landdiersoorten;
 - iii) 500 graaddagen indien voor het geneesmiddel geen vergunning is verleend voor voedselproducerende diersoorten;
 - iv) 25 graaddagen indien de langste wachttijd voor een diersoort nul is.

▼B

2. Indien de berekening van de wachttijd overeenkomstig lid 1, onder a), i), onder b), i), onder c), i), en onder d), i) en ii), uitkomt op een fractie van dagen, wordt de wachttijd naar boven toe afgerond op het dichtstbijzijnde hele aantal dagen.

3. De Commissie stelt overeenkomstig artikel 147 gedelegeerde handelingen vast om het onderhavige artikel te wijzigen door de bepalingen van de leden 1 en 4 ervan aan te passen in het licht van nieuw wetenschappelijk bewijs.

4. Voor bijen bepaalt de dierenarts de passende wachttijd door de specifieke situatie van de bijenkorf of bijenkorven per geval te beoordelen en met name het risico op residuen in honing of andere uit bijenkorven geoogste en voor menselijke consumptie bestemde levensmiddelen te evalueren.

5. In afwijking van artikel 113, leden 1 en 4, stelt de Commissie door middel van uitvoeringshandelingen een lijst vast van stoffen die essentieel zijn voor de behandeling van paardachtigen, of die klinische toegevoegde waarde bieden in vergelijking met andere beschikbare behandelingsmogelijkheden voor paardachtigen en waarvoor de wachttijd voor paardachtigen zes maanden bedraagt. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

*Artikel 116***Gezondheidssituatie**

Indien de situatie van de diergezondheid of de volksgezondheid dit vereist, kan een bevoegde autoriteit in afwijking van artikel 106, lid 1, toestaan dat op haar grondgebied diergeneesmiddelen worden gebruikt waarvoor in die lidstaat geen vergunning is verleend maar waarvoor in een andere lidstaat wel een vergunning voor het in de handel brengen is verleend.

*Artikel 117***Inzameling en verwijdering van afval van diergeneesmiddelen**

De lidstaten zorgen ervoor dat er geschikte systemen beschikbaar zijn voor de inzameling en verwijdering van afval van diergeneesmiddelen.

*Artikel 118***In de Unie ingevoerde dieren of producten van dierlijke oorsprong**

1. Artikel 107, lid 2, is van overeenkomstige toepassing op marktdeelnemers in derde landen en die marktdeelnemers mogen de aangewezen antimicrobiële stoffen als bedoeld in artikel 37, lid 5, niet gebruiken voor zover dat relevant is voor dieren of producten van dierlijke oorsprong die uit dergelijke derde landen naar de Unie worden uitgevoerd.

2. De Commissie stelt overeenkomstig artikel 147 gedelegeerde handelingen vast om het onderhavige artikel aan te vullen met de nodige gedetailleerde voorschriften betreffende de toepassing van lid 1 van dit artikel.



Afdeling 4

Reclame

Artikel 119

Reclame voor diergeneesmiddelen

1. In een lidstaat mag alleen reclame worden gemaakt voor diergeneesmiddelen die in die lidstaat toegelaten of geregistreerd zijn, tenzij de bevoegde autoriteit anders besluit overeenkomstig het toepasselijke nationale recht.
2. Uit de reclame voor een diergeneesmiddel blijkt duidelijk dat het gericht is op de bevordering van het leveren, het verkopen, het voor-schrijven, het distribueren of het gebruiken van diergeneesmiddelen.
3. De reclame mag niet zodanig geformuleerd zijn dat de indruk wordt gewekt dat het diergeneesmiddel een diervoeder of een biocide zou kunnen zijn.
4. De reclame strookt met de samenvatting van de productkenmerken van het diergeneesmiddel waarvoor reclame wordt gemaakt.
5. De reclame bevat onder geen enkele vorm gegevens die mislei-dend kunnen zijn of tot onjuist gebruik van het diergeneesmiddel kun-nen leiden.
6. De reclame bevordert het verantwoorde gebruik van het dierge-neesmiddel, door het objectief voor te stellen zonder de eigenschappen ervan te overdrijven.
7. Bij schorsing van een vergunning voor het in de handel brengen is het verboden gedurende die schorsing reclame te maken voor het dier-geneesmiddel in de lidstaat waar de vergunning is geschorst.
8. Met uitzondering van kleine hoeveelheden monsters worden dier-geneesmiddelen niet voor promotiedoeleinden verspreid.
9. Antimicrobiële diergeneesmiddelen worden niet voor promotie-doeleinden verspreid als monsters of in enige andere aanbiedingsvorm.
10. De in lid 8 bedoelde monsters worden op passende wijze geëti-ketteerd, met de vermelding dat het monsters betreft, en zij worden rechtstreeks afgegeven aan dierenartsen of andere personen die derge-lijke diergeneesmiddelen mogen verstrekken tijdens gesponsorde eve-nementen, of aan handelsvertegenwoordigers, die ze mogen verstrekken tijdens hun bezoeken.

Artikel 120

Reclame voor diergeneesmiddelen waarvoor een diergeneeskundig voorschrift vereist is

1. Reclame voor diergeneesmiddelen waarvoor overeenkomstig arti-kel 34 een diergeneeskundig voorschrift vereist is, is slechts toegestaan wanneer die uitsluitend bij de volgende personen wordt gemaakt:
 - a) dierenartsen;
 - b) personen die overeenkomstig het nationale recht diergeneesmiddelen mogen leveren.

▼B

2. In afwijking van lid 1 van dit artikel mogen de lidstaten toestaan dat bij professionele houders van dieren reclame wordt gemaakt voor diergeneesmiddelen waarvoor overeenkomstig artikel 34 een diergeneeskundig voorschrift vereist is, voor zover de volgende voorwaarden worden nageleefd:

- a) de reclame beperkt zich tot immunologische diergeneesmiddelen;
- b) de reclame omvat een uitdrukkelijke oproep aan de professionele houders van dieren om de dierenarts te raadplegen over het immunologische diergeneesmiddel.

3. Niettegenstaande de leden 1 en 2 van dit artikel is elke vorm van reclame verboden voor geïnactiveerde immunologische diergeneesmiddelen die zijn vervaardigd uit pathogenen en antigenen afkomstig van een dier of van dieren in een epidemiologische eenheid en die gebruikt worden voor de behandeling van dat dier of die dieren in diezelfde epidemiologische eenheid of voor de behandeling van een dier of dieren uit een eenheid met een bevestigd epidemiologisch verband.

*Artikel 121***Stimulering van de verkoop van geneesmiddelen die bij dieren worden gebruikt**

1. In het kader van de stimulering van de verkoop van geneesmiddelen aan personen die overeenkomstig deze verordening gerechtigd zijn om deze voor te schrijven of af te leveren, worden hun geen premies of voordelen in geld of in natura toegekend, aangeboden of in het vooruitzicht gesteld, tenzij deze een zeer geringe waarde hebben of relevant zijn voor het voorschrijven of afleveren van geneesmiddelen.

2. De in lid 1 bedoelde personen die gerechtigd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren, vragen noch aanvaarden zaken die krachtens dat lid verboden zijn.

3. Lid 1 vormt geen belemmering voor de gastvrijheid die rechtstreeks of indirect wordt geboden tijdens bijeenkomsten met een uitsluitend beroepsmatig en wetenschappelijk karakter. Deze gastvrijheid dient zich steeds strikt te beperken tot de hoofddoelen van de bijeenkomst.

4. De leden 1, 2 en 3 doen geen afbreuk aan bestaande maatregelen of handelspraktijken in de lidstaten inzake prijzen, marges en kortingen.

*Artikel 122***Tenuitvoerlegging van de bepalingen inzake reclame**

De lidstaten kunnen procedures vaststellen die zij nodig achten voor de tenuitvoerlegging van de artikelen 119, 120 en 121.

*HOOFDSTUK VIII***INSPECTIES EN CONTROLES***Artikel 123***Controles**

1. De bevoegde autoriteiten verrichten controles van de volgende personen:

- a) fabrikanten en importeurs van diergeneesmiddelen en werkzame stoffen;
- b) distributeurs van werkzame stoffen;
- c) houders van een vergunning voor het in de handel brengen;

▼B

- d) houders van een vergunning voor groothandel;
- e) kleinhandelaars;
- f) eigenaars en houders van voedselproducerende dieren;
- g) dierenartsen;
- h) houders van een registratie voor homeopathische diergeneesmiddelen;
- i) houders van in artikel 5, lid 6, bedoelde diergeneesmiddelen; en
- j) alle andere personen op wie uit hoofde van deze verordening verplichtingen rusten.

2. De in lid 1 bedoelde controles worden regelmatig, op risicobasis, verricht om na te gaan of de in lid 1 bedoelde personen aan de bepalingen van deze verordening voldoen.

3. De controles op risicobasis als bedoeld in lid 2 worden verricht door de bevoegde autoriteiten, waarbij rekening wordt gehouden met ten minste:

- a) de intrinsieke risico's die verbonden zijn aan de activiteiten van de in lid 1 bedoelde personen en de locatie van hun activiteiten;
- b) de resultaten van eerdere controles van de in lid 1 bedoelde personen en hun eerdere naleving;
- c) informatie die kan wijzen op niet-naleving;
- d) de mogelijke gevolgen van niet-naleving op de volksgezondheid, de diergezondheid, het dierenwelzijn en het milieu.

4. Controles kunnen eveneens worden verricht op verzoek van een bevoegde autoriteit van een andere lidstaat, de Commissie of het Bureau.

5. Controles worden verricht door vertegenwoordigers van de bevoegde autoriteit.

6. Als onderdeel van de controles kunnen inspecties worden uitgevoerd. Die inspecties kunnen onaangekondigd plaatsvinden. Tijdens die inspecties zijn de vertegenwoordigers van een bevoegde autoriteit ten minste bevoegd om:

- a) de gebouwen, uitrusting, vervoermiddelen, registers, bescheiden en systemen te inspecteren die verband houden met het doel van de inspectie;
- b) inspecties te verrichten en monsters te nemen met de bedoeling om deze voor een onafhankelijke analyse door een officieel laboratorium voor geneesmiddelencontrole of een daartoe door een lidstaat aangewezen laboratorium voor te leggen;
- c) bewijsmateriaal te documenteren dat de vertegenwoordigers noodzakelijk achten;
- d) dezelfde controles te verrichten van elke partij die bij, voor of door de in lid 1 bedoelde personen belast is met de uit hoofde van deze verordening vereiste taken.

7. De vertegenwoordigers van de bevoegde autoriteiten houden gegevens bij van elke controle die zij verrichten, en stellen zo nodig een verslag op. De in lid 1 bedoelde persoon wordt door de bevoegde autoriteit onmiddellijk schriftelijk in kennis gesteld van gevallen van niet-naleving die bij de controles aan het licht zijn komen, en krijgt de gelegenheid om binnen een door de bevoegde autoriteit gestelde termijn opmerkingen te maken.

▼B

8. De bevoegde autoriteiten beschikken over procedures of regelingen om te waarborgen dat de personeelsleden die controles verrichten, vrij van elk belangenconflict zijn.

*Artikel 124***Audits door de Commissie**

De Commissie kan in de lidstaten audits van hun bevoegde autoriteiten uitvoeren om de geschiktheid van de door die bevoegde autoriteiten verrichte controles te bevestigen. Deze audits worden gecoördineerd met de betrokken lidstaat en worden zodanig uitgevoerd dat onnodige administratieve lasten worden vermeden.

Na elke audit stelt de Commissie een ontwerpverslag op met daarin, indien nodig, aanbevelingen voor de betrokken lidstaat. De Commissie zendt het ontwerpverslag voor opmerkingen toe aan de bevoegde autoriteit en houdt met deze eventuele opmerkingen rekening bij de opstelling van het definitieve verslag. De Commissie maakt het definitieve verslag en de opmerkingen openbaar.

*Artikel 125***Goedkeuringscertificaat**

Indien de desbetreffende grondstof in een monografie van de Europese Farmacopee voorkomt, kan de autoriteit voor de standaardisering van nomenclaturen en kwaliteitsnormen in de zin van het bij Besluit 94/358/EG van de Raad⁽⁹⁾ aanvaarde Verdrag inzake een Europese farmacopee (Europees directoraat voor de kwaliteit van geneesmiddelen en gezondheidszorg — European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare, „EDQM”) de Commissie of het Bureau verzoeken een inspectie door een bevoegde autoriteit te laten verrichten om te controleren of de gegevens die voor het verkrijgen van een goedkeuringscertificaat zijn ingediend, in overeenstemming zijn met de monografieën van de Europese Farmacopee.

*Artikel 126***Bijzondere regels voor inspecties in het kader van diergeneesmiddelenbewaking**

1. De bevoegde autoriteiten en het Bureau waarborgen dat alle basisdossiers diergeneesmiddelenbewakingssysteem in de Unie regelmatig worden gecontroleerd en dat de diergeneesmiddelenbewakingssystemen correct worden toegepast.

2. Het Bureau coördineert en de bevoegde autoriteiten voeren inspecties uit van de diergeneesmiddelenbewakingssystemen van diergeneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend overeenkomstig artikel 44.

3. De bevoegde autoriteiten voeren inspecties uit van de diergeneesmiddelenbewakingssystemen van diergeneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend overeenkomstig de artikelen 47, 49, 52 en 53.

4. De bevoegde autoriteiten van de lidstaten waar de basisdossiers diergeneesmiddelenbewakingssystemen zich bevinden, voeren inspecties uit van de basisdossiers diergeneesmiddelenbewakingssystemen.

⁽⁹⁾ Besluit 94/358/EG van de Raad van 16 juni 1994 houdende aanvaarding namens de Europese Gemeenschap van het Verdrag inzake de samenstelling van een Europese farmacopee (PB L 158 van 25.6.1994, blz. 17).

▼B

5. Niettegenstaande lid 4 van dit artikel en op grond van artikel 80 kan een bevoegde autoriteit deelnemen aan initiatieven in het kader van werkverdeling en de delegatie van verantwoordelijkheden met andere bevoegde autoriteiten om dubbele inspecties van diergeneesmiddelenbewakingssystemen te voorkomen.

6. De resultaten van de inspecties in het kader van de diergeneesmiddelenbewaking worden opgeslagen in de databank inzake diergeneesmiddelenbewaking als bedoeld in artikel 74.

*Artikel 127***Bewijs van de kwaliteit van diergeneesmiddelen**

1. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen beschikt over de resultaten van de controletests op het diergeneesmiddel of op de bestanddelen en op de tussenproducten tijdens het vervaardigingsproces die zijn verricht volgens de methoden die voor de vergunning voor het in de handel brengen zijn vastgesteld.

2. Indien een bevoegde autoriteit vaststelt dat een partij van een diergeneesmiddel niet in overeenstemming is met het controleverslag van de fabrikant of met de specificaties in de vergunning voor het in de handel brengen, neemt zij maatregelen ten aanzien van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de fabrikant; zij stelt de bevoegde autoriteiten van de andere lidstaten waar voor het diergeneesmiddel een vergunning is verleend, alsook het Bureau indien voor het diergeneesmiddel een vergunning is verleend volgens de gecentraliseerde procedure, hiervan in kennis.

*Artikel 128***Specifiek bewijs van de kwaliteit van het geneesmiddel voor immunologische diergeneesmiddelen**

1. Voor de in artikel 127, lid 1, bedoelde aanvraag kunnen de bevoegde autoriteiten van de houder van een vergunning voor het in de handel brengen van immunologische diergeneesmiddelen verlangen dat zij kopieën van alle controleverslagen, ondertekend door de bevoegde persoon overeenkomstig artikel 97, aan de bevoegde autoriteiten voorleggen.

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen van immunologische diergeneesmiddelen zorgt ervoor dat er van elke partij diergeneesmiddelen ten minste tot de uiterste gebruiksdatum ervan voldoende monsters in voorraad worden gehouden en verschaft deze op verzoek onmiddellijk aan de bevoegde autoriteiten.

3. Indien dit noodzakelijk is om redenen van menselijke of diergezondheid kan een bevoegde autoriteit van de houder van een vergunning voor het in de handel brengen van een immunologisch diergeneesmiddel verlangen dat deze, vóór dit geneesmiddel in de handel wordt gebracht, aan een officieel laboratorium voor geneesmiddelencontrole ter controle monsters verschaft van partijen van het bulkproduct of van het immunologisch diergeneesmiddel.

▼B

4. Op verzoek van een bevoegde autoriteit levert de houder van de vergunning voor het in de handel brengen dadelijk de in lid 2 bedoelde monsters, samen met de in lid 1 bedoelde controleverslagen, voor controletests. De bevoegde autoriteit stelt de bevoegde autoriteiten in de andere lidstaten waar voor het immunologisch diergeneesmiddel een vergunning is verleend, alsook het EDQM en het Bureau indien voor dat immunologisch diergeneesmiddel een vergunning is verleend volgens de gecentraliseerde procedure, in kennis van zijn voornemen om partijen van het immunologisch diergeneesmiddel te controleren.

5. Op basis van de in dit hoofdstuk bedoelde controleverslagen voert het met de controle belaste laboratorium op de geleverde monsters alle door de fabrikant op het afgewerkte immunologisch diergeneesmiddel uitgevoerde tests opnieuw uit overeenkomstig de hiertoe in zijn dossier voor de vergunning voor het in de handel brengen vervatte relevante specificaties.

6. De lijst van de door het met de controle belaste laboratorium opnieuw uit te voeren tests wordt evenwel beperkt tot de tests die gerechtvaardigd zijn, op voorwaarde dat alle bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten hiermee instemmen, en ook het EDQM, als dat relevant is.

Voor immunologische diergeneesmiddelen waarvoor krachtens de gecentraliseerde procedure een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, kan de lijst van de door het controlelaboratorium opnieuw uit te voeren tests alleen worden ingekort als het Bureau daarmee instemt.

7. De bevoegde autoriteiten erkennen de resultaten van de in lid 5 bedoelde tests.

8. Tenzij aan de Commissie wordt medegedeeld dat meer tijd nodig is om de analyses te voltooien, zien de bevoegde autoriteiten erop toe dat de controle binnen zestig dagen na ontvangst van de monsters en de controleverslagen wordt uitgevoerd.

9. De bevoegde autoriteit stelt de bevoegde autoriteiten van andere betrokken lidstaten, het EDQM, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en in voorkomend geval de fabrikant, binnen dezelfde termijn in kennis van het resultaat van de tests.

10. De bevoegde autoriteiten verifiëren dat de productieprocessen die worden gebruikt voor de vervaardiging van immunologische diergeneesmiddelen, gevalideerd zijn en dat de consistentie van de partijen is gewaarborgd.

*HOOFDSTUK IX***BEPERKINGEN EN SANCTIES***Artikel 129***Tijdelijke beperkende veiligheidsmaatregelen**

1. Indien een risico voor de volksgezondheid, de diergezondheid of het milieu een dringend optreden vereist, kunnen de bevoegde autoriteit en, indien voor het diergeneesmiddel een gecentraliseerde vergunning is verleend, ook de Commissie tijdelijke beperkende veiligheidsmaatregelen opleggen aan de houder van de vergunning voor het in de handel

▼B

brengen en andere personen die verplichtingen uit hoofde van deze verordening hebben. Die tijdelijke beperkende veiligheidsmaatregelen kunnen het volgende omvatten:

- a) beperking van de levering van het diergeneesmiddel op verzoek van de bevoegde autoriteit en, indien voor de diergeneesmiddelen een gecentraliseerde vergunning is verleend, ook op verzoek van de Commissie aan de bevoegde autoriteit;
- b) beperking van het gebruik van het diergeneesmiddel op verzoek van de bevoegde autoriteit en, indien voor de diergeneesmiddelen een gecentraliseerde vergunning is verleend, ook op verzoek van de Commissie aan de bevoegde autoriteit;
- c) schorsing van een vergunning voor het in de handel brengen door de bevoegde autoriteit die de vergunning heeft verleend en, indien voor het diergeneesmiddel een gecentraliseerde vergunning is verleend, door de Commissie.

2. De bevoegde autoriteit in kwestie stelt de andere bevoegde autoriteiten en de Commissie uiterlijk de volgende werkdag in kennis van tijdelijke beperkende veiligheidsmaatregelen. Indien het een gecentraliseerde vergunning betreft, stelt de Commissie de bevoegde autoriteiten binnen dezelfde termijn in kennis van tijdelijke beperkende veiligheidsmaatregelen.

3. Wanneer zij een beperking opleggen overeenkomstig lid 1 van dit artikel, kunnen de bevoegde autoriteiten en de Commissie de kwestie tegelijkertijd naar het Bureau verwijzen overeenkomstig artikel 82.

4. Indien van toepassing dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een aanvraag in voor een wijziging in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig artikel 62.

Artikel 130

Schorsing, intrekking of wijziging van de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen

1. De bevoegde autoriteit of, indien het een gecentraliseerde vergunning betreft, de Commissie schorst de vergunning voor het in de handel brengen, trekt deze in of verzoekt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een aanvraag tot wijziging van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen in te dienen indien de baten-risicobalans van het diergeneesmiddel niet langer positief is of ontoereikend is om de voedselveiligheid te garanderen.

2. De bevoegde autoriteit of, indien het een gecentraliseerde vergunning betreft, de Commissie trekt de vergunning voor het in de handel brengen in indien de houder van de vergunning voor het in de handel brengen niet langer voldoet aan de in artikel 5, lid 4, vastgestelde vereiste van vestiging in de Unie.

3. Om een of meer van de volgende redenen kan de bevoegde autoriteit of, indien het een gecentraliseerde vergunning betreft, de Commissie besluiten tot schorsing of intrekking van de vergunning voor het in de handel brengen of de houder van een dergelijke vergunning in voorkomend geval verzoeken een aanvraag tot wijziging van de voorwaarden ervan in te dienen:

▼B

- a) de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voldoet niet aan de voorschriften van artikel 58;
- b) de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voldoet niet aan de voorschriften van artikel 127;
- c) het overeenkomstig artikel 77, lid 1, vastgestelde diergeneesmiddelenbewakingssysteem is ontoereikend;
- d) de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voldoet niet aan de verplichtingen van artikel 77;
- e) de voor diergeneesmiddelenbewaking gekwalificeerde persoon vervult zijn in artikel 78 vastgestelde taken niet.

4. Indien het een gecentraliseerde vergunning betreft, verzoekt de Commissie — voordat zij actie onderneemt — voor de toepassing van de leden 1, 2 en 3 zo nodig het Bureau binnen een door haar al naargelang van de dringendheid van de aangelegenheid vast te stellen termijn advies uit te brengen, teneinde de in die leden bedoelde redenen te onderzoeken. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het diergeneesmiddel wordt verzocht een mondelinge of schriftelijke toelichting te geven binnen een door de Commissie bepaalde termijn.

De Commissie stelt op advies van het Bureau indien nodig voorlopige maatregelen vast, die onmiddellijk van toepassing zijn. De Commissie stelt door middel van een uitvoeringshandeling een definitief besluit vast. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

5. De lidstaten stellen procedures vast voor de toepassing van de leden 1, 2 en 3.

*Artikel 131***Schorsing of intrekking van een vergunning voor groothandel**

1. In geval van niet-naleving van de voorwaarden van artikel 101, lid 3, schorst de bevoegde autoriteit de vergunning voor groothandel voor diergeneesmiddelen of trekt zij deze in.

2. In geval van niet-naleving van andere voorwaarden van artikel 101 dan die van lid 3 daarvan, kan de bevoegde autoriteit, onverminderd andere passende maatregelen krachtens nationaal recht, een of meer van de volgende maatregelen nemen:

- a) schorsing van de vergunning voor groothandel;
- b) schorsing van de vergunning voor groothandel voor een of meer categorieën diergeneesmiddelen;
- c) intrekking van de vergunning voor groothandel voor een of meer categorieën diergeneesmiddelen.

*Artikel 132***Schrapping van importeurs, fabrikanten en distributeurs van werkzame stoffen uit de databank voor vervaardiging en groothandel**

Indien importeurs, fabrikanten en distributeurs van werkzame stoffen niet aan de voorwaarden van artikel 95 voldoen, schrapt de bevoegde autoriteit deze importeurs, fabrikanten en distributeurs tijdelijk of definitief uit de databank voor vervaardiging en groothandel.



Artikel 133

Schorsing of intrekking van vergunningen voor de vervaardiging

In geval van niet-naleving van de in artikel 93 neergelegde vereisten neemt de bevoegde autoriteit, onverminderd andere passende maatregelen krachtens nationaal recht, een of meer van de volgende maatregelen:

- a) schorsing van de vervaardiging van diergeneesmiddelen;
- b) schorsing van de invoer van diergeneesmiddelen uit derde landen;
- c) schorsing of intrekking van de vergunning voor de vervaardiging voor een of meer farmaceutische vormen;
- d) schorsing of intrekking van de vergunning voor de vervaardiging, voor een of meer activiteiten op een of meer vervaardigingslocaties.

Artikel 134

Verbod op de levering van diergeneesmiddelen

1. Als er een risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu is, verbiedt de bevoegde autoriteit of, indien het om een diergeneesmiddel gaat waarvoor een gecentraliseerde vergunning is verleend, de Commissie, de levering van het diergeneesmiddel en verplicht zij de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of de leveranciers het diergeneesmiddel niet langer te leveren of het terug te roepen indien één van de volgende situaties zich voordoet:

- a) de baten-risicobalans van het diergeneesmiddel is niet langer positief;
- b) de kwalitatieve of kwantitatieve samenstelling van het diergeneesmiddel verschilt van wat er in de samenvatting van de productkenmerken als bedoeld in artikel 35 wordt vermeld;
- c) de aangegeven wachttijd is ontoereikend om de voedselveiligheid te garanderen;
- d) de in artikel 127, lid 1, bedoelde controletests zijn niet uitgevoerd; of
- e) de onjuiste etikettering kan leiden tot een ernstig risico voor de gezondheid van dier of mens.

2. De bevoegde autoriteiten of de Commissie kunnen het verbod op levering en het uit de handel nemen beperken tot de productiepartijen van het betreffende diergeneesmiddel die betwist worden.

Artikel 135

Door de lidstaten opgelegde sancties

1. De lidstaten stellen voorschriften vast ten aanzien van sancties die van toepassing zijn op overtredingen van deze verordening en nemen alle nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat deze sancties worden uitgevoerd. De sancties zijn doeltreffend, evenredig en afschrikkend.

De lidstaten stellen de Commissie uiterlijk op 28 januari 2022 van die voorschriften en maatregelen in kennis en delen haar onverwijld alle latere wijzigingen daarvan mee.

▼B

2. De bevoegde autoriteiten zorgen ervoor dat er informatie wordt gepubliceerd over de aard van de gevallen waarin financiële sancties zijn opgelegd en het aantal gevallen, rekening houdend met het rechtmatige belang van de betrokken partijen bij de bescherming van hun bedrijfsgeheimen.

3. De lidstaten stellen de Commissie onverwijld in kennis van rechtszaken die wegens een inbreuk op deze verordening zijn aangespannen tegen houders van een vergunning voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning is verleend.

Artikel 136

Financiële sancties die door de Commissie zijn opgelegd aan houders van een vergunning voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning is verleend

1. De Commissie kan financiële sancties in de vorm van geldboeten of dwangsommen opleggen aan de houders van krachtens deze verordening verleende vergunningen voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning is verleend, indien zij hun in bijlage III vastgestelde verplichtingen in verband met de vergunningen voor het in de handel brengen, niet nakomen.

2. De Commissie kan, voor zover daarin specifiek is voorzien in de gedelegeerde handelingen als bedoeld in lid 7, onder b), de financiële sancties als bedoeld in lid 1 ook opleggen aan een andere juridische entiteit of andere juridische entiteiten dan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, mits die entiteiten deel uitmaken van dezelfde economische entiteit als de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en mits die andere juridische entiteiten:

- a) een beslissende invloed uitoefenden op de houder van de vergunning voor het in de handel brengen; of
- b) betrokken waren bij de niet-nakoming, door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, van diens verplichting, of de niet-nakoming hadden kunnen aanpakken.

3. Wanneer het Bureau of een bevoegde autoriteit van een lidstaat van oordeel is dat een houder van een vergunning voor het in de handel brengen een van de verplichtingen als bedoeld in lid 1 niet is nagekomen, kan het Bureau of die autoriteit de Commissie verzoeken na te gaan of financiële sancties op grond van dat lid moeten worden opgelegd.

4. Bij het besluit of een financiële sanctie moet worden opgelegd en bij vaststelling van het passende bedrag daarvan laat de Commissie zich leiden door de beginselen van doeltreffendheid, evenredigheid en afschrikking, en houdt zij in voorkomend geval rekening met de ernst en de gevolgen van de niet-naleving van de verplichtingen.

5. Voor de toepassing van lid 1 houdt de Commissie ook rekening met de volgende elementen:

- a) inbreukprocedures ingeleid door een lidstaat tegen dezelfde houder van een vergunning voor het in de handel brengen op basis van dezelfde rechtsgronden en dezelfde feiten; en
- b) reeds aan dezelfde houder van een vergunning voor het in de handel brengen opgelegde sancties, ook van financiële aard, op basis van dezelfde rechtsgronden en dezelfde feiten.

6. Wanneer de Commissie vaststelt dat de houder van een vergunning voor het in de handel brengen opzettelijk of uit onachtzaamheid is tekortgeschoten in zijn verplichtingen als bedoeld in lid 1, kan zij bij besluit een geldboete opleggen van ten hoogste 5 % van de omzet die de houder van de vergunning voor het in de handel brengen binnen de Unie heeft behaald in het boekjaar dat voorafgaat aan de datum van dat besluit.

▼B

Wanneer de houder van de vergunning voor het in de handel brengen blijft tekortschieten in zijn verplichtingen als bedoeld in lid 1, kan de Commissie bij besluit per dag een dwangsom opleggen van ten hoogste 2,5 % van de gemiddelde dagomzet die de houder van de vergunning voor het in de handel brengen binnen de Unie heeft behaald in het boekjaar dat voorafgaat aan de datum van dat besluit.

Dwangsommen kunnen worden opgelegd voor de periode vanaf de datum van kennisgeving van het betreffende besluit van de Commissie totdat de houder van een vergunning voor het in de handel brengen de niet-nakoming van zijn verplichtingen als bedoeld in lid 1 heeft beëindigd.

7. De Commissie stelt overeenkomstig artikel 147 gedelegeerde handelingen vast teneinde deze verordening aan te vullen met:

- a) procedures die door de Commissie bij het opleggen van geldboeten of dwangsommen worden toegepast, met inbegrip van regels over de inleiding van de procedure, de maatregelen van instructie, de rechten van verdediging, de toegang tot het dossier, de vertegenwoordiging in rechte en de vertrouwelijkheid;
- b) nadere regels inzake het opleggen door de Commissie van financiële sancties aan andere juridische entiteiten dan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen;
- c) regels over de duur van de procedure en de verjaringstermijnen;
- d) elementen waarmee de Commissie rekening moet houden bij het bepalen van de hoogte van boeten en dwangsommen en het opleggen ervan, alsmede de voorwaarden waaronder en de wijze waarop deze worden ingevorderd.

8. Wanneer de Commissie een onderzoek voert naar de niet-nakoming van verplichtingen als bedoeld in lid 1, kan zij samenwerken met de bevoegde nationale autoriteiten en een beroep doen op middelen die door het Bureau worden verstrekt.

9. Wanneer de Commissie een besluit vaststelt tot oplegging van een financiële sanctie, maakt zij een beknopte samenvatting van de zaak bekend, met vermelding van de namen van de betrokken houders van een vergunning voor het in de handel brengen en de bedragen van en de redenen voor de opgelegde financiële sancties, rekening houdend met het rechtmatige belang van de houders van een vergunning voor het in de handel brengen bij de bescherming van hun bedrijfsgeheimen.

10. Het Hof van Justitie van de Europese Unie heeft volledige rechtsmacht om besluiten van de Commissie tot oplegging van een financiële sanctie te toetsen. Het Hof van Justitie van de Europese Unie kan de door de Commissie opgelegde geldboete of dwangsom intrekken, verlagen of verhogen.

HOOFDSTUK X

REGELGEVEND NETWERK

Artikel 137

Bevoegde autoriteiten

1. De lidstaten wijzen de autoriteiten aan die bevoegd zijn voor de uitvoering van de taken in het kader van deze verordening.

2. De lidstaten stellen passende financiële middelen beschikbaar om te voorzien in het personeel en de overige middelen die de bevoegde autoriteiten nodig hebben om de bij deze verordening voorgeschreven activiteiten uit te voeren.

▼B

3. De bevoegde autoriteiten werken onderling samen bij de uitvoering van hun taken uit hoofde van deze verordening en verlenen de bevoegde autoriteiten van de overige lidstaten hiertoe de noodzakelijke en nuttige steun. De bevoegde autoriteiten verstrekken elkaar de nodige inlichtingen.

4. De bevoegde autoriteiten leggen, op grond van een met redenen omkleed verzoek, onmiddellijk de in artikel 123 bedoelde schriftelijke gegevens en de in artikel 127 bedoelde controleverslagen voor aan de bevoegde autoriteiten van andere lidstaten.

*Artikel 138***Wetenschappelijk advies voor internationale organisaties voor diergezondheid**

1. In het kader van de samenwerking met internationale organisaties voor diergezondheid kan het Bureau wetenschappelijke adviezen opstellen ter beoordeling van diergeneesmiddelen die uitsluitend voor markten buiten de Unie zijn bestemd. Hiertoe wordt een aanvraag bij het Bureau ingediend overeenkomstig artikel 8. Het Bureau kan na raadpleging van de relevante organisatie een wetenschappelijk advies opstellen.

2. Het Bureau stelt specifieke procedurele regels op voor de tenuitvoerlegging van lid 1.

*Artikel 139***Comité voor diergeneesmiddelen**

1. Binnen het Bureau wordt een Comité voor diergeneesmiddelen („het Comité”) opgericht.

2. De directeur van het Bureau of zijn vertegenwoordiger en vertegenwoordigers van de Commissie zijn gerechtigd alle vergaderingen van het Comité, de werkgroepen en wetenschappelijke adviesgroepen bij te wonen.

3. Het Comité kan permanente en tijdelijke werkgroepen oprichten. Het Comité kan wetenschappelijke adviesgroepen in verband met de beoordeling van specifieke soorten diergeneesmiddelen oprichten, waaraan het Comité bepaalde taken kan delegeren in verband met het opstellen van de in artikel 141, lid 1, onder b), bedoelde wetenschappelijke adviezen.

4. Het Comité richt een permanente werkgroep op die uitsluitend belast is met het verstrekken van wetenschappelijk advies aan ondernemingen. De directeur zet, in overleg met het Comité, de administratieve structuren en procedures op voor het geven van het in artikel 57, lid 1, onder n), van Verordening (EG) nr. 726/2004 bedoelde advies aan ondernemingen, met name wat betreft de ontwikkeling van voor nieuwe therapieën bestemde diergeneesmiddelen.

5. Het Comité richt een permanente werkgroep voor diergeneesmiddelenbewaking op, die onder meer tot taak heeft mogelijke diergeneesmiddelenbewakingssignalen die uit het diergeneesmiddelenbewakingssysteem van de Unie komen, te beoordelen, voorstellen aan het Comité en de coördinatiegroep te doen inzake de opties voor risicobeheer als bedoeld in artikel 79, en de communicatie over diergeneesmiddelenbewaking tussen de bevoegde autoriteiten en het Bureau te coördineren.

▼B

6. Het Comité stelt zijn reglement van orde vast. Dit reglement van orde bepaalt met name:

- a) de wijze waarop de voorzitter wordt aangewezen en vervangen;
- b) de benoeming van leden van werkgroepen en wetenschappelijke adviesgroepen op basis van de lijsten van geaccrediteerde deskundigen, bedoeld in artikel 62, lid 2, tweede alinea, van Verordening (EG) nr. 726/2004 en de procedures voor raadpleging van werkgroepen en wetenschappelijke adviesgroepen;
- c) een procedure voor de vaststelling van adviezen in spoedeisende gevallen, met name in het kader van de bepalingen van deze verordening betreffende het markttoezicht en de diergeneesmiddelenbewaking.

Het reglement van orde treedt in werking nadat de Commissie en de raad van bestuur van het Bureau een gunstig advies hebben uitgebracht.

7. Het secretariaat van het Bureau biedt technische, wetenschappelijke en administratieve ondersteuning aan het comité en zorgt voor de samenhang en kwaliteit van de adviezen van het Comité en voor adequate coördinatie tussen het Comité, andere comités van het Bureau als bedoeld in artikel 56 van Verordening (EG) nr. 726/2004 en de coördinatiegroep.

8. De adviezen van het Comité worden voor het publiek toegankelijk gemaakt.

Artikel 140

Leden van het Comité

1. Elke lidstaat benoemt na overleg met de raad van bestuur van het Bureau een lid en een plaatsvervanger voor het Comité voor een termijn van drie jaar, die kan worden hernieuwd. De plaatsvervangers vertegenwoordigen de leden en stemmen in hun plaats bij hun afwezigheid, en kunnen ook worden aangesteld om op te treden als rapporteur.

2. De leden en de plaatsvervangende leden van het Comité worden benoemd op grond van hun relevante deskundigheid en ervaring op het gebied van de wetenschappelijke beoordeling van diergeneesmiddelen, zodat het hoogste niveau van kwalificaties en een uitgebreide relevante deskundigheid gewaarborgd worden.

3. Een lidstaat kan zijn taken binnen het Comité overdragen aan een andere lidstaat. Een lidstaat mag niet meer dan één andere lidstaat vertegenwoordigen.

4. Het Comité benoemt bij coöptatie maximaal vijf extra leden die op grond van hun specifieke wetenschappelijke bekwaamheden worden gekozen. Die leden worden benoemd voor een termijn van drie jaar, die kan worden hernieuwd. Zij hebben geen plaatsvervangers.

5. Met het oog op de coöptatie van deze leden bepaalt het Comité de specifieke aanvullende wetenschappelijke bekwaamheden van de extra leden. De gecoöpteerde leden worden gekozen uit deskundigen die door de lidstaten of het Bureau zijn voorgedragen.

6. Voor de uitvoering van zijn taken als bedoeld in artikel 141 kan het Comité een van zijn leden tot rapporteur aanstellen. Het Comité kan ook een tweede lid als corapporteur aanwijzen.

7. De leden van het Comité kunnen zich laten vergezellen door deskundigen met een bijzondere wetenschappelijke of technische bekwaamheid.

▼B

8. De leden van het Comité en de voor de beoordeling van diergeneesmiddelen verantwoordelijke deskundigen maken gebruik van de wetenschappelijke beoordelingen en middelen die de bevoegde autoriteiten ter beschikking staan. Elke bevoegde autoriteit ziet toe op en waarborgt het wetenschappelijk niveau en de onafhankelijkheid van haar beoordelingen, levert passende bijdragen aan de werkzaamheden van het Comité, en vergemakkelijkt de werkzaamheden van de benoemde comitéleden en deskundigen. Daartoe verstrekken de lidstaten toereikende wetenschappelijke en technische middelen aan de door hen benoemde leden en deskundigen.

9. De lidstaten geven de leden van het Comité en de deskundigen geen instructies die onverenigbaar zijn met hun eigen individuele taken of de taken van het Comité en de verantwoordelijkheden van het Bureau.

*Artikel 141***Taken van het Comité**

1. Het Comité heeft de volgende taken:
 - a) het uitvoeren van de taken waarmee het in het kader van deze verordening en van Verordening (EG) nr. 726/2004 is belast;
 - b) het opstellen van wetenschappelijke adviezen van het Bureau over vraagstukken in verband met de beoordeling en het gebruik van diergeneesmiddelen;
 - c) het opstellen van adviezen over wetenschappelijke vraagstukken betreffende de beoordeling en het gebruik van diergeneesmiddelen, op verzoek van de directeur van het Bureau of van de Commissie;
 - d) het opstellen van adviezen van het Bureau over vraagstukken betreffende de ontvankelijkheid van aanvragen die zijn ingediend volgens de gecentraliseerde procedure, en over de verlening, wijziging, schorsing of intrekking van vergunningen voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning is verleend;
 - e) het behandelen van door de lidstaten ingediende verzoeken om wetenschappelijk advies;
 - f) het opstellen van richtsnoeren over belangrijke vraagstukken en vraagstukken van algemene wetenschappelijke aard;
 - g) het opstellen van wetenschappelijke adviezen in het kader van de samenwerking met de Wereldorganisatie voor diergezondheid over de beoordeling van diergeneesmiddelen die uitsluitend voor markten buiten de Unie zijn bestemd;
 - h) het uitbrengen van advies over de maximumgehalten aan residuen van diergeneesmiddelen en in de veehouderij gebruikte biociden die in levensmiddelen van dierlijke oorsprong kunnen worden aanvaard overeenkomstig Verordening (EG) nr. 470/2009;
 - i) het uitbrengen van wetenschappelijk advies over het gebruik van antimicrobiële stoffen en antiparasitica bij dieren teneinde het risico dat in de Unie resistentie ontstaat, zo klein mogelijk te houden, en het zo nodig actualiseren van dit advies;
 - j) het verstrekken van objectieve wetenschappelijke adviezen aan de lidstaten over de kwesties die naar het Comité worden verwezen.
2. De leden van het Comité zorgen voor passende coördinatie tussen de taken van het Bureau en de werkzaamheden van de bevoegde autoriteiten.
3. Bij de opstelling van zijn adviezen stelt het Comité alles in het werk om een wetenschappelijke consensus te bereiken. Indien een dergelijke consensus niet kan worden bereikt, wordt het advies gevormd door het standpunt van de meerderheid van de leden en de daarvan afwijkende standpunten met hun motivering.

▼B

4. Indien om heroverweging van het advies wordt verzocht en de wetgeving van de Unie in deze mogelijkheid voorziet, wijst het Comité een andere rapporteur en zo nodig een andere corapporteur aan dan die welke voor het advies waren aangewezen. De procedure van heroverweging mag uitsluitend betrekking hebben op de oorspronkelijk door de aanvrager vermelde punten van het advies en mag uitsluitend worden gebaseerd op wetenschappelijke gegevens die beschikbaar waren toen het Comité zijn advies uitbracht. De aanvrager kan het Comité vragen in verband met de heroverweging een wetenschappelijke adviesgroep te raadplegen.

*Artikel 142***Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures betreffende diergeneesmiddelen**

1. Er wordt een coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures betreffende diergeneesmiddelen („de coördinatiegroep”) opgericht.

2. Het Bureau voorziet in een secretariaat voor de coördinatiegroep, dat de procedures van de coördinatiegroep helpt afhandelen en voor passende contacten tussen de groep, het Bureau en de bevoegde autoriteiten zorgt.

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

4. De directeur van het Bureau of zijn vertegenwoordiger en de vertegenwoordigers van de Commissie zijn gerechtigd alle vergaderingen van de coördinatiegroep bij te wonen.

5. De coördinatiegroep werkt nauw samen met de bevoegde autoriteiten en het Bureau.

*Artikel 143***Leden van de coördinatiegroep**

1. De coördinatiegroep bestaat uit een vertegenwoordiger van iedere lidstaat, die wordt benoemd voor een hernieuwbare termijn van drie jaar. De lidstaten kunnen een plaatsvervangend lid benoemen. De leden van de coördinatiegroep kunnen zich laten vergezellen door deskundigen.

2. De leden van de coördinatiegroep en de deskundigen maken voor de vervulling van hun taken gebruik van de wetenschappelijke en regelgevingsmiddelen die hun bevoegde autoriteiten voor relevante wetenschappelijke beoordelingen ter beschikking staan, alsook van de aanbevelingen van het Comité. Elke bevoegde autoriteit monitort de kwaliteit van de beoordelingen door hun vertegenwoordigers en vergemakkelijkt hun werkzaamheden.

3. De leden van de coördinatiegroep stellen alles in het werk om over aangelegenheden die worden besproken, tot een consensus te komen.



Artikel 144

Taken van de coördinatiegroep

De coördinatiegroep heeft de volgende taken:

- a) het onderzoeken van vraagstukken in verband met de procedure voor wederzijdse erkenning en de gedecentraliseerde procedure;
- b) het onderzoeken van advies van de Werkgroep geneesmiddelenbewaking van het Comité over risicobeheermaatregelen met betrekking tot de diergeneesmiddelenbewaking van diergeneesmiddelen waarvoor in de lidstaten een vergunning is verleend en, indien nodig, het uitbrengen van aanbevelingen aan de lidstaten en de houders van een vergunning voor het in de handel brengen;
- c) het onderzoeken van vraagstukken in verband met de wijziging van de voorwaarden van door de lidstaten verleende vergunningen voor het in de handel brengen;
- d) het verstrekken van aanbevelingen aan de lidstaten over de vraag of een specifiek diergeneesmiddel of een groep diergeneesmiddelen moet worden aangemerkt als een diergeneesmiddel dat onder het toepassingsgebied van deze verordening valt;
- e) het coördineren van de selectie van de leidende autoriteit die verantwoordelijk is voor de beoordeling van de resultaten van het signaalbeheerproces als bedoeld in artikel 81, lid 4;
- f) het opstellen en publiceren van een jaarlijkse lijst van referentiediergeneesmiddelen die zijn onderworpen aan harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken overeenkomstig artikel 70, lid 3.

HOOFDSTUK XI

GEMEENSCHAPPELIJKE EN PROCEDURELE BEPALINGEN

Artikel 145

Permanent Comité voor diergeneesmiddelen

1. De Commissie wordt bijgestaan door het Permanent comité voor diergeneesmiddelen (hierna „het permanent comité” genoemd). Het permanent comité is een comité in de zin van Verordening (EU) nr. 182/2011.
2. Wanneer naar dit lid wordt verwezen, is artikel 5 van Verordening (EU) nr. 182/2011 van toepassing.

Artikel 146

Wijzigingen in bijlage II

1. De Commissie is bevoegd overeenkomstig artikel 147, lid 2, gedelegeerde handelingen vast te stellen teneinde bijlage II te wijzigen door de voorschriften inzake de technische documentatie betreffende de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van diergeneesmiddelen aan te passen aan de technische en wetenschappelijke vooruitgang.
2. De Commissie stelt overeenkomstig artikel 147, lid 3, gedelegeerde handelingen vast tot wijziging van bijlage II teneinde die bijlage voldoende gedetailleerd te maken, zodat de rechtszekerheid, de harmonisatie en eventueel de noodzakelijke actualisering worden gegarandeerd, maar vermijdt daarbij onnodige radicale veranderingen ten opzichte van bijlage II, met name wat betreft de invoering van specifieke

▼B

voorschriften inzake voor nieuwe therapieën bestemde diergeneesmiddelen. Bij de vaststelling van die gedelegeerde handelingen houdt de Commissie terdege rekening met de diergezondheid, de volksgezondheid en milieuoverwegingen.

*Artikel 147***Uitoefening van de bevoegdheidsdelegatie**

1. De bevoegdheid om gedelegeerde handelingen vast te stellen, wordt aan de Commissie toegekend onder de in dit artikel neergelegde voorwaarden.

2. De in artikel 37, lid 4, artikel 57, lid 3, artikel 106, lid 6, artikel 109, lid 1, artikel 115, lid 3, artikel 118, lid 2, artikel 136, lid 7, en artikel 146, leden 1 en 2, bedoelde bevoegdheid om gedelegeerde handelingen vast te stellen, wordt aan de Commissie verleend voor een periode van vijf jaar met ingang van 27 januari 2019. De Commissie stelt uiterlijk negen maanden voor het einde van de termijn van vijf jaar een verslag op over de bevoegdheidsdelegatie. De bevoegdheidsdelegatie wordt stilzwijgend met termijnen van dezelfde duur verlengd, tenzij het Europees Parlement of de Raad zich uiterlijk drie maanden voor het einde van elke termijn tegen deze verlenging verzet.

3. De in artikel 146, lid 2, bedoelde bevoegdheid om gedelegeerde handelingen vast te stellen, wordt aan de Commissie toegekend van 27 januari 2019 tot 28 januari 2022.

4. Het Europees Parlement of de Raad kan de in artikel 37, lid 4, artikel 57, lid 3, artikel 106, lid 6, artikel 109, lid 1, artikel 115, lid 3, artikel 118, lid 2, artikel 136, lid 7, en artikel 146, leden 1 en 2, bedoelde bevoegdheidsdelegatie te allen tijde intrekken. Het besluit tot intrekking beëindigt de delegatie van de in dat besluit genoemde bevoegdheid. Het wordt van kracht op de dag na die van de bekendmaking ervan in het *Publicatieblad van de Europese Unie* of op een daarin genoemde latere datum. Het laat de geldigheid van de reeds van kracht zijnde gedelegeerde handelingen onverlet.

5. Vóór de vaststelling van een gedelegeerde handeling raadpleegt de Commissie de door elke lidstaat aangewezen deskundigen overeenkomstig de beginselen die zijn neergelegd in het Interinstitutioneel Akkoord van 13 april 2016 over beter wetgeven.

6. Zodra de Commissie een gedelegeerde handeling heeft vastgesteld, doet zij daarvan gelijktijdig kennisgeving aan het Europees Parlement en de Raad.

7. Een overeenkomstig artikel 37, lid 4, artikel 57, lid 3, artikel 106, lid 6, artikel 109, lid 1, artikel 115, lid 3, artikel 118, lid 2, artikel 136, lid 7, en artikel 146, leden 1 en 2, vastgestelde gedelegeerde handeling treedt alleen in werking indien het Europees Parlement noch de Raad daartegen binnen een termijn van twee maanden na de kennisgeving van die handeling aan het Europees Parlement en de Raad bezwaar heeft gemaakt, of indien zowel het Europees Parlement als de Raad voor het verstrijken van die termijn de Commissie heeft meegedeeld dat zij daartegen geen bezwaar zullen maken. Die termijn wordt op initiatief van het Europees Parlement of de Raad met twee maanden verlengd.



Artikel 148

Gegevensbescherming

1. De lidstaten passen Verordening (EU) 2016/679 van het Europees Parlement en de Raad ⁽¹⁰⁾ toe op de op grond van deze verordening uitgevoerde verwerking van persoonsgegevens die in de lidstaten plaatsvindt.
2. Verordening (EU) 2018/1725 van het Europees Parlement en de Raad ⁽¹¹⁾ is van toepassing op de op grond van deze verordening uitgevoerde verwerking van persoonsgegevens door de Commissie en het Bureau.

HOOFDSTUK XII

OVERGANGS- EN SLOTBEPALINGEN

Artikel 149

Intrekking

Richtlijn 2001/82/EG wordt ingetrokken.

Verwijzingen naar de ingetrokken richtlijn gelden als verwijzingen naar deze verordening en worden gelezen volgens de concordantietabel in bijlage IV.

Artikel 150

Verband met andere handelingen van de Unie

1. Niets in deze verordening is van invloed op de bepalingen van Richtlijn 96/22/EG.
2. Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie ⁽¹²⁾ is niet van toepassing op diergeneesmiddelen die onder deze verordening vallen.
3. Verordening (EG) nr. 658/2007 van de Commissie ⁽¹³⁾ is niet van toepassing op diergeneesmiddelen die onder deze verordening vallen.

⁽¹⁰⁾ Verordening (EU) 2016/679 van het Europees Parlement en de Raad van 27 april 2016 betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens en tot intrekking van Richtlijn 95/46/EG (algemene verordening gegevensbescherming) (PB L 119 van 4.5.2016, blz. 1).

⁽¹¹⁾ Verordening (EU) 2018/1725 van het Europees Parlement en de Raad van 23 oktober 2018 betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens door de instellingen, organen en instanties van de Unie en betreffende het vrije verkeer van die gegevens, en tot intrekking van Verordening (EG) nr. 45/2001 en Besluit nr. 1247/2002/EG (PB L 295, 21.11.2018, blz. 39).

⁽¹²⁾ Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie van 24 november 2008 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (PB L 334 van 12.12.2008, blz. 7).

⁽¹³⁾ Verordening (EG) nr. 658/2007 van de Commissie van 14 juni 2007 betreffende financiële sancties op de niet-nakoming van bepaalde verplichtingen in verband met vergunningen voor het in de handel brengen, verleend op grond van Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad (PB L 155 van 15.6.2007, blz. 10).



Artikel 151

Eerdere aanvragen

1. De procedures betreffende aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen of voor wijzigingen daarvan die overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004 zijn gevalideerd vóór 28 januari 2022 worden afgehandeld overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004.
2. De procedures betreffende aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen die overeenkomstig Richtlijn 2001/82/EG zijn gevalideerd vóór 28 januari 2022 worden afgehandeld overeenkomstig die richtlijn.
3. Procedures die op basis van de artikelen 33, 34, 35, 39, 40 en 78 van Richtlijn 2001/82/EG aanhangig zijn gemaakt vóór 28 januari 2022 worden afgehandeld overeenkomstig die richtlijn.

Artikel 152

Bestaande diergeneesmiddelen, vergunningen voor het in de handel brengen en registraties

1. Vergunningen voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen en registraties van homeopathische diergeneesmiddelen die vóór 28 januari 2022 overeenkomstig Richtlijn 2001/82/EG of Verordening (EG) nr. 726/2004 zijn verleend, worden geacht overeenkomstig deze verordening te zijn verleend en zijn als zodanig onderworpen aan de relevante bepalingen van deze verordening.

De eerste alinea van dit lid is niet van toepassing op vergunningen voor het in de handel brengen van antimicrobiële diergeneesmiddelen die antimicrobiële stoffen bevatten die overeenkomstig in artikel 37, lid 5, bedoelde uitvoeringshandelingen voor behandeling bij mensen zijn voorbehouden.

2. Diergeneesmiddelen die overeenkomstig Richtlijn 2001/82/EG of Verordening (EG) nr. 726/2004 in de handel zijn gebracht, mogen nog tot en met 29 januari 2027 beschikbaar worden gesteld, ook als zij niet aan deze verordening voldoen.
3. In afwijking van lid 1 van dit artikel zijn de in artikel 39 bedoelde beschermingstermijnen niet van toepassing op referentiediergeneesmiddelen waarvoor vóór 28 januari 2022 een vergunning is verleend; in plaats daarvan blijven in dat verband de overeenkomstige bepalingen van de in lid 1 van dit artikel bedoelde ingetrokken besluiten van toepassing.

Artikel 153

Overgangsbepalingen betreffende gedelegeerde handelingen en uitvoeringshandelingen

1. De gedelegeerde handelingen als bedoeld in artikel 118, lid 2, en de uitvoeringshandelingen als bedoeld in artikel 37, lid 5, artikel 57, lid 4, artikel 77, lid 6, artikel 95, lid 8, artikel 99, lid 6, en artikel 104, lid 7, worden vastgesteld vóór 28 januari 2022. Die gedelegeerde en uitvoeringshandelingen zijn van toepassing vanaf 28 januari 2022.

▼B

2. Onverminderd de datum van toepassing van deze verordening stelt de Commissie de in artikel 37, lid 4, bedoelde gedelegeerde handelingen uiterlijk op 27 september 2021 vast. Die gedelegeerde handelingen zijn van toepassing vanaf 28 januari 2022.

3. Onverminderd de datum van toepassing van deze verordening stelt de Commissie de in artikel 57, lid 3, en artikel 146, lid 2, bedoelde gedelegeerde handelingen en de in artikel 55, lid 3, en artikel 60, lid 1, bedoelde uitvoeringshandelingen uiterlijk op 27 januari 2021 vast. Die gedelegeerde en uitvoeringshandelingen zijn van toepassing vanaf 28 januari 2022.

4. Onverminderd de datum van toepassing van deze verordening stelt de Commissie de in artikel 109, lid 1, bedoelde gedelegeerde handelingen en de in artikel 17, leden 2 en 3, artikel 93, lid 2, artikel 109, lid 2, en artikel 115, lid 5, bedoelde uitvoeringshandelingen uiterlijk op 29 januari 2025 vast. Die gedelegeerde en uitvoeringshandelingen zijn ten vroegste op 28 januari 2022 van toepassing.

5. Onverminderd de datum van toepassing van deze verordening, is de Commissie bevoegd de in deze verordening bedoelde gedelegeerde handelingen en uitvoeringshandelingen vast te stellen met ingang van 27 januari 2019. Tenzij in deze verordening anders is bepaald, zijn die gedelegeerde en uitvoeringshandelingen van toepassing vanaf 28 januari 2022.

Bij de vaststelling van de in dit artikel bedoelde gedelegeerde handelingen en uitvoeringshandelingen laat de Commissie voldoende tijd tussen de vaststelling ervan en het begin van de toepassing ervan.

*Artikel 154***Oprichting van de databank voor diergeneesmiddelenbewaking en van de databank voor vervaardiging en groothandel**

Onverminderd de datum van toepassing van deze verordening, zorgt het Bureau er — in samenwerking met de lidstaten en de Commissie — overeenkomstig artikel 74, respectievelijk artikel 91 voor dat de databank voor diergeneesmiddelenbewaking en de databank voor vervaardiging en groothandel uiterlijk op 28 januari 2022 worden opgericht.

*Artikel 155***Initiële invoer in de diergeneesmiddelendatabank door de bevoegde autoriteiten**

Uiterlijk op 28 januari 2022 dienen de bevoegde autoriteiten bij het Bureau elektronisch gegevens in over alle diergeneesmiddelen waarvoor in hun lidstaat op dat ogenblik een vergunning is verleend, met gebruikmaking van het in artikel 55, lid 3, onder a), bedoelde model.

*Artikel 156***Evaluatie van de regels voor de milieuriscobeoordeling**

Uiterlijk op 28 januari 2022 dient de Commissie bij het Europees Parlement en de Raad een verslag in over een haalbaarheidsonderzoek van een op werkzame stoffen gebaseerd beoordelingssysteem („monografieën”) en andere mogelijke alternatieven voor de milieuriscobeoordeling van diergeneesmiddelen, zo nodig vergezeld van een wetgevingsvoorstel.



Artikel 157

Verslag van de Commissie over traditionele kruidenmiddelen voor de behandeling van dieren

De Commissie brengt uiterlijk op 29 januari 2027 verslag uit aan het Europees Parlement en de Raad over traditionele kruidenmiddelen die in de Unie worden gebruikt voor de behandeling van dieren. Zo nodig dient de Commissie een wetgevingsvoorstel in om een vereenvoudigd systeem in te voeren voor de registratie van traditionele kruidenmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van dieren.

De lidstaten verstrekken de Commissie informatie over dergelijke traditionele kruidenmiddelen op hun grondgebied.

Artikel 158

Evaluatie van de maatregelen betreffende paardachtigen

Uiterlijk op 29 januari 2025 dient de Commissie bij het Europees Parlement en de Raad een verslag in over haar beoordeling van de situatie met betrekking tot de behandeling van paardachtigen met geneesmiddelen en hun uitsluiting uit de voedselketen, ook wat de invoer van paardachtigen uit derde landen betreft, dat eventueel vergezeld gaat van passende maatregelen van de Commissie, met name rekening houdend met de volksgezondheid, het dierenwelzijn, frauderisico's en een gelijk speelveld met derde landen.

Artikel 159

Overgangsbepalingen betreffende bepaalde certificaten van goede praktijken voor de vervaardiging

Onverminderd de datum van toepassing van deze verordening, zijn de verplichtingen inzake certificaten van goede praktijken voor de vervaardiging van geïnactiveerde immunologische diergeneesmiddelen die zijn vervaardigd uit pathogenen en antigenen afkomstig van een dier of dieren in een epidemiologische eenheid en die worden gebruikt voor de behandeling van dat dier of die dieren in dezelfde epidemiologische eenheid of voor de behandeling van een dier of dieren in een eenheid met een bevestigd epidemiologisch verband, pas van toepassing vanaf de datum van toepassing van de uitvoeringshandelingen tot vaststelling van specifieke maatregelen inzake goede praktijken voor de vervaardiging van die diergeneesmiddelen als bedoeld in artikel 93, lid 2.

Artikel 160

Inwerkingtreding en toepassing

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

Zij is van toepassing met ingang van 28 januari 2022.

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



BIJLAGE I

GEGEVENS ALS BEDOELD IN ARTIKEL 8, LID 1, ONDER A)

1. Rechtsgrond voor de aanvraag van de vergunning voor het in de handel brengen
2. Aanvrager
 - 2.1. Naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de aanvrager
 - 2.2. Naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de fabrikant(en) of importeur(s) van het afgewerkte diergeneesmiddel en naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de fabrikant van de werkzame stof(fen)
 - 2.3. Naam en adres van de locaties die betrokken zijn bij de verschillende stadia van de vervaardiging, invoer, controle en partijgewijze vrijgave
3. Identificatie van het diergeneesmiddel
 - 3.1. Benaming van het diergeneesmiddel en Anatomisch Therapeutisch Chemisch Classificatie voor diergeneesmiddelen („ATCvet-code”)
 - 3.2. Werkzame stof(fen) en, indien van toepassing, reconstitutievloei­stof(fen)
 - 3.3. Sterkte of, als het om een immunologisch diergeneesmiddel gaat, biologische activiteit, werkzaamheid of titer
 - 3.4. Farmaceutische vorm
 - 3.5. Toedieningsweg
 - 3.6. Doeldiersoort(en)
4. Informatie over vervaardiging en diergeneesmiddelenbewaking
 - 4.1. Bewijs van een vergunning voor de vervaardiging of certificaat van goede praktijken voor de vervaardiging
 - 4.2. Referentienummer van het basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem
5. Informatie over het diergeneesmiddel
 - 5.1. Voorgestelde samenvatting van de productkenmerken, opgesteld overeenkomstig artikel 35
 - 5.2. Beschrijving van de uiteindelijke aanbiedingsvorm van het diergeneesmiddel, met inbegrip van de verpakking en etikettering
 - 5.3. Voorgestelde tekst van de in de primaire verpakking, buitenverpakking en bijsluiter te verstrekken informatie overeenkomstig de artikelen 10 tot en met 16
6. Overige informatie
 - 6.1. Lijst van landen waar een vergunning voor het in de handel brengen is verleend of ingetrokken voor het diergeneesmiddel
 - 6.2. Kopieën van alle samenvattingen van de productkenmerken als opgenomen in de voorwaarden van door de lidstaten verleende vergunningen voor het in de handel brengen
 - 6.3. Lijst van landen waar een aanvraag is ingediend of geweigerd
 - 6.4. Lijst van lidstaten waar het diergeneesmiddel in de handel zal worden gebracht
 - 6.5. Kritische deskundigenrapporten betreffende kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het diergeneesmiddel

▼ M1*BIJLAGE II***VOORSCHRIFTEN ALS BEDOELD IN ARTIKEL 8, LID 1, ONDER B)****Inhoud****AFDELING I BASISBEGINSELEN EN VOORSCHRIFTEN****I.1. Algemene beginselen****I.2. Voorschriften voor de samenstelling van het dossier****I.2.1. Deel 1: Samenvatting van het dossier****I.2.2. Deel 2: Kwaliteitsdocumentatie (fysisch-chemische, biologische of microbiologische informatie)****I.2.3. Deel 3: Veiligheidsdocumentatie (veiligheids- en residuonderzoek)****I.2.4. Deel 4: Documentatie betreffende de werkzaamheid (preklinisch onderzoek en klinische proeven)****I.2.5. Gedetailleerde voorschriften voor verschillende soorten diergeneesmiddelen of dossiers inzake vergunningen voor het in de handel brengen****AFDELING II VOORSCHRIFTEN VOOR ANDERE DIERGENEESMIDDELEN DAN BIOLOGISCHE DIERGENEESMIDDELEN****II.1. DEEL 1: Samenvatting van het dossier****II.2. DEEL 2: Kwaliteitsdocumentatie (fysisch-chemische, biologische of microbiologische informatie)****II.2A. Productbeschrijving****II.2A1. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling****II.2A2. Productontwikkeling****II.2B. Beschrijving van de fabricagewijze****II.2C. Productie en controle van de grondstoffen****II.2C1. Werkzame stof(fen)****II.2C1.1. In farmacopees opgenomen werkzame stoffen****II.2C1.2. Niet in farmacopees opgenomen werkzame stoffen****II.2C1.3. Fysisch-chemische eigenschappen die de biologische beschikbaarheid kunnen beïnvloeden****II.2C2. Excipiënten****II.2C3. Verpakking (recipiënten en sluitsystemen)****II.2C3.1. Werkzame stof****II.2C3.2. Het afgewerkte product****II.2C4. Stoffen van biologische herkomst****II.2D. Controles op geïsoleerde tussenproducten tijdens het fabricageproces****II.2E. Controle op het afgewerkte product****II.2E1. Algemene eigenschappen van het afgewerkte product****II.2E2. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de werkzame stof(fen)****II.2E3. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de excipiënten****II.2E4. Microbiologische controles****II.2E5. Consistentie tussen partijen****II.2E6. Andere controles**

▼ M1**II.2F. Houdbaarheidsonderzoek****II.2F1. Werkzame stof(fen)****II.2F2. Het afgewerkte product****II.2G. Overige informatie****II.3. DEEL 3: Veiligheidsdocumentatie (veiligheids- en residuonderzoek)****II.3A. Veiligheidsonderzoek****II.3A1. Een exacte beschrijving van het geneesmiddel en van de werkzame stof(fen) ervan****II.3A2. Farmacologie****II.3A2.1. Farmacodynamica****II.3A2.2. Farmacokinetica****II.3A3. Toxicologie****II.3A4. Overige voorschriften****II.3A.4.1. Speciale studies****II.3A.4.2. Waarnemingen bij de mens****II.3A.4.3. Ontwikkeling van resistentie en daaraan verbonden risico's bij mensen****II.3A5. Gebruiksveiligheid****II.3A6. Milieuriscobeoordeling****II.3B. Residuonderzoek****II.3B1. Beschrijving van het product****II.3B2. Depletie van residuen (metabolisme en kinetiek van residuen)****II.3B3. Analyseprocedure voor residuen****II.4. DEEL 4: Documentatie betreffende de werkzaamheid (preklinisch onderzoek en klinische proeven)****II.4A. Preklinische onderzoek****II.4A1. Farmacologie****II.4A.1.1. Farmacodynamica****II.4A.1.2. Farmacokinetica****II.4A2. Ontwikkeling van resistentie en daaraan verbonden risico's bij dieren****II.4A3. Bepaling en bevestiging van de dosis****II.4A4. Tolerantie bij de doeldiersoort****II.4B. Klinische proeven****II.4B1. Algemene beginselen****II.4B2. Documentatie****II.4B2.1. Resultaten van preklinisch onderzoek****II.4B2.2. Resultaten van klinische proeven**

▼ M1**AFDELING III VOORSCHRIFTEN VOOR BIOLOGISCHE DIERGENEESMIDDELEN****AFDELING IIIa VOORSCHRIFTEN VOOR BIOLOGISCHE DIERGENEESMIDDELEN ANDERS DAN IMMUNOLOGISCHE DIERGENEESMIDDELEN****IIIa.1. DEEL 1: Samenvatting van het dossier****IIIa.2. DEEL 2: Kwaliteitsdocumentatie (fysisch-chemische, biologische of microbiologische informatie)****IIIa.2A. Productbeschrijving****IIIa.2A1. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling****IIIa.2A2. Productontwikkeling****IIIa.2A3. Typering****IIIa.2A3.1. Opheldering van de structuur en van andere kenmerken****IIIa.2A3.2. Onzuiverheden****IIIa.2B. Beschrijving van de fabricagewijze****IIIa.2C. Productie en controle van de grondstoffen****IIIa.2C1. In farmacopees opgenomen grondstoffen****IIIa.2C2. Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen****IIIa.2C2.1. Grondstoffen van biologische herkomst****IIIa.2C2.2. Grondstoffen van niet-biologische herkomst****IIIa.2D. Controle tijdens het fabricageproces****IIIa.2E. Controle op het afgewerkte product****IIIa.2E1. Productspecificatie voor het afgewerkte product****IIIa.2E2. Beschrijving van de methode en validatie van vrijgavetests****IIIa.2E3. Referentienormen of -materialen****IIIa.2F. Consistentie tussen partijen****IIIa.2F1. Werkzame stof****IIIa.2F2. Het afgewerkte product****IIIa.2G. Houdbaarheidsonderzoek****IIIa.2H. Overige informatie****IIIa.3. DEEL 3: Veiligheidsdocumentatie (veiligheids- en residuonderzoek)****IIIa.3A. Veiligheidsonderzoek****IIIa.3A1. Een exacte beschrijving van het geneesmiddel en van de werkzame stof(fen) ervan:****IIIa.3A2. Farmacologie****IIIa.3A2.1. Farmacodynamica****IIIa.3A2.2. Farmacokinetica****IIIa.3A3. Toxicologie****IIIa.3A3.1. Toxiciteit bij eenmalige toediening****IIIa.3A3.2. Toxiciteit bij herhaalde toediening**

▼ M1

- IIIa.3A3.3. Tolerantie bij de doelsoort
- IIIa.3A3.4. Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit
- IIIa.3A3.5. Genotoxiciteit
- IIIa.3A3.6. Carcinogeniteit
- IIIa.3A3.7. Uitzonderingen
- IIIa.3A4. Overige voorschriften
 - IIIa.3A4.1. Speciale studies
 - IIIa.3A4.2. Waarnemingen bij de mens
 - IIIa.3A4.3. Ontwikkeling van resistentie en daaraan verbonden risico's bij mensen
- IIIa.3A5. Gebruiksveiligheid
- IIIa.3A6. Milieuriscobeoordeling
 - IIIa.3A6.1. Milieuriscobeoordeling van diergeneesmiddelen die niet geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan
 - IIIa.3A6.2. Milieuriscobeoordeling van diergeneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan
- IIIa.3B. Residuonderzoek
 - IIIa.3B1. Beschrijving van het product
 - IIIa.3B2. Depletie van residuen
 - IIIa.3B3. Analyse methode voor residue
- IIIa.4. DEEL 4: Documentatie betreffende de werkzaamheid (preklinisch onderzoek en klinische proeven)
 - IIIa.4A. Preklinische onderzoek
 - IIIa.4A1. Farmacologie
 - IIIa.4A1.1. Farmacodynamica
 - IIIa.4A1.2. Farmacokinetica
 - IIIa.4A2. Ontwikkeling van resistentie en daaraan verbonden risico's bij dieren
 - IIIa.4A3. Bepaling en bevestiging van de dosis
 - IIIa.4A4. Tolerantie bij de doeldiersoort
 - IIIa.4B. Klinische proeven
 - IIIa.4B1. Algemene beginselen
 - IIIa.4B2. Documentatie
 - IIIa.4B2.1. Resultaten van preklinisch onderzoek
 - IIIa.4B2.2. Resultaten van klinische proeven

▼ M1**AFDELING IIIb VOORSCHRIFTEN VOOR IMMUNOLOGISCHE DIERGENEESMIDDELEN****IIIb.1. DEEL 1: Samenvatting van het dossier****IIIb.2. DEEL 2: Kwaliteitsdocumentatie (fysisch-chemische, biologische en microbiologische informatie)****IIIb.2.A. Productbeschrijving****IIIb.2A1. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling****IIIb.2A2. Productontwikkeling****IIIb.2B. Beschrijving van de fabricagewijze****IIIb.2C. Productie en controle van de grondstoffen****IIIb.2C1. In farmacopees opgenomen grondstoffen****IIIb.2C2. Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen****IIIb.2C2.1. Grondstoffen van biologische herkomst****IIIb.2C2.2. Grondstoffen van niet-biologische herkomst****IIIb.2D. Controle tijdens het fabricageproces****IIIb.2E. Controle op het afgewerkte product****IIIb.2F. Consistentie tussen partijen****IIIb.2G. Houdbaarheidsonderzoek****IIIb.2H. Overige informatie****IIIb.3. DEEL 3: Veiligheidsdocumentatie (veiligheids- en residuonderzoek)****IIIb.3A. Algemene voorschriften****IIIb.3B. Preklinische onderzoek****IIIb.3C. Klinische proeven****IIIb.3D. Milieurisicobeoordeling****IIIb.3E. Beoordeling van diergeneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan****IIIb.3F. Residuonderzoek dat in het preklinische onderzoek moet worden opgenomen****IIIb.4. DEEL 4: Documentatie betreffende de werkzaamheid (preklinisch onderzoek en klinische proeven)****IIIb.4A. Algemene voorschriften****IIIb.4B. Preklinische onderzoek****IIIb.4C. Klinische proeven****AFDELING IV VEREISTEN VOOR SPECIFIEKE AANVRAGEN VAN VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN****IV.1. Aanvragen voor generieke diergeneesmiddelen****IV.2. Aanvragen voor hybride diergeneesmiddelen****IV.3. Aanvragen voor combinatiediergeneesmiddelen****IV.4. Aanvragen op basis van geïnformeerde toestemming****IV.5. Aanvragen op grond van bibliografische gegevens****IV.6. Aanvragen voor beperkte markten****IV.7. Aanvragen in uitzonderlijke omstandigheden**

▼ M1**AFDELING V VEREISTEN VOOR AANVRAGEN VAN VERGUNNINGEN
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN VAN SPECIFIEKE
GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GE-
BRUIK**

- V.1. Voor nieuwe therapieën bestemde diergeneesmiddelen**
 - V.1.1. Algemene voorschriften**
 - V.1.2. Kwaliteitseisen**
 - V.1.3. Veiligheidsvoorschriften**
 - V.1.4. Werkzaamheidsvereisten**
 - V.1.5. Specifieke gegevensvereisten voor bepaalde soorten geneesmiddelen die voor nieuwe therapieën zijn bestemd**
 - V.1.5.1. Beginselen**
 - V.1.5.2. Voor gentherapie bestemde diergeneesmiddelen**
 - V.1.5.3. Regeneratieve geneesmiddelen, weefseltechniek en diergeneesmiddelen voor celtherapie**
 - V.1.5.4. Specifiek voor faagtherapie ontworpen diergeneesmiddelen**
 - V.1.5.5. Via nanotechnologieën verkregen diergeneesmiddelen**
 - V.1.5.6. Geneesmiddelen voor antisense-RNA-therapie en RNA-interferentie-therapie**
- V.2. Basisdossier vaccinantigeen**
- V.3. Meerstammendossier**
- V.4. Vaccinplatformtechnologieën**
- V.5. Homeopathische diergeneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend**



AFDELING I

BASISBEGINSELEN EN VOORSCHRIFTEN

I.1. Algemene beginselen

- I.1.1. De documentatie die op grond van artikel 8 en artikel 18 tot en met artikel 25 bij een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen wordt gevoegd, wordt ingediend in overeenstemming met de voorschriften in deze bijlage en met inachtneming van de richtsnoeren die de Commissie heeft gepubliceerd en de door het Bureau gepubliceerde voorschriften voor het elektronische formaat.
- I.1.2. Bij de samenstelling van het dossier voor een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen, houdt de aanvrager ook rekening met de meest actuele kennis over diergeneesmiddelen en met de door het Bureau gepubliceerde wetenschappelijke richtsnoeren met betrekking tot de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van diergeneesmiddelen.
- I.1.3. Bij diergeneesmiddelen zijn alle relevante monografieën van de Europese Farmacopee, waaronder de algemene monografieën en hoofdstukken, van toepassing op de desbetreffende delen van het dossier.
- I.1.4. De fabricageprocessen voor de werkzame stof(fen) en het afgewerkte product voldoen aan de goede praktijken voor de vervaardiging.
- I.1.5. Alle al dan niet gunstige informatie die van belang is voor de beoordeling van het diergeneesmiddel, wordt bij de aanvraag gevoegd. Met name alle relevante gegevens betreffende onvoltooide of gestaakte onderzoeken of proeven met betrekking tot het diergeneesmiddel, worden overgelegd.
- I.1.6. Er wordt farmacologisch, toxicologisch, residu- en preklinisch onderzoek verricht volgens de beginselen van goede laboratoriumpraktijken ("GLP") die zijn vastgesteld in de Richtlijnen 2004/10/EG ⁽¹⁾ en 2004/9/EG ⁽²⁾ van het Europees Parlement en de Raad.
- I.1.7. Alle dierproeven worden met inachtneming van de beginselen van Richtlijn 2010/63/EU uitgevoerd, ongeacht de plaats waar de proeven worden uitgevoerd.
- I.1.8. De beoordeling van het milieurisico in verband met de vrijgave van diergeneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk bestaan uit genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) in de zin van artikel 2 van Richtlijn 2001/18/EG, wordt als afzonderlijk document in het dossier opgenomen. De informatie wordt overeenkomstig Richtlijn 2001/18/EG ingediend, waarbij rekening wordt gehouden met door de Commissie gepubliceerde richtsnoeren.
- I.1.9. De aanvrager bevestigt in deel 1 van het dossier voor een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen dat alle ingediende gegevens die relevant zijn voor de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het diergeneesmiddel, met inbegrip van openbaar beschikbare gegevens, niet aan de bescherming van technische documentatie zijn onderworpen.

⁽¹⁾ Richtlijn 2004/10/EG van het Europees Parlement en de Raad van 11 februari 2004 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de toepassing van de beginselen van goede laboratoriumpraktijken en het toezicht op de toepassing ervan voor tests op chemische stoffen (PB L 50 van 20.2.2004, blz. 44).

⁽²⁾ Richtlijn 2004/9/EG van het Europees Parlement en de Raad van 11 februari 2004 inzake de inspectie en de verificatie van de goede laboratoriumpraktijken (GLP) (PB L 50 van 20.2.2004, blz. 28).

▼ **M1****I.2. Voorschriften voor de samenstelling van het dossier**

Alle dossiers voor een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel bestaan uit de volgende delen:

I.2.1. *Deel 1: Samenvatting van het dossier*

Deel 1 omvat de administratieve informatie als omschreven in bijlage I, en wel als volgt:

- a) deel 1A: punten 1 tot en met 4 en 6.1 tot en met 6.4;
- b) deel 1B: punt 5;
- c) deel 1C: punt 6.5.

In het kader van deel 1B, punt 5.1, in samenhang met artikel 35, lid 1, punt 1, bevat een aanvraag voor de indeling van een diergeneesmiddel als “diergeneesmiddel waarvoor geen diergeneeskundig voorschrift verplicht is” een kritische beoordeling van de producteigenschappen om de geschiktheid van deze indeling te verantwoorden, waarbij de veiligheid voor het doeldier, de niet-doeldieren, de volksgezondheid en het milieu in overweging worden genomen, zoals uiteengezet in de criteria in artikel 34, lid 3, onder a) tot en met g).

Elk kritisch deskundigenrapport wordt opgesteld in het licht van de stand van de wetenschap op het tijdstip van de indiening van de aanvraag. Het rapport 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 diergeneesmiddel van belang zijn. Ook bevat het rapport gedetailleerde resultaten van de overgelegde proeven en onderzoeken en een nauwkeurige literatuuropgave. Er worden kopieën van de aangehaalde bibliografische referenties verstrekt.

De kritische deskundigenrapporten worden ondertekend en gedateerd door de auteurs van die rapporten 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.

De kritische deskundigenrapporten en de aanhangsels bevatten exacte en duidelijke verwijzingen naar de informatie in de technische documentatie.

Als deel 2 wordt gepresenteerd in het formaat van het gemeenschappelijk technisch document (CTD), wordt de algemene kwaliteits-samenvatting (QOS) gebruikt voor het kritische deskundigenrapport over de kwaliteit.

Voor de delen 3 en 4 bevat het kritische deskundigenrapport ook een samenvatting in tabelvorm van alle ingediende technische documentatie en relevante gegevens.

I.2.2. *Deel 2: Kwaliteitsdocumentatie (fysisch-chemische, biologische of microbiologische informatie)*

- 1) De farmaceutische (fysisch-chemische, biologische en microbiologische) kwaliteitsgegevens omvatten voor de werkzame stof(fen) en voor het eindproduct onder meer informatie over het fabricageproces, de typering en eigenschappen, de procedures en voorschriften betreffende de kwaliteitscontrole, de houdbaarheid, en een beschrijving van de samenstelling, de ontwikkeling en de aanbestedingsvorm van het diergeneesmiddel.

▼ **M1**

- 2) Alle monografieën, met inbegrip van specifieke monografieën, algemene monografieën en algemene hoofdstukken van de Europese Farmacopee, zijn van toepassing. Voor immunologische diergeneesmiddelen zijn alle monografieën, met inbegrip van specifieke monografieën, algemene monografieën en algemene hoofdstukken van de Europese Farmacopee van toepassing, tenzij anderszins gemotiveerd. Als er geen monografie van de Europese Farmacopee is, kan de monografie van een farmacopee van een lidstaat worden toegepast. Wanneer een 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. Aan de hand van gegevens wordt aangetoond dat de kwaliteit van de stof via de monografie adequaat kan worden gecontroleerd.
- 3) Als van andere tests dan de in de farmacopee vermelde gebruik wordt gemaakt, wordt het gebruik van deze tests gerechtvaardigd door aan te tonen dat de grondstoffen, indien getest in overeenstemming met de farmacopee, zouden voldoen aan de kwaliteitseisen van de desbetreffende monografie van de farmacopee.
- 4) Bij alle testprocedures voor analyse en kwaliteitscontrole wordt rekening gehouden met de vastgestelde richtsnoeren en voorschriften. De resultaten van het validatieonderzoek worden vermeld. De beschrijving van de onderzoeksprocedures is dusdanig uitgebreid dat zij bij op verzoek van de bevoegde autoriteit verrichte controles reproduceerbaar zijn en zij door de bevoegde controleautoriteit naar behoren beoordeeld kunnen worden. Bijzondere apparatuur en uitrusting die daarbij mogelijk wordt gebruikt, wordt adequaat beschreven, met toevoeging van een schema, indien van toepassing. 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.
- 5) 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.
- 6) De farmaceutische (fysisch-chemische, biologische en microbiologische) kwaliteitsgegevens betreffende de werkzame stof en/of het afgewerkte product kunnen in het dossier in het formaat van het gemeenschappelijk technisch document (CTD) worden opgenomen.
- 7) Voor biologische diergeneesmiddelen, met inbegrip van immunologische geneesmiddelen, wordt informatie over de oplosmiddelen die nodig zijn voor de bereiding van het eindproduct in het dossier opgenomen. Een biologisch diergeneesmiddel wordt beschouwd als één geneesmiddel, ook al is er meer dan een oplosmiddel benodigd, zodat er verscheidene preparaten van het definitieve geneesmiddel kunnen worden aangemaakt, die via verschillende wegen en op verschillende wijze kunnen worden toegediend. Oplosmiddelen die bij biologische diergeneesmiddelen worden geleverd, mogen samen met de flacons van de werkzame stof of afzonderlijk worden verpakt.
- 8) Overeenkomstig Richtlijn 2010/63/EU en de Europese Overeenkomst voor de bescherming van gewervelde dieren die worden gebruikt voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden, worden de proeven zodanig uitgevoerd dat het minimumaantal dieren wordt gebruikt en de minste pijn, lijden, angst of blijvende schade wordt veroorzaakt. Indien beschikbaar wordt een alternatieve in-vitrotest gebruikt, wanneer dit leidt tot vervanging of vermindering van het gebruik van dieren of vermindering van lijden.

▼ M1**I.2.3. *Deel 3: Veiligheidsdocumentatie (veiligheids- en residuonderzoek)***

- 1) Het dossier over de veiligheidsonderzoeken bevat onder meer het volgende:
 - a) een synthese van de tests die overeenkomstig dit deel zijn uitgevoerd, met gedetailleerde verwijzingen naar de gepubliceerde literatuur en met een objectieve bespreking van alle verkregen resultaten. Het eventueel achterwege laten van onderzoeken en proeven en het opnemen van alternatieve studies wordt vermeld en besproken;
 - b) een verklaring dat, waar nodig, aan de beginselen van goede laboratoriumpraktijken voor preklinisch onderzoek is voldaan, gecombineerd met een bespreking van de eventuele bijdrage aan de algemene risicobeoordeling van onderzoek dat niet volgens GLP is uitgevoerd, en een motivering waarom bij dat onderzoek niet aan GLP is voldaan.
- 2) Het dossier bevat het volgende:
 - a) een register van alle in het dossier opgenomen studies en proeven;
 - b) een motivering voor het eventueel ontbreken van een bepaalde soort studie of proef;
 - c) een verklaring voor het opnemen van alternatieve studies of proeven;
 - d) een bespreking van de eventuele bijdrage aan de algemene risicobeoordeling van studies of proeven die niet volgens GLP zijn uitgevoerd, en een motivering waarom bij die studies en proeven niet aan GLP is voldaan.

I.2.4. *Deel 4: Documentatie betreffende de werkzaamheid (preklinisch onderzoek en klinische proeven)*

- 1) Het dossier over de werkzaamheid bevat alle preklinische en klinische documentatie, met zowel gunstige als ongunstige uitslag voor de diergeneesmiddelen, zodat een objectieve totale beoordeling van de verhouding voordelen/risico's van het geneesmiddel mogelijk is.
- 2) Het dossier over de werkzaamheidsonderzoeken bevat onder meer het volgende:
 - a) een synthese van de tests die overeenkomstig dit deel zijn uitgevoerd, met gedetailleerde verwijzingen naar de gepubliceerde literatuur en met een objectieve bespreking van alle verkregen resultaten. Het eventueel achterwege laten van onderzoeken en proeven en het opnemen van alternatieve studies wordt vermeld en besproken;
 - b) een verklaring dat, waar nodig, aan de beginselen van goede laboratoriumpraktijken voor preklinisch onderzoek is voldaan, gecombineerd met een bespreking van de eventuele bijdrage aan de algemene risicobeoordeling van onderzoek dat niet volgens GLP is uitgevoerd, en een motivering waarom bij dat onderzoek niet aan GLP is voldaan.
- 3) Het dossier bevat het volgende:
 - a) een register van alle in het dossier opgenomen studies;
 - b) een motivering voor het eventueel ontbreken van een bepaalde soort studie;
 - c) een verklaring voor het opnemen van alternatieve studies.

▼ M1

- 4) Het doel van de in dit deel beschreven proeven is om de werkzaamheid van het diergeneesmiddel aan te tonen. 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 vermelde proeven.
- 5) Alle werkzaamheidsonderzoeken worden uitgevoerd volgens een weloverwogen, gedetailleerd protocol, dat voor het begin van het onderzoek schriftelijk wordt vastgelegd. Het welzijn van de proefdieren wordt door een dierenarts bewaakt en bij het opstellen van elk onderzoeksprotocol en gedurende de gehele onderzoeksduur wordt met dat welzijn ten volle rekening gehouden.
- 6) Klinische proeven (praktijkproeven) worden uitgevoerd in overeenstemming met de vaste beginselen van goede klinische praktijk, tenzij anderszins gemotiveerd.
- 7) Voor het begin van elke praktijkproef 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 of van het gebruik van deze dieren voor voedingsmiddelen.

1.2.5. *Gedetailleerde voorschriften voor verschillende soorten diergeneesmiddelen of dossiers inzake vergunningen voor het in de handel brengen*

- 1) Gedetailleerde voorschriften voor de verschillende soorten diergeneesmiddelen of specifieke soorten dossiers voor vergunningen voor het in de handel brengen zijn opgenomen in de volgende afdelingen van deze bijlage:
 - a) afdeling II bevat een beschrijving van de gestandaardiseerde vereisten voor aanvragen voor andere diergeneesmiddelen dan biologische diergeneesmiddelen;
 - b) afdeling III bevat een beschrijving van de gestandaardiseerde vereisten voor aanvragen voor biologische diergeneesmiddelen:
 - i) afdeling IIIa bevat een beschrijving van de gestandaardiseerde vereisten voor aanvragen voor andere biologische diergeneesmiddelen dan immunologische diergeneesmiddelen;
 - ii) afdeling IIIb bevat een beschrijving van de gestandaardiseerde vereisten voor aanvragen voor immunologische diergeneesmiddelen;
 - c) afdeling IV bevat een beschrijving van de voorschriften voor het dossier voor specifieke soorten vergunning voor het in de handel brengen;
 - d) afdeling V bevat een beschrijving van de voorschriften voor het dossier voor bijzondere soorten diergeneesmiddelen.

AFDELING II

VOORSCHRIFTEN VOOR ANDERE DIERGENEESMIDDELEN DAN BIOLOGISCHE DIERGENEESMIDDELEN

Voor andere diergeneesmiddelen dan biologische diergeneesmiddelen gelden de volgende gedetailleerde voorschriften, tenzij anders bepaald in afdeling IV.

II.1. *Deel 1: Samenvatting van het dossier*

Zie afdeling I.

II.2. *Deel 2: Kwaliteitsdocumentatie (fysisch-chemische, biologische of microbiologische informatie)*

▼ **M1****II.2A. Productbeschrijving****II.2A1. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling**

- 1) Onder “kwalitatieve samenstelling” van alle bestanddelen van het geneesmiddel wordt verstaan de benaming of de beschrijving van:
 - a) de werkzame stof(fen);
 - b) excipiënten, 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;
 - c) andere bestanddelen die aan de diergeneesmiddelen hun farmaceutische vorm geven en die met het middel worden ingenomen of anderszins aan dieren worden toegediend, zoals capsules, gelatinecapsules en intra-ruminale hulpmiddelen;
 - d) alle relevante gegevens over de primaire verpakking en, indien van toepassing, de buitenverpakking en eventueel over de wijze van sluiten, alsmede bijzonderheden omtrent instrumenten waarmee het diergeneesmiddel zal worden gebruikt of toegediend en die met het geneesmiddel zullen worden geleverd.
- 2) Onder algemeen gebruikelijke termen ter aanduiding van de bestanddelen van diergeneesmiddelen worden, niettegenstaande de overige bepalingen in artikel 8, verstaan:
 - a) voor stoffen 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;
 - b) voor de overige stoffen: de door de Wereldgezondheidsorganisatie (“WHO”) aanbevolen algemene internationale benaming (“INN”), die gecombineerd kan worden met een andere algemene benaming of, indien deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming;
 - c) 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;
 - d) voor kleurstoffen: het “E-nummer”, zoals dat aan deze stoffen is toegekend in Richtlijn 2009/35/EG van het Europees Parlement en de Raad.
- 3) Ter aanduiding van de kwantitatieve samenstelling van alle werkzame stoffen en excipiënten van diergeneesmiddelen wordt, al naargelang van de farmaceutische vorm, voor elke werkzame stof en elk excipiënt de massa of het aantal eenheden van biologische activiteit aangegeven, hetzij per eenheid van dosering hetzij per massa- of volume-eenheid.
- 4) Eenheden van biologische activiteit worden gebruikt voor stoffen die niet chemisch kunnen worden gedefinieerd. Wanneer een internationale eenheid van biologische activiteit is 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.

▼ **M1**

- 5) De kwantitatieve samenstelling wordt aangevuld:
 - a) wat betreft 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;
 - b) wat betreft diergeneesmiddelen 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;
 - c) wat betreft de farmaceutische vormen die volgens een bepaalde maat worden toegediend: met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elke werkzame stof per maateenheid.
- 6) 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.
- 7) Voor diergeneesmiddelen die een werkzame stof bevatten waarvoor in de Unie 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 diergeneesmiddelen waarvoor later in de lidstaten een vergunning wordt verleend, wordt de kwantitatieve samenstelling voor dezelfde werkzame stof op dezelfde wijze aangegeven.

II.2A2. Productontwikkeling

- 1) Er wordt een toelichting gegeven met betrekking tot de keuze van de samenstelling, de bestanddelen, de verpakking, de beoogde functie van de excipiënten in het afgewerkte product en de voor de productie daarvan gebruikte methode, met inbegrip van een motivering van de keuze van de methode en nadere gegevens over de sterilisatieprocedures en/of de aseptische procedures. Deze toelichting is gebaseerd op wetenschappelijke gegevens uit farmaceutisch onderzoek. Eventuele overdoseringen worden 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 diergeneesmiddel, zoals aangegeven in het aanvraagdossier van een vergunning voor het in de handel brengen.
- 2) Een beschrijving van de interactie tussen het afgewerkte product en de primaire verpakking 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.
- 3) De voorgestelde verpakkingsgrootten staan in de juiste verhouding tot de voorgestelde toedieningsweg, de dosering en de doelsoort, met name voor antimicrobiële (werkzame) stoffen.
- 4) Wanneer het afgewerkte product vergezeld gaat van een doseerapparaat, wordt de nauwkeurigheid van de dosis (doses) aangetoond.
- 5) Wanneer wordt aanbevolen om een begeleidende test (bv. een diagnostische test) bij het afgewerkte product te gebruiken, wordt relevante informatie over de test verstrekt.
- 6) Voor diergeneesmiddelen die bestemd zijn voor toevoeging aan diervoeders, wordt informatie verstrekt over toe te voegen percentages, aanwijzingen voor de toevoeging, de homogeniteit van de diervoeders en compatibele/geschikte diervoeders.

▼ **M1****II.2B. Beschrijving van de fabricagewijze**

- 1) In de op grond van artikel 8 bij de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen gevoegde beschrijving van de fabricagewijze wordt een adequaat inzicht gegeven in de aard van de verrichte handelingen.
- 2) Daartoe bevat de beschrijving ten minste:
 - a) het daadwerkelijk gebruikte fabricagevoorschrift voor de voorgestelde commerciële partijgrootte(n), met de kwantitatieve gegevens van alle gebruikte stoffen. Alle stoffen die tijdens de fabricage kunnen verdwijnen, worden vermeld; eventuele overdoseringen worden vermeld;
 - b) een uitgebreide beschrijving van de verschillende productiestadia met informatie over de bedrijfsomstandigheden van het proces, vergezeld van een stroomschema;
 - c) in geval van continuproductie, alle inlichtingen over de maatregelen die zijn genomen om de homogeniteit van het afgewerkte product te waarborgen. Er wordt informatie verstrekt over de wijze waarop een partij wordt gedefinieerd (bijvoorbeeld uitgedrukt in een tijdsduur, een hoeveelheid product, of bereiken daarvan);
 - d) een lijst van procesbewakingscontroles, waarbij ook de productiefase waarin zij worden uitgevoerd en de acceptatiecriteria vermeld worden;
 - e) experimentele studies die de juistheid van het fabricageproces aantonen en, indien nodig, een procesvalidatieschema voor partijen op productieschaal;
 - f) voor steriele geneesmiddelen, indien er sprake is van niet in een farmacopee opgenomen sterilisatiecondities, bijzonderheden ten aanzien van de gebruikte sterilisatieprocedures en/of aseptische procedures.

II.2C. Productie en controle van de grondstoffen

- 1) Voor de toepassing van dit punt wordt onder “grondstoffen” verstaan werkzame stoffen, excipiënten en verpakking (primaire verpakking met sluitsysteem en, indien van toepassing, buitenverpakking en doseerapparaat dat bij het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt geleverd).
- 2) Het dossier bevat de specificaties en informatie over de tests die ten behoeve van de kwaliteitscontrole op alle partijen van grondstoffen worden uitgevoerd.
- 3) De routinetests op grondstoffen worden op dezelfde wijze uitgevoerd als in het dossier is aangegeven.
- 4) Wanneer het Europees Directoraat voor de kwaliteit van medicijnen en gezondheidszorg (European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare) een goedkeuringscertificaat voor een grondstof, werkzame stof of excipiënt heeft afgegeven, vormt dit certificaat de verwijzing naar de desbetreffende monografie van de Europese Farmacopee.
- 5) Wanneer er naar een goedkeuringscertificaat wordt verwezen, geeft de fabrikant de aanvrager schriftelijk een verzekering dat het fabricageproces niet is gewijzigd sinds het verlenen van het goedkeuringscertificaat door het Europees Directoraat voor de kwaliteit van medicijnen en gezondheidszorg. Indien het veld “*verklaring van toegang*” op het certificaat is ingevuld en ondertekend, wordt aan dit voorschrift geacht te zijn voldaan zonder dat aanvullende onderbouwing nodig is.

▼ **M1**

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

II.2C1. **Werkzame stof(fen)**

- 1) De vereiste gegevens worden op een van de drie manieren zoals beschreven in de punten 2 tot en met 4, ingediend.
- 2) De volgende details worden ingediend:
- a) er wordt informatie verstrekt over de identiteit, de structuur en de verschillende fysisch-chemische en andere relevante eigenschappen van de werkzame stof, met name fysisch-chemische eigenschappen die van invloed kunnen zijn op de veiligheid en werkzaamheid ervan. Indien relevant worden als bewijs van de molecuulstructuur ook de schematische aminozuursequentie en de relatieve molecuulmassa vermeld;
 - b) de informatie over het fabricageproces van de werkzame stof omvat een beschrijving van het productieproces ervan, dat de verbintenis van de aanvrager voor de fabricage van de werkzame stof vormt. Alle voor de fabricage 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;
 - c) de informatie betreffende de kwaliteitscontrole omvat de 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;
 - d) 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 die verontreinigingen gegeven.

3) **Basisdossier werkzame stoffen**

Voor een niet-biologische actieve stof kan de aanvrager ervoor zorgen dat de fabrikant van de actieve stof de bevoegde autoriteiten rechtstreeks de informatie over de werkzame stof bij punt 2 toezendt als basisdossier werkzame stoffen. In dit geval verstrekt de fabrikant de aanvrager alle gegevens (het deel van de aanvrager uit het basisdossier werkzame stoffen) die voor laatstgenoemde nodig kunnen zijn om de verantwoordelijkheid voor het diergeneesmiddel op zich te nemen. Een kopie van de door de fabrikant van de werkzame stof aan de aanvrager verstrekte gegevens wordt in het geneesmiddelen-dossier opgenomen. De fabrikant van de werkzame stof bevestigt de aanvrager schriftelijk dat hij ervoor zal zorgen dat de verschillende partijen een constante samenstelling hebben en dat hij het fabricageproces of de specificaties niet zal wijzigen zonder de aanvrager hiervan op de hoogte te stellen.

- 4) Door het Europees Directoraat voor de kwaliteit van medicijnen en gezondheidszorg afgegeven goedkeuringscertificaat

Het goedkeuringscertificaat en alle aanvullende gegevens die relevant zijn voor de doseringsvorm en die niet onder het goedkeuringscertificaat vallen, worden verstrekt.

▼ M1**II.2C1.1. In farmacopees opgenomen werkzame stoffen**

- 1) Voor toepassing van het bepaalde in artikel 8, is het voldoende dat de werkzame stoffen in overeenstemming zijn met de voorschriften van de Europese Farmacopee of bij afwezigheid van een monografie van de Europese Farmacopee, 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.
- 2) 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 een stof te waarborgen, kunnen de bevoegde autoriteiten van de aanvrager adequatere specificaties verlangen, waaronder met door middel van gevalideerde testprocedures bepaalde acceptatiecriteria voor specifieke verontreinigingen.
- 3) 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.

II.2C1.2. Niet in farmacopees opgenomen werkzame stoffen

- 1) Werkzame stoffen die in geen enkele farmacopee zijn opgenomen, worden beschreven in een monografie met de volgende rubrieken:
 - a) de benaming van het bestanddeel, overeenkomstig deel II.2A1, punt 2, wordt aangevuld met de handelsna(a)m(en) of 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 mogen worden gedefinieerd, wordt deze zo nauwkeurig beschreven dat een in samenstelling en werking constante stof kan worden gekarakteriseerd;
 - c) de identificatiemethoden kunnen worden beschreven als volledige technieken, zoals deze werden gebezigd voor de productie van de werkzame stof, of als tests 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 acceptatiecriteria om de parameters te bewaken die van belang zijn voor het afgewerkte product, zoals steriliteit, worden beschreven en, indien van toepassing, gevalideerd;
 - f) bij samengestelde stoffen van plantaardige of dierlijke oorsprong wordt onderscheid gemaakt tussen het geval waarin meervoudige farmacologische effecten 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.

▼ **M1**

- 2) 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.

II.2C1.3. Fysisch-chemische eigenschappen die de biologische beschikbaarheid kunnen beïnvloeden

Onderstaande gegevens met betrekking tot werkzame stoffen worden als onderdeel van de algemene beschrijving van de werkzame stoffen vermeld, indien de biologische beschikbaarheid van het diergeneesmiddel daarvan afhankelijk is:

- a) kristalvormen en oplosbaarheid;
- b) deeltjesgrootte;
- c) hydratatietoestand;
- d) verdelingscoëfficiënt voor olie/water;
- e) de pK/pH-waarden.

De punten a) tot en met c) zijn niet van toepassing op stoffen die uitsluitend in opgeloste vorm worden gebruikt.

II.2C2. Excipiënten

- 1) Voor toepassing van het bepaalde in artikel 8, is het voldoende dat de excipiënten in overeenstemming zijn met de voorschriften van de Europese Farmacopee of, bij afwezigheid van een monografie van de Europese Farmacopee, van de farmacopee van een van de lidstaten. In dat geval kan de beschrijving van de analysemethoden en -procedures in elke relevante rubriek worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee. Zo nodig worden de voorschriften van de monografie door extra tests aangevuld om parameters als deeltjesgrootte, steriliteit en/of oplosmiddelresten te bewaken.
- 2) Als er geen monografie van een farmacopee bestaat, wordt een specificatie voorgesteld en gemotiveerd. Hierbij worden de specificaties van de werkzame stof van deel II.2C1.2, punt 1, onder a) tot en met e), gevolgd. De voorgestelde methoden en de ondersteunende validatiegegevens ervan worden overlegd.
- 3) Er wordt een verklaring ingediend om te bevestigen dat aan diergeneesmiddelen toe te voegen kleurstoffen voldoen aan de eisen van Richtlijn 2009/35/EG van het Europees Parlement en de Raad ⁽³⁾, behalve wanneer de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen betrekking heeft op bepaalde voor lokale toepassing bestemde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik zoals gemediceerde halsbanden en oormerken.
- 4) Er wordt een verklaring ingediend om te bevestigen dat de gebruikte kleurstoffen voldoen aan de zuiverheidseisen van Verordening (EU) nr. 231/2012 van de Commissie ⁽⁴⁾.
- 5) Van nieuwe excipiënten, d.w.z. excipiënten die voor de eerste keer in de Unie in een diergeneesmiddel of via een nieuwe toedieningsweg worden gebruikt, worden alle bijzonderheden betreffende de fabricage, de typering en de controles overgelegd, met verwijzingen om klinische en niet-klinische gegevens over de veiligheid te ondersteunen. Voor kleurstoffen worden de verklaringen van overeenstemming in de punten 3 en 4 als toereikend beschouwd.

⁽³⁾ Richtlijn 2009/35/EG van het Europees Parlement en de Raad van 23 april 2009 betreffende stoffen die kunnen worden toegevoegd aan geneesmiddelen om deze te kleuren (PB L 109 van 30.4.2009, blz. 10).

⁽⁴⁾ Verordening (EU) nr. 231/2012 van de Commissie van 9 maart 2012 tot vaststelling van de specificaties van de in de bijlagen II en III bij Verordening (EG) nr. 1333/2008 van het Europees Parlement en de Raad opgenomen levensmiddelenadditieven (PB L 83 van 22.3.2012, blz. 1).

▼ M1**II.2C3. Verpakking (recipiënten en sluitsystemen)****II.2C3.1. Werkzame stof**

- 1) Voor de werkzame stof wordt informatie verstrekt over de recipiënt en het sluitsysteem ervan, waarbij alle materialen van de primaire verpakking en hun specificaties worden vermeld. De benodigde hoeveelheid informatie wordt bepaald door de fysische toestand (vloeibaar, vast) van de werkzame stof.
- 2) Wanneer een goedkeuringscertificaat voor de werkzame stof uit de voorgestelde bron wordt ingediend en een recipiënt en het sluitsysteem ervan worden gespecificeerd, mag voor de werkzame stof de gedetailleerde informatie hierover uit die bron worden vervangen door een verwijzing naar het geldige goedkeuringscertificaat.
- 3) Wanneer een basisdossier werkzame stoffen uit de voorgestelde bron wordt ingediend en een recipiënt en het sluitsysteem ervan worden gespecificeerd, mag voor de werkzame stof de gedetailleerde informatie hierover uit die bron worden vervangen door een verwijzing naar het basisdossier werkzame stoffen.

II.2C3.2. Het afgewerkte product

- 1) Voor het afgewerkte product wordt informatie verstrekt over de recipiënt, het sluitsysteem ervan en eventuele hulpmiddelen, waarbij alle materialen van de primaire verpakking en hun specificaties worden vermeld. De benodigde hoeveelheid informatie wordt bepaald door de toedieningsweg van het diergeneesmiddel en de fysische toestand (vloeibaar, vast) van de doseringsvormen.
- 2) Als er geen monografie van een farmacopee bestaat, wordt een specificatie voor het verpakkingsmateriaal voorgesteld en gemotiveerd.
- 3) Voor verpakkingsmateriaal dat voor het eerst in de Unie wordt gebruikt en in contact komt met het product, wordt informatie verstrekt over de samenstelling, fabricage en veiligheid.

II.2C4. Stoffen van biologische herkomst

- 1) Overeenkomstig relevante richtsnoeren wordt informatie verstrekt over de herkomst, de verwerking, de typering en de controle van alle materialen van biologische oorsprong (mensen, dieren, kruiden of micro-organismen) die bij de vervaardiging van diergeneesmiddelen worden gebruikt, met inbegrip van gegevens inzake virale veiligheid.
- 2) Er wordt documentatie verstrekt aan de hand waarvan wordt aangetoond dat het materiaal dat afkomstig is van diersoorten die overdraagbare spongiforme encefalopathieën (TSE) kunnen overdragen, in overeenstemming is 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 Europees Directoraat voor de kwaliteit van medicijnen en gezondheidszorg 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.

II.2D. Controles op geïsoleerde tussenproducten tijdens het fabricageproces

- 1) Voor de toepassing van deze afdeling wordt onder "geïsoleerd tussenproduct" gedeeltelijk verwerkt materiaal verstaan, dat gedurende een bepaalde tijd kan worden opgeslagen en dat verdere verwerking ondergaat voordat het een afgewerkt product wordt.

▼ M1

- 2) Voor ieder tussenproduct wordt een specificatie vastgesteld en worden, indien van toepassing, de analysemethoden beschreven en gevalideerd.
- 3) Op de primaire verpakking van het tussenproduct wordt informatie verstrekt, indien deze verschilt van die voor het afgewerkte product.
- 4) De houdbaarheidstermijn en de opslagvoorschriften voor het tussenproduct worden vastgesteld aan de hand van de gegevens van houdbaarheidsstudies.

II.2E. Controle op het afgewerkte product

- 1) Voor de controle van het afgewerkte product omvat een partij van een afgewerkt product 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. In het geval van continuproductie kan de grootte van een partij in een tijdsduur, een hoeveelheid product, of als bereik worden uitgedrukt.
- 2) De tests die op het afgewerkte product worden uitgevoerd, worden vermeld. De voorgestelde specificatie wordt gemotiveerd. Voor onderzoeken die niet routinematig worden uitgevoerd, wordt de frequentie aangegeven en gemotiveerd. De acceptatiecriteria voor vrijgave worden vermeld.
- 3) Het dossier bevat gegevens over de controles op het afgewerkte product bij vrijgave en over de validatie daarvan. Deze gegevens worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.
- 4) Wanneer andere onderzoeksprocedures en acceptatiecriteria 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, worden die procedures en criteria gerechtvaardigd door aan te tonen dat het afgewerkte product, als het volgens die monografieën zou worden onderzocht, zou voldoen aan de kwaliteitseisen van die farmacopee voor de betrokken farmaceutische vorm.

II.2E1. Algemene eigenschappen van het afgewerkte product

- 1) Bepaalde controles op algemene eigenschappen zijn een verplicht onderdeel van het onderzoek naar het afgewerkte product. Deze controles hebben, telkens wanneer dit nodig is, betrekking op de bepaling van de gemiddelde massa/het gemiddelde volume en de toegelaten spreiding, op mechanische of fysische tests, uiterlijke kenmerken en op fysische eigenschappen zoals dichtheid, pH of deeltjesgrootte. Voor elk van die eigenschappen worden door de aanvrager normen en acceptatiecriteria omschreven.
- 2) Testomstandigheden, gebruikte uitrusting/apparatuur en normen die niet voorkomen in de Europese Farmacopee of de nationale farmacopees van een lidstaat worden voldoende gedetailleerd beschreven; dit geldt ook voor de gevallen waarin de in dergelijke farmacopees voorgeschreven methoden niet van toepassing zijn.

II.2E2. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de werkzame stof(fen)

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

▼ M1

- 2) De maximaal toelaatbare afwijkingen van het gehalte van de werkzame stoffen in het afgewerkte product mogen op het tijdstip van de productie niet groter zijn dan $\pm 5\%$, tenzij hiervoor een acceptabele reden bestaat.
- 3) In bepaalde gevallen van uitzonderlijk ingewikkelde mengsels, waarbij de gehaltesbepaling van de werkzame stoffen, doordat er veel zijn of hun gehalte gering is, een gecompliceerd onderzoek vereist dat bezwaarlijk voor elke partij uitvoerbaar is, wordt toegestaan dat een of meer werkzame stoffen niet in het afgewerkte product worden bepaald, onder de uitdrukkelijke voorwaarde echter dat deze gehaltesbepalingen plaatsvinden in tussenproducten tijdens het productieproces. Die 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.
- 4) 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 die bepalingen niet bij het afgewerkte product kunnen worden gedaan, kunnen zij bij een tussenstap, zo laat mogelijk in het fabricageproces, worden uitgevoerd.
- 5) De maximaal aanvaardbare gehalten aan afzonderlijke afbraakproducten en het totaal aan afbraakproducten direct na productie worden vermeld. De motivering voor de opname of uitsluiting van afbraakproducten in de specificatie worden vermeld.

II.2E3. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de excipiënten

Een kwalitatieve bepaling en een controle van de onderste en bovenste grenswaarde zijn verplicht voor elk afzonderlijk antimicrobieel conserveermiddel en voor elke excipient die 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 elke excipient die fysiologische functies ongunstig kunnen beïnvloeden, waarbij ook een controle verplicht is van de onderste grenswaarde voor antioxidanten op het tijdstip dat zij vrijkomen.

II.2E4. Microbiologische controles

Wanneer microbiologische tests (zoals ten aanzien van steriliteit en bacteriële endotoxinen) routinematig nodig zijn om de kwaliteit van het geneesmiddel te controleren, worden gegevens daarover in het analytische gedeelte van het dossier opgenomen.

II.2E5. Consistentie tussen partijen

Om te waarborgen dat de productkwaliteit van partij tot partij constant is en om overeenstemming met de specificatie aan te tonen, worden gegevens betreffende de partij verstrekt met de resultaten van alle tests die in het algemeen worden uitgevoerd op [drie] partijen die volgens het beschreven productieproces op de voorgestelde productielocatie(s) zijn vervaardigd.

II.2E6. Andere controles

Alle andere tests die nodig worden geacht om de kwaliteit van het geneesmiddel te bevestigen, worden gecontroleerd.

▼ M1**II.2F. Houdbaarheidsonderzoek****II.2F1. Werkzame stof(fen)**

- 1) Een heronderzoekstermijn en de opslagcondities voor de werkzame stof worden vermeld, behalve wanneer de fabrikant van het afgewerkte product de werkzame stof onmiddellijk voorafgaand aan het gebruik ervan bij de vervaardiging van het afgewerkte product aan een volledig heronderzoek onderwerpt.
- 2) Er worden houdbaarheidsgegevens overgelegd om aan te tonen hoe de kwaliteit van een werkzame stof naargelang van de tijd onder invloed van verschillende milieufactoren varieert, en om, indien van toepassing, de vastgestelde heronderzoekstermijn en opslagcondities te bevestigen. Er wordt informatie verstrekt over het soort uitgevoerde houdbaarheidsstudies, de gebruikte protocollen, de gehanteerde analyseprocedures en de validatie daarvan, alsook de gedetailleerde resultaten.
- 3) Wanneer een goedkeuringscertificaat voor de werkzame stof uit de voorgestelde bron beschikbaar is en een heronderzoekstermijn en opslagcondities worden gespecificeerd, mogen de houdbaarheidsgegevens van de werkzame stof uit die bron worden vervangen door een verwijzing naar het geldige goedkeuringscertificaat.
- 4) Wanneer een basisdossier werkzame stoffen uit de voorgestelde bron wordt ingediend en de houdbaarheidsgegevens worden gespecificeerd, mag de gedetailleerde informatie over de houdbaarheid van de werkzame stof uit die bron worden vervangen door een verwijzing naar het basisdossier werkzame stoffen.

II.2F2. Het afgewerkte product

- 1) Er wordt een beschrijving gegeven van het onderzoek dat is uitgevoerd om de door de aanvrager voorgestelde houdbaarheidstermijn, aanbevolen opslagcondities en specificaties aan het eind van de houdbaarheidstermijn te bepalen.
- 2) Er wordt informatie verstrekt over het soort uitgevoerde houdbaarheidsstudies, de gebruikte protocollen, de gehanteerde analyseprocedures en de validatie daarvan, alsook de gedetailleerde resultaten.
- 3) Wanneer een afgewerkt product 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.
- 4) 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 aangebroken of geopend en wordt een gebruiksspecificatie vastgesteld.
- 5) Wanneer uit een afgewerkt product afbraakproducten kunnen ontstaan, doet de aanvrager daarvan opgave en vermeldt hij de toegepaste analysemethoden en onderzoeksprocedures.
- 6) 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 afgewerkte product 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.

▼ **M1**

- 7) Het maximaal aanvaardbare gehalte aan afzonderlijke afbraakproducten en het totaal aan afbraakproducten aan het eind van de houdbaarheidstermijn wordt vermeld en gemotiveerd.
- 8) Aan de hand van de resultaten van de houdbaarheidsproeven worden de tests en de acceptatiecriteria die in de loop van de houdbaarheidstermijn op het afgewerkte product worden uitgevoerd, vermeld en gemotiveerd.
- 9) In de conclusies worden de resultaten opgenomen van analyses op grond waarvan de voorgestelde houdbaarheidstermijn en eventueel de houdbaarheidstermijn tijdens gebruik, onder de aanbevolen opslagcondities is gemotiveerd.
- 10) Bovendien wordt, voor diergeneesmiddelen die bestemd zijn voor toevoeging aan diervoeders, informatie verstrekt over de houdbaarheid en de voorgestelde houdbaarheidstermijn na toevoeging aan diervoeders. Ook wordt een specificatie verstrekt voor de gemedicineerde diervoeders, die in overeenstemming met de aanbevolen gebruiksaanwijzingen voor diergeneesmiddelen zijn gefabriceerd.

II.2G. Overige informatie

Informatie betreffende de kwaliteit van het diergeneesmiddel die niet elders in dit deel aan de orde is gekomen, kan bij dit punt in het dossier worden opgenomen.

II.3. Deel 3: Veiligheidsdocumentatie (veiligheids- en residuonderzoek)

- 1) Elk onderzoeksverslag omvat:
 - a) een exemplaar van het onderzoeksplan (protocol);
 - b) een verklaring dat aan de beginselen van goede laboratoriumpraktijken is voldaan, indien van toepassing;
 - c) een beschrijving van de gebruikte methoden, apparatuur en materialen;
 - d) een beschrijving en motivering van de testmethoden;
 - e) 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;
 - f) een statistische analyse van de resultaten (indien van toepassing);
 - g) een kritische bespreking van de resultaten, met op- en aanmerkingen omtrent de niveaus waarbij wel/geen effecten worden waargenomen, en omtrent uitzonderlijke bevindingen;
 - h) de naam van het laboratorium;
 - i) de naam van de onderzoeksleider;
 - j) handtekening en datum;
 - k) de plaats en de periode waarin de studie is uitgevoerd;
 - l) de sleutel voor afkortingen en codes, ongeacht of deze al dan niet internationaal aanvaard zijn;
 - m) een beschrijving van wiskundige en statistische procedures.

▼ **M1**

- 2) Gepubliceerde studies kunnen worden aanvaard indien zij voldoende gegevens en voldoende details bevatten om een onafhankelijke beoordeling mogelijk te maken. De onderzoekstechnieken worden zodanig beschreven dat zij reproduceerbaar zijn en de onderzoeker toont hun wetenschappelijke waarde aan. Samenvattingen van studies waarover geen gedetailleerde verslagen beschikbaar zijn, worden niet aanvaard als geldige documentatie. Wanneer de stof eerder, in het kader van bepaalde veiligheidsvoorschriften, is beoordeeld voor het vaststellen van maximumwaarden voor residuen (MRL), kan worden verwezen naar het Europese openbare beoordelingsverslag voor MRL's (Epmar — European Public MRL Assessment Report). Wanneer naar het Epmar wordt verwezen, hoeven er geen studies te worden ingediend die reeds in het kader van de MRL-beoordeling zijn beoordeeld; alleen nieuwe onderzoeken die niet voor de MRL-beoordeling beschikbaar zijn, hoeven te worden verstrekt. Indien de blootstellingsroute (bijvoorbeeld voor de toediener) niet identiek is aan de route die wordt gebruikt overeenkomstig Verordening (EU) 2018/782 van de Commissie ⁽⁵⁾, kunnen nieuwe studies nodig zijn.

II.3A. Veiligheidsonderzoek

- 1) De veiligheidsdocumentatie is toereikend voor de beoordeling van:
- a) de mogelijke toxiciteit van het diergeneesmiddel en de eventuele gevaarlijke of ongewenste bijwerking ervan bij doelsoorten onder de voorgestelde gebruiksvoorwaarden;
 - b) de mogelijke risico's van blootstelling van de mens aan het diergeneesmiddel, bijvoorbeeld bij toediening aan het dier;
 - c) de mogelijke risico's voor het milieu als gevolg van het gebruik van het diergeneesmiddel.
- 2) In sommige gevallen kan het noodzakelijk zijn de metabolieten van de oorspronkelijke stof te onderzoeken, indien dit de residuen zijn die problemen opleveren.
- 3) Een excipiënt die voor het eerst in een diergeneesmiddel of via een nieuwe toedieningsweg wordt gebruikt, wordt op dezelfde wijze behandeld als een werkzame stof.

II.3A1. Een exacte beschrijving van het geneesmiddel en van de werkzame stof(fen) ervan

- a) De algemene internationale benaming (INN);
- b) de naam volgens de International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC);
- c) het nummer volgens de Chemical Abstract Service (CAS);
- d) de therapeutische, farmacologische en chemische classificatie;
- e) de synoniemen en afkortingen;
- f) de structuurformule;

⁽⁵⁾ Verordening (EU) 2018/782 van de Commissie van 29 mei 2018 tot vaststelling van de methodologische beginselen voor de risicobeoordeling en aanbevelingen inzake risicomanagement als bedoeld in Verordening (EG) nr. 470/2009 (PB L 132 van 30.5.2018, blz. 5).

▼ M1

- g) de molecuulformule;
- h) het molecuulgewicht;
- i) de zuiverheidsgraad;
- j) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van verontreinigingen;
- k) de beschrijving van fysische eigenschappen:
 - i) het smeltpunt;
 - ii) het kookpunt;
 - iii) de dampspanning;
 - iv) de oplosbaarheid in water en organische oplosmiddelen, uitgedrukt in g/l, met vermelding van de temperatuur;
 - v) de dichtheid;
 - vi) brekingsindex, optische rotatie enz.;
- l) de formulering van het product.

II.3A2. Farmacologie

- 1) Farmacologisch onderzoek is van fundamenteel belang voor het verkrijgen van inzicht in de mechanismen via welke diergeneesmiddelen hun therapeutische werking uitoefenen, dus wordt op proefdieren en de doeldiersoorten verricht farmacologisch onderzoek opgenomen. Indien van toepassing kan worden verwezen naar studies die zijn ingediend in deel 4 van het dossier.
- 2) Wanneer een diergeneesmiddel farmacologische effecten heeft zonder toxiciteitsverschijnselen, of bij toepassing van doses die kleiner zijn dan die waarbij toxische verschijnselen ontstaan, wordt met die farmacologische effecten bij de beoordeling van de veiligheid voor de toediener van het diergeneesmiddel rekening gehouden.
- 3) Documentatie over de veiligheid wordt steeds voorafgegaan door gedetailleerde gegevens over op laboratoriumdieren verricht onderzoek en door alle relevante gegevens die bij klinisch onderzoek van het doeldier naar voren zijn gekomen.

II.3A2.1. 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. Over de farmacodynamische eigenschappen die betrekking hebben op de therapeutische werking wordt in deel 4A van het dossier in detail gerapporteerd.

II.3A2.2. Farmacokinetica

Er worden gegevens overgelegd over de veranderingen in de absorptie, distributie, metabolisme en excretie (ADME) van de werkzame stof en de metabolieten ervan in laboratoriumdieren. De gegevens worden gecorreleerd aan de bevindingen betreffende de dosis-effectrelatie bij farmacologisch en toxicologisch onderzoek om de adequate blootstelling te kunnen bepalen.

▼ M1**II.3A3. Toxicologie**

- 1) De documentatie betreffende toxicologie is gebaseerd op de door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren inzake de algemene aanpak van onderzoek en richtsnoeren voor specifieke studies. In het algemeen wordt toxiciteitsonderzoek op de werkzame stof(fen) en niet het geformuleerde product uitgevoerd, behalve als specifiek anders vereist wordt.
- 2) Dierproeven worden uitgevoerd bij dieren die stammen van voor laboratoriumgebruik gefokte dieren waarvoor (bij voorkeur) historische gegevens beschikbaar zijn.
- 3) Toxiciteit bij eenmalige toediening

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

- a) de mogelijke uitwerking van acute overdosering bij de doelsoort;
- b) de mogelijke uitwerking van ongewilde toediening aan de mens;
- c) de doses die bruikbaar kunnen zijn voor het onderzoek bij herhaalde toediening.

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

De uit te voeren studies worden uitgekozen met het oog op het bieden van voorlichting inzake gebruiksveiligheid; bijvoorbeeld indien wordt verwacht dat degene die het diergeneesmiddel toedient in sterke mate wordt blootgesteld door inhalering of huidcontact, worden deze blootstellingsroutes onderzocht.

- 4) 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 die veranderingen en de dosering vast te stellen.

Normaliter zal een onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening bij één soort proefdier voldoende zijn. Dit onderzoek kan worden vervangen door onderzoek bij het doeldier. De frequentie van toediening en de toedieningsweg, alsmede de duur van het onderzoek, worden zodanig gekozen dat zij overeenstemmen met het voorgestelde klinische gebruik en/of de blootstelling van de toediener. De aanvrager motiveert de omvang en duur van de studies en de gekozen doseringen.

- 5) Tolerantie bij de doelsoort

Er wordt een samenvatting overgelegd van elk teken van intolerantie dat tijdens het overeenkomstig de voorschriften van deel II.4A4 uitgevoerde onderzoek, in de regel met de definitieve formulering, bij de doelsoort is waargenomen (tolerantie bij de doeldiersoort). Het desbetreffende onderzoek, de doseringen waarbij de intolerantie zich voordoet en de soorten en rassen worden gespecificeerd. Bijzonderheden omtrent eventuele onverwachte fysiologische veranderingen worden eveneens verstrekt. De volledige verslagen van die onderzoeken worden in deel 4 van het dossier opgenomen.

▼ **M1**

6) Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit

Onderzoek naar de uitwerking op de voortplanting

Voor producten die bestemd zijn voor gebruik bij fokdieren, wordt onderzoek naar de reproductieve veiligheid in overeenstemming met VICH GL43 overgelegd. Voor de beoordeling van de effecten op de toediener worden geen onderzoeken naar voortplantingstoxiciteit bij proefdieren verwacht.

7) Onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit

Voor de evaluatie van de effecten bij doeldiersoorten zijn onderzoeken naar ontwikkelingstoxiciteit niet vereist voor producten die uitsluitend bestemd zijn voor gebruik bij niet-fokdieren. Voor andere producten wordt een onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd bij ten minste één soort; dit mag de doelsoort zijn. Indien het onderzoek bij de doelsoort wordt uitgevoerd, wordt hier een samenvatting verstrekt en wordt het volledige verslag van het onderzoek opgenomen in deel 4 van het dossier.

Voor de beoordeling van de gebruiksveiligheid worden er in alle gevallen waarin aanzienlijke blootstelling van de toediener kan worden verwacht standaardonderzoeken naar ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd die in overeenstemming zijn met standaardproeven op basis van vastgestelde richtsnoeren (waaronder VICH GL32- en OESO-tests).

8) 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 diergeneesmiddel te worden opgenomen wordt beoordeeld op genotoxische eigenschappen.

Op de werkzame stof(fen) wordt een standaardreeks genotoxiciteitstests uitgevoerd overeenkomstig standaardtests op basis van vastgelegde richtsnoeren (waaronder VICH GL23- en OESO-tests).

9) Carcinogeniteit

Bij het besluit of testen op carcinogeniteit vereist is, wordt rekening gehouden met de resultaten van genotoxiciteitstests, structuur-activiteitsrelaties en de bevindingen bij toxiciteitstests met herhaalde toediening die aan kunnen tonen of er hyperplastische of neoplastische veranderingen kunnen ontstaan.

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

Carcinogeniteitsonderzoeken worden in overeenstemming met standaardtests op basis van vastgestelde richtsnoeren (waaronder VICH GL28- en OESO-tests) uitgevoerd.

▼ M1

10) Uitzonderingen

Wanneer een diergeneesmiddel voor lokale toepassing is bestemd, wordt de systemische absorptie in de doeldiersoort onderzocht. Indien de systemische absorptie aantoonbaar verwaarloosbaar is, kunnen de proeven inzake toxiciteit bij herhaalde toediening, toxiciteit voor de voortplanting en ontwikkeling en de carcinogeniteitsproeven achterwege worden gelaten, tenzij:

- a) overeenkomstig de beoogde gebruiksvoorwaarden orale opname van het geneesmiddel door het dier zal geschieden, of
- b) overeenkomstig de beoogde gebruiksvoorwaarden orale blootstelling kan worden verwacht bij degene die het diergeneesmiddel toedient.

II.3A4. Overige voorschriften**II.3A.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, neurotoxiciteit of endocriene stoornissen, wordt verder onderzoek verricht, zoals 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.

Voor geneesmiddelen waarbij huid en ogen mogelijk blootgesteld worden, wordt onderzoek naar irritatie en sensibilisering verstrekt. Dergelijk onderzoek wordt uitgevoerd met de definitieve formulering.

Bij de opzet van dit onderzoek en de beoordeling van de resultaten ervan worden de meest recente wetenschappelijke inzichten en de vastgestelde richtsnoeren in acht genomen.

II.3A.4.2. Waarnemingen bij de mens

Er worden gegevens verstrekt waaruit blijkt of de farmacologisch werkzame stoffen van het diergeneesmiddel worden toegepast in geneesmiddelen voor de mens. Als dat het geval is, 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 diergeneesmiddel, waar nodig met behulp van gepubliceerde studies; wanneer bestanddelen van het diergeneesmiddel niet of niet meer voor geneesmiddelen voor de mens worden toegepast, worden de redenen hiervoor vermeld, indien deze voor het publiek toegankelijk zijn.

II.3A.4.3. Ontwikkeling van resistentie en daaraan verbonden risico's bij mensen

De in dit punt beschreven gegevensvereisten hebben betrekking op antibacteriële stoffen en zijn mogelijk niet volledig toepasbaar op andere soorten antimicrobiële stoffen (te weten antivirale middelen, antischimmelmiddelen en antiprotozoaire middelen), hoewel de voorschriften in beginsel in voorkomend geval kunnen worden gevolgd.

Van diergeneesmiddelen zijn gegevens nodig over het mogelijk ontstaan van resistente bacteriën of determinanten van resistentie met relevantie voor de menselijke gezondheid, die geassocieerd zijn met het gebruik ervan. Het mechanisme van de ontwikkeling en de selectie van een dergelijke resistentie is in dit opzicht van bijzonder belang. Waar nodig worden door de aanvrager maatregelen voorgesteld ter beperking van de ontwikkeling van resistentie als gevolg van het beoogde gebruik van het diergeneesmiddel.

▼ M1

Gegevens over resistentie die relevant zijn voor het klinische gebruik van het geneesmiddel bij doeldieren worden overeenkomstig deel II.4A2 behandeld. In voorkomend geval wordt verwezen naar de gegevens in deel II.4A2.

- 1) Voor voedselproducerende dieren heeft de risicobeoordeling betrekking op:
 - a) de identificatie van resistente bacteriën of determinanten van resistentie die in verband kunnen worden gebracht met ziekten bij de mens (zoönotische en/of commensale bacteriën) en die worden geselecteerd door het gebruik van het antimicrobiële diergeneesmiddel bij doeldieren (bepaling van de gevaren);
 - b) de waarschijnlijkheid dat die gevaarlijke elementen zich vanuit de doeldiersoort zullen verspreiden als gevolg van het gebruik van het betrokken diergeneesmiddel;
 - c) de waarschijnlijkheid dat mensen later via voedsel of direct contact blootgesteld worden aan het (de) geïdentificeerde gevaar (gevaaren) en de (schadelijke) gevolgen die deze blootstelling kan hebben voor de gezondheid van de mens. Zie VICH GL27 en de Europese richtsnoeren voor meer hierover.
- 2) Bij gezelschapsdieren wordt met het oog op de risico's voor de gezondheid van de mens of de volksgezondheid aandacht besteed aan:
 - a) de identificatie van resistente bacteriën of determinanten van resistentie die in verband kunnen worden gebracht met ziekten bij de mens en die worden geselecteerd door het gebruik van het antimicrobiële diergeneesmiddel bij doeldieren;
 - b) een inschatting van de blootstelling aan zoönotische en commensale bacteriën bij de doeldiersoort op basis van de gebruiksomstandigheden van het betrokken diergeneesmiddel;
 - c) beoordeling van de latere blootstelling van de mens aan antimicrobiële resistentie (AMR) en de daaruit voortvloeiende gevolgen voor de menselijke gezondheid.
- 3) Er wordt aandacht besteed aan de resistentie in het milieu.

II.3A5. Gebruiksveiligheid

Deze rubriek bevat een evaluatie van de in de delen II.3A tot en met II.3A4 vastgestelde effecten en relateert deze aan het soort en de omvang van de blootstelling van de mens aan het geneesmiddel om passende waarschuwingen voor de gebruiker en andere risicomanagementmaatregelen te kunnen formuleren.

Wat betreft de gebruiksveiligheid worden de richtsnoeren van het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) gevolgd.

II.3A6. Milieurisicobeoordeling

- 1) Er wordt een milieurisicobeoordeling uitgevoerd om de eventuele schadelijke gevolgen te beoordelen die het gebruik van het diergeneesmiddel voor het milieu kan hebben, en om de aan deze gevolgen verbonden risico's in te schatten. Bij de beoordeling worden eveneens eventuele voorzorgsmaatregelen vastgesteld ter beperking van deze risico's.
- 2) Deze beoordeling bestaat uit twee fasen. De eerste fase wordt in alle gevallen uitgevoerd. De details van de beoordeling worden in overeenstemming met de door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren verstrekt. In de beoordeling wordt de mogelijke blootstelling van het milieu aan het geneesmiddel en het aan een dergelijke blootstelling verbonden risiconiveau aangegeven, waarbij in het bijzonder op de volgende punten wordt gelet:

▼ **M1**

- a) de doeldiersoorten en het voorgestelde gebruikspatroon;
 - b) de toedieningswijze, in het bijzonder de vermoedelijke mate waarin het geneesmiddel rechtstreeks in het milieu terechtkomt;
 - c) de mogelijke uitscheiding van het geneesmiddel, de werkzame stoffen of relevante metabolieten ervan in het milieu door behandelde dieren; de persistentie van deze uitscheidingsproducten;
 - d) het verwijderen van niet gebruikte diergeneesmiddelen of andere afvalproducten.
- 3) In de tweede fase wordt in overeenstemming met de door het Bureau vastgestelde en gepubliceerde 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 verordening vereiste andere tests en proeven zijn verkregen, worden in aanmerking genomen.
- 4) Voor producten die bestemd zijn voor voedselproducerende diersoorten worden persistente, bioaccumulerende en toxische (PBT) of zeer persistente en zeer bioaccumulerende stoffen (zPzB) ingedeeld volgens de criteria in bijlage XIII bij Verordening (EG) nr. 1907/2006 van het Europees Parlement en de Raad ⁽⁶⁾ (de Reach-verordening) en beoordeeld overeenkomstig de door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren voor PBT- en zPzB-beoordelingen van stoffen in diergeneesmiddelen.

II.3B. Residuonderzoek

- 1) Voor de toepassing van dit punt gelden de definities van Verordening (EG) nr. 470/2009.
- 2) Eetbare weefsels, eieren, melk en honing (en in voorkomend geval was) van behandelde dieren worden op depletie van residuen onderzocht, om 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.
- 3) Wat betreft diergeneesmiddelen die bestemd zijn voor gebruik bij voedselproducerende dieren, toont de documentatie over residuen aan:
- a) in welke mate en hoe lang residuen van het diergeneesmiddel 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 (en in voorkomend geval was);
 - b) dat er, ter vermijding van gevaar voor de gezondheid van de consument van levensmiddelen afkomstig van behandelde dieren, realistische wachttijden kunnen worden vastgesteld, die in de praktijk van de dierhouderij aan te houden zijn;

⁽⁶⁾ Verordening (EG) nr. 1907/2006 van het Europees Parlement en de Raad van 18 december 2006 inzake de registratie en beoordeling van en de autorisatie en beperkingen ten aanzien van chemische stoffen (Reach), tot oprichting van een Europees Agentschap voor chemische stoffen, houdende wijziging van Richtlijn 1999/45/EG en houdende intrekking van Verordening (EEG) nr. 793/93 van de Raad en Verordening (EG) nr. 1488/94 van de Commissie alsmede Richtlijn 76/769/EEG van de Raad en de Richtlijnen 91/155/EEG, 93/67/EEG, 93/105/EG en 2000/21/EG van de Commissie (PB L 396 van 30.12.2006, blz. 1).

▼ **M1**

- c) 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 ingediende gegevens betreffende residuen kunnen dienen als uitgangspunt voor een wachttijd.

II.3B1. Beschrijving van het product

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

- a) de samenstelling;
- b) de fysische en chemische onderzoeksresultaten (sterkte en zuiverheid) voor de desbetreffende partij(en);
- c) partij-identificatie.

II.3B2. Depletie van residuen (metabolisme en kinetiek van residuen)

- 1) Het doel van deze studies, waarbij de snelheid wordt gemeten waarmee residuen in het behandelde dier na de laatste toediening van het diergeneesmiddel verdwijnen, is om de wachttijd te bepalen, dat wil zeggen de tijd die nodig is om ervoor te zorgen dat er in levensmiddelen afkomstig van behandelde dieren geen residuen achterblijven die een gevaar kunnen vormen voor de consument.
- 2) De huidige status van de MRL voor de bestanddelen van het diergeneesmiddel in de relevante doelsoorten wordt gerapporteerd.
- 3) Nadat de proefdieren de laatste dosis van het diergeneesmiddel hebben ontvangen worden de aanwezige gehalten van residuen op een voldoende aantal tijdstippen bepaald. De studies bij zoogdieren en vogels worden overeenkomstig VICH GL48 en andere relevante richtsnoeren uitgevoerd. Residustudies in honing worden overeenkomstig VICH GL56 uitgevoerd en depletiestudies bij aquatische soorten overeenkomstig VICH GL57.
- 4) De voorgestelde wachttijd wordt op basis van de evaluatie gemotiveerd.

II.3B3. Analysemethode voor residuen

De depletiestudie(s) van residuen, de analysemethode(n) en de validatie daarvan worden overeenkomstig VICH GL49 uitgevoerd.

De analysemethode is in overeenstemming met de stand van de wetenschappelijke en technische kennis op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend.

II.4. *Deel 4: Documentatie betreffende de werkzaamheid (preklinisch onderzoek en klinische proeven)***II.4A. Preklinische onderzoek**

Preklinisch onderzoek heeft tot doel de veiligheid en de werkzaamheid van het product bij het doeldier te onderzoeken en is vereist om de farmacologische werking, de farmacokinetische eigenschappen, de dosis en het doseringsinterval, de resistentie (indien van toepassing) en de tolerantiemarge van het doeldier voor het geneesmiddel vast te stellen.

▼ M1**II.4A1. Farmacologie****II.4A.1.1. Farmacodynamica**

- 1) De farmacodynamische effecten van de in het diergeneesmiddel opgenomen werkzame stof(fen) worden gekarakteriseerd.
- 2) Het werkingsmechanisme en de farmacologische effecten waarop de aanbevolen praktische toepassing is gebaseerd, worden naar behoren beschreven, met inbegrip van eventuele secundaire effecten. In het algemeen worden de effecten op de belangrijkste lichaamsfuncties onderzocht. De resultaten worden in kwantitatieve termen uitgedrukt (bijvoorbeeld in de vorm van dosis-effectcurves en/of tijd-effectcurves) en waar mogelijk vergeleken met een stof waarvan de activiteit algemeen bekend is (wanneer wordt beweerd dat de stof actiever is dan een stof waarvan de activiteit algemeen bekend is, moet het verschil worden aangetoond en statistisch significant zijn).
- 3) Elk effect van de andere eigenschappen van de geneesmiddelen (zoals de toedieningsweg of formulering) op de farmacologische werkzaamheid van de werkzame stof wordt onderzocht.
- 4) Tenzij het standaardprocedures betreft, worden de bij de proeven toegepaste technieken zodanig beschreven dat zij reproduceerbaar zijn en hun wetenschappelijke waarde aantoonbaar is. De experimentele gegevens worden duidelijk uiteengezet en de resultaten van statistische vergelijkingen overlegd.
- 5) Tenzij er goede redenen worden gegeven voor het tegendeel, wordt elke eventuele kwantitatieve modificatie van de reacties na herhaalde toediening van de stof ook onderzocht.

II.4A.1.2. Farmacokinetica

- 1) Fundamentele farmacokinetische gegevens over de werkzame stof zijn noodzakelijk met het oog op de beoordeling van de veiligheid voor het doeldier en de werkzaamheid van het diergeneesmiddel bij de doelsoort, met name als het een nieuwe stof of formulering betreft.
- 2) De doelstellingen van farmacokinetische studies bij de doeldiersoorten kunnen in vier hoofdgebieden worden verdeeld:
 - a) het beschrijven van de farmacokinetische basiskennmerken (namelijk de absorptie, distributie, metabolisme en excretie) van de werkzame stof in de formulering;
 - b) het gebruiken van deze farmacokinetische basiskennmerken om de relaties tussen doseringsschema, plasma- en weefselconcentratie in de tijd en farmacologische, therapeutische of toxische werking te onderzoeken;
 - c) het waar passend vergelijken van farmacokinetische parameters van de verschillende doelsoorten en onderzoeken van de verschillen tussen soorten die mogelijk van invloed zijn op de veiligheid en werkzaamheid van het diergeneesmiddel bij het doeldier;
 - d) het waar passend vergelijken van de biologische beschikbaarheid ter verbetering van het onderlinge verband tussen de veiligheids- en werkzaamheidsgegevens van verschillende producten, farmaceutische vormen, sterkten of toedieningswijzen, of om het effect van veranderingen in de productie of samenstelling te vergelijken.

▼ M1

- 3) Voor de doeldiersoorten zijn farmacokinetische studies in de regel noodzakelijk als aanvulling op de farmacodynamische studies om de vaststelling van veilige en 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.
- 4) Wanneer farmacokinetische studies zijn ingediend overeenkomstig deel 3 van het dossier, kan naar deze studies worden verwezen. Voor vaste combinaties, zie afdeling IV.

II.4A2. Ontwikkeling van resistentie en daaraan verbonden risico's bij dieren

- 1) Voor relevante diergeneesmiddelen (bijvoorbeeld antimicrobiële stoffen, antiparasitica) wordt informatie verstrekt over de huidige resistentie (indien van toepassing) en over het mogelijke ontstaan van klinisch relevante resistentie voor de geclaimde indicatie bij de doeldiersoort. Waar mogelijk wordt informatie verstrekt over de resistentiemechanisme(n), de moleculaire genetische basis van resistentie en de mate van overdracht van resistentiedeterminanten. Wanneer het relevant is, wordt informatie over coresistentie en kruisresistentie verstrekt. Door de aanvrager worden maatregelen voorgesteld ter beperking van de ontwikkeling van resistentie bij organismen met klinische relevantie voor het beoogde gebruik van het diergeneesmiddel.
- 2) Resistentie die relevant is voor risico's voor de mens wordt overeenkomstig deel II.3A4, punt 3, behandeld. In voorkomend geval wordt verwezen naar de gegevens in deel II.3A4, punt 3.

II.4A3. Bepaling en bevestiging van de dosis

Er worden passende gegevens verstrekt om de voorgestelde dosis, het doseringsinterval, de duur van de behandeling en eventuele intervallen tussen herbehandelingen te motiveren.

Voor studies die onder praktijkomstandigheden worden uitgevoerd, wordt relevante informatie verstrekt zoals beschreven in deel II.4B, tenzij anderszins naar behoren gemotiveerd.

II.4A4. Tolerantie bij de doeldiersoort

De lokale en systemische tolerantie van het diergeneesmiddel wordt bij de doeldiersoorten onderzocht. Het doel van veiligheidsonderzoek bij doeldieren is om tekenen van intolerantie te karakteriseren en een toereikende veiligheidsmarge vast te stellen, waarbij gebruik wordt gemaakt van de aanbevolen toedieningsweg(en). Dit kan worden bereikt door de dosis te verhogen en/of de duur van de behandeling te verlengen. Het (De) onderzoeksverslag(en) bevat(ten) bijzonderheden van alle verwachte farmacologische effecten en alle bijwerkingen. Het uitvoeren van veiligheidsonderzoeken bij doeldieren gebeurt in overeenstemming met de internationale richtsnoeren van de Internationale Samenwerking voor de harmonisatie van de technische voorschriften voor de registratie van diergeneesmiddelen (VICH) en met de relevante door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren. Informatie over de veiligheid bij de doelsoorten kan ook op grond van ander preklinisch onderzoek, met inbegrip van het onderzoek uit deel 3, en klinische proeven en in combinatie met relevante informatie uit de gepubliceerde literatuur, worden verschaft. Onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit bij de doeldiersoort wordt hier opgenomen en een samenvatting wordt in deel 3 van het dossier gegeven.

▼ **M1****II.4B. Klinische proeven****II.4B1. Algemene beginselen**

- 1) Bij de opzet, uitvoering en rapportage van klinische proeven wordt naar behoren rekening gehouden met de internationale richtsnoeren voor goede klinische praktijken van de VICH en met de relevante door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren. Voor de beoordeling van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen kunnen gegevens van buiten de Unie uitgevoerde klinische proeven enkel in aanmerking worden genomen indien deze gegevens voldoende representatief zijn voor de situatie in de Unie.
- 2) Experimentele gegevens zoals verkennende of pilot-proeven en resultaten van niet-experimentele benaderingen worden door klinische proeven bevestigd, tenzij anderszins gemotiveerd.
- 3) Het doel van klinische proeven is om onder praktijkomstandigheden de veiligheid en werkzaamheid van een diergeneesmiddel bij het doeldier onder normale dierhouderij-omstandigheden en/of volgens normale veterinaire praktijken te onderzoeken. Aan de hand van de proeven wordt het effect van het diergeneesmiddel aangetoond na toediening aan de beoogde doelsoort volgens het voorgestelde doseringsschema en de voorgestelde toedieningsweg(en). De opzet van de proef is erop gericht de indicaties te ondersteunen en rekening te houden met eventuele contra-indicaties naar soort, leeftijd, ras en geslacht, met de gebruiksaanwijzing van het diergeneesmiddel, en met eventuele bijwerkingen ervan.
- 4) Alle klinische diergeneeskundige proeven worden uitgevoerd overeenkomstig een gedetailleerd proefprotocol.
- 5) Voor formuleringen die bestemd zijn voor gebruik bij klinische diergeneeskundige proeven in de Unie, worden de woorden “alleen voor klinisch diergeneeskundig onderzoek” duidelijk zichtbaar en onuitwisbaar op de etikettering aangebracht.
- 6) Klinische proeven worden met controledieren (gecontroleerde klinische proeven) verricht, tenzij anderszins gemotiveerd. De met het nieuwe geneesmiddel verkregen werkzaamheidsresultaten worden vergeleken met die van de doeldiersoorten waaraan een in de Unie toegelaten diergeneesmiddel is toegediend, waarvan een acceptabel werkzaamheidsniveau is aangetoond en dat ten aanzien van de voorgestelde indicatie(s) voor gebruik bij dezelfde doeldiersoorten is goedgekeurd, of waaraan een placebo is toegediend of die niet zijn behandeld. Zowel de positieve als de negatieve resultaten worden vermeld.
- 7) Bij de opzet van het protocol en de analyse en evaluatie van klinische proeven wordt gebruikgemaakt van algemeen aanvaarde statistische beginselen die in overeenstemming zijn met de relevante door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren, tenzij anderszins gemotiveerd.

II.4B2. Documentatie**II.4B2.1. Resultaten van preklinisch onderzoek**

Waar mogelijk worden gegevens overgelegd over de resultaten van:

- a) tests die de farmacologische werking aantonen, met inbegrip van tests waarmee de farmacodynamische mechanismen worden aangetoond die ten grondslag liggen aan de therapeutische werking, en tests die het voornaamste farmacokinetische profiel aantonen;

▼ M1

- b) tests en onderzoeken naar resistentie, indien van toepassing;
- c) tests waarmee de veiligheid voor het doeldier is aangetoond;
- d) tests om de dosis te bepalen en te bevestigen (met inbegrip van het doseringsinterval, de duur van de behandeling en eventuele intervallen tussen herbehandelingen).

Indien zich tijdens de uitvoering van de tests onverwachte effecten voordoen, worden die effecten gedetailleerd beschreven. Eventuele weglating van die gegevens wordt gemotiveerd. In alle preklinische studieverslagen wordt de volgende informatie verstrekt:

- a) een samenvatting;
- b) een onderzoeksprotocol;
- c) een gedetailleerde beschrijving van de doelen, de opzet en uitvoering met inbegrip van 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;
- d) een statistische analyse van de resultaten, indien van toepassing;
- e) een objectieve uiteenzetting betreffende de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de werkzaamheid van het diergeneesmiddel en de veiligheid ervan voor de doeldiersoort.

II.4B2.2. Resultaten van klinische proeven

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

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het diergeneesmiddel 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 elke klinische proef worden de klinische waarnemingen samengevat in een overzicht van de proeven en de resultaten ervan, met in het bijzonder vermelding van:

- a) het aantal individueel of collectief behandelde controledieren en proefdieren, uitgesplitst naar soort, ras of stam, leeftijd en geslacht;
- b) het aantal voortijdig uit de proeven teruggetrokken dieren en de reden van de terugtrekking;

▼ M1

- c) in geval van controledieren, of zij:
 - i) geen behandeling hebben ondergaan,
 - ii) een placebo hebben gekregen, of
 - iii) een ander diergeneesmiddel hebben gekregen dat in de Unie is toegelaten en waarbij een aanvaardbare mate van werkzaamheid is aangetoond en dat is goedgekeurd bij de voorgestelde indicatie(s) voor gebruik bij dezelfde doeldiersoort, of
 - iv) dezelfde werkzame stof in een andere formulering of via een andere toedieningsweg hebben gekregen;
- d) de frequentie van de waargenomen bijwerkingen;
- e) waarnemingen betreffende de uitwerking op de prestaties van de dieren, in voorkomend geval;
- 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.

De hoofdonderzoeker trekt algemene conclusies betreffende de werkzaamheid van het diergeneesmiddel en de veiligheid ervan voor het doeldier onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden en met name betreffende eventuele informatie inzake indicaties en contra-indicaties, dosering en gemiddelde behandelingsduur en, in voorkomend geval, eventueel waargenomen interacties met andere diergeneesmiddelen of toevoegingsmiddelen in diervoeder evenals eventuele tijdens de behandeling te treffen bijzondere voorzorgsmaatregelen, alsmede klinische tekenen van overdosering, indien waargenomen.

AFDELING III**VOORSCHRIFTEN VOOR BIOLOGISCHE DIERGENEESMIDDELEN**

Onverminderd de specifieke wettelijke voorschriften van de Unie inzake de bestrijding en uitroeiing van dierziekten zijn de volgende bepalingen van toepassing op biologische diergeneesmiddelen, behalve wanneer de geneesmiddelen bedoeld zijn voor gebruik bij bepaalde diersoorten of bij specifieke indicaties overeenkomstig het bepaalde in afdelingen IV en V en in de desbetreffende richtsnoeren.

AFDELING IIIa**VOORSCHRIFTEN VOOR BIOLOGISCHE DIERGENEESMIDDELEN
ANDERS DAN IMMUNOLOGISCHE DIERGENEESMIDDELEN**

De volgende voorschriften gelden voor biologische diergeneesmiddelen als omschreven in artikel 4, punt 6, behalve geneesmiddelen als omschreven in artikel 4, punt 5, of indien anders bepaald in afdeling IV.

Wat de naleving van de in deze afdeling gespecificeerde voorschriften betreft, is flexibiliteit toegestaan, maar afwijkingen van de voorschriften in deze bijlage moeten wetenschappelijk worden gemotiveerd en gebaseerd op specifieke eigenschappen van het biologische geneesmiddel. Afhankelijk van de aard van het product kunnen voor bepaalde stoffen naast de in deze afdeling vermelde voorschriften ook veiligheidsgegevens worden verlangd.

▼ **M1**IIIa.1. **Deel 1: Samenvatting van het dossier**

Zie afdeling I.

IIIa.2. **Deel 2: Kwaliteitsdocumentatie (fysisch-chemische, biologische of microbiologische informatie)**IIIa.2A. **Productbeschrijving**IIIa.2A1. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling**

- 1) De kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van het biologische diergeneesmiddel wordt vermeld. Deze afdeling bevat informatie over:
 - a) de werkzame stof(fen);
 - b) het bestanddeel of de bestanddelen van de excipiënten ongeacht de aard ervan en de gebruikte hoeveelheid, met inbegrip van hulpstoffen, conserveermiddelen, stabilisatoren, verdikkingsmiddelen, emulgatoren, kleurstoffen, smaakstoffen, aromatische stoffen, markerstoffen enz.;
 - c) de samenstelling, dat wil zeggen, de lijst van alle bestanddelen van de doseringsvorm en de hoeveelheid daarvan per eenheid (met inbegrip van eventuele overdoseringen), de functie van de bestanddelen en een verwijzing naar hun kwaliteitsnormen (bijvoorbeeld monografieën uit een compendium of specificaties van de fabrikant);
 - d) bijbehorend(e) oplosmiddel(en);
 - e) het type recipiënt en sluitsysteem ervan dat wordt gebruikt voor de doseringsvorm en voor bijbehorende oplosmiddelen en hulpmiddelen voor reconstitutie, indien van toepassing. Wanneer het hulpmiddel niet samen met het biologisch diergeneesmiddel wordt geleverd, wordt relevante informatie over het hulpmiddel verschaft.
- 2) Ter aanduiding van de kwantitatieve samenstelling van alle werkzame stoffen en excipiënten van diergeneesmiddelen wordt, al naargelang van de farmaceutische vorm, voor elke werkzame stof en elk excipiënt de massa of het aantal eenheden van biologische activiteit aangegeven, hetzij per eenheid van dosering hetzij per massa- of volume-eenheid.
- 3) Waar mogelijk wordt de biologische activiteit per massa- of volume-eenheid vermeld. Wanneer een internationale eenheid van biologische activiteit is gedefinieerd, wordt deze gebruikt, tenzij anderszins gemotiveerd. 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.
- 4) Onder “algemeen gebruikelijke termen” ter aanduiding van de bestanddelen van biologische diergeneesmiddelen worden, niettegenstaande de toepassing van het in artikel 8 bepaalde, verstaan:
 - a) 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;

▼ **M1**

- b) voor andere stoffen: de door de WHO aanbevolen INN, die gecombineerd kan worden met een andere algemene benaming of, indien deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; stoffen 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;
- c) voor kleurstoffen: het “E-nummer”, zoals dat aan deze stoffen is toegekend in Richtlijn 2009/35/EG.

IIIa.2A2. Productontwikkeling

Er wordt een toelichting gegeven, met inbegrip van, maar niet beperkt tot:

- a) de keuze van de samenstelling en de keuze van de bestanddelen, met name wat betreft hun beoogde functies en hun respectieve concentraties;
- b) de motivering voor het opnemen van een conserveermiddel in de samenstelling;
- c) de primaire verpakking en de geschiktheid van de recipiënten en sluitsystemen ervan die worden gebruikt voor de opslag en het gebruik van het afgewerkte product. Een beschrijving van de interactie tussen het afgewerkte product en de primaire verpakking 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;
- d) de microbiologische eigenschappen (microbiologische zuiverheid en antimicrobiële werking) en gebruiksaanwijzingen;
- e) de eventuele verdere verpakking, buitenverpakking, indien van toepassing;
- f) de verhouding tussen de voorgestelde verpakkingsgrootten en de voorgestelde toedieningsweg, de dosering en de doelsoort;
- g) eventuele overdosering(en) in de formulering om een minimale sterkte aan het einde van de houdbaarheidstermijn te garanderen, met motivering;
- h) de selectie van het fabricageproces van de werkzame stof en van het afgewerkte product;
- i) een bespreking van de verschillen tussen het (de) fabricageproces(sen) van partijen die in klinische proeven worden gebruikt, en het proces dat wordt beschreven bij de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen;
- j) wanneer het afgewerkte product is voorzien van een doseerapparaat, wordt de nauwkeurigheid van de dosis (doses) aangetoond;
- k) wanneer wordt aanbevolen om een begeleidende test (bv. een diagnostische test) bij het afgewerkte product te gebruiken, wordt relevante informatie over de test verstrekt.
- l) Deze toelichting is gebaseerd op wetenschappelijke gegevens over productontwikkeling.

▼ M1**IIIa.2A3. Typering****IIIa.2A3.1. Opheldering van de structuur en van andere kenmerken**

- 1) De typering van een biotechnologische of biologische stof (waaronder de bepaling van fysisch-chemische eigenschappen, biologische activiteit, immunochemische eigenschappen, zuiverheid en onzuiverheden) met behulp van de juiste technieken is noodzakelijk om een passende specificatie te kunnen vaststellen. Slechts verwijzen naar literatuurgegevens is niet aanvaardbaar, tenzij dit wordt gemotiveerd op grond van voorafgaande kennis over soortgelijke moleculen voor wijzigingen waarbij geen veiligheidsrisico bestaat. Een adequate typering wordt uitgevoerd in de ontwikkelingsfase en, indien nodig, na significante wijzigingen in het proces.
- 2) Alle relevante beschikbare informatie wordt verstrekt over de primaire, secundaire en de hogere orde structuur, met inbegrip van post-translationele wijzigingen (bijvoorbeeld glycovormen) en andere wijzigingen van de werkzame stof.
- 3) Er wordt gedetailleerde informatie verschaft over de biologische activiteit (namelijk over het specifieke vermogen of de specifieke capaciteit van een product om een bepaald biologisch effect te bereiken). De biologische activiteit wordt doorgaans bepaald of geëvalueerd met behulp van een geschikte, betrouwbare en gekwalificeerde methode. Het ontbreken van een dergelijke bepaling wordt gemotiveerd. Dat de uitgebreidheid van de karakteriseringsgegevens tijdens de ontwikkeling zal toenemen, wordt erkend.
- 4) De motivering voor de keuze van de voor de typering gebruikte methoden wordt opgegeven en de geschiktheid ervan onderbouwd.

IIIa.2A3.2. Onzuiverheden

- 1) Er wordt aandacht besteed aan procesgerelateerde onzuiverheden (bijvoorbeeld gastheerceleiwitten, DNA van de gastheercel, residuen van media, uit het materiaal van de kolom uitspoelende stoffen) en productgerelateerde onzuiverheden (bijvoorbeeld precursoren, gesplitste vormen, afbraakproducten, aggregaten). Er wordt kwantitatieve informatie over onzuiverheden verstrekt, met inbegrip van informatie over de maximale hoeveelheid bij de hoogste dosis. Voor bepaalde procesgerelateerde onzuiverheden (bijvoorbeeld antischuimmiddelen) kan een schatting van de klaring gerechtvaardigd zijn.
- 2) Indien bij bepaalde onzuiverheden alleen kwalitatieve gegevens worden verstrekt, wordt dit gemotiveerd.

IIIa.2B. Beschrijving van de fabricagewijze

- 1) In de op grond van artikel 8 bij de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen gevoegde beschrijving van de fabricagewijze wordt een adequate beschrijving gegeven van de aard van de verrichte handelingen.
- 2) Van elke fabrikant, met inbegrip van toeleveranciers, worden de naam (namen), het (de) adres(sen) en de verantwoordelijkheden vermeld, en tevens worden alle voorgestelde productielocaties en faciliteiten vermeld die bij de fabricage, de controles en de vrijgave van partijen zijn betrokken.
- 3) De beschrijving van het fabricageproces omvat ten minste:
 - a) de verschillende productiestadia, met inbegrip van de productie van de werkzame stof en een beschrijving van de zuiveringsstappen;

▼ M1

- b) een stroomschema van alle opeenvolgende processtappen wordt verstrekt, zodat de reproduceerbaarheid van het productieproces en het risico van nadelige gevolgen voor het afgewerkte product, zoals microbiologische verontreiniging, kunnen worden beoordeeld;
 - c) in geval van continuproductie, alle inlichtingen over de maatregelen die zijn genomen om de homogeniteit en consistentie van elke partij van het afgewerkte product te waarborgen. Er wordt informatie verstrekt over de wijze waarop een partij wordt gedefinieerd en over de voorgestelde grootte(n) van de commerciële partij(en);
 - d) een lijst van alle stoffen en de respectieve productiestadia waarin zij worden gebruikt, met inbegrip van de stoffen die niet tijdens de fabricage kunnen worden teruggewonnen;
 - e) bijzonderheden over het mengen, met kwantitatieve gegevens over alle gebruikte stoffen, met inbegrip van een voorbeeld van een representatieve productiepartij;
 - f) een lijst van procesbewakingscontroles, waarbij ook de productie-fase waarin zij worden uitgevoerd en de acceptatiecriteria worden vermeld;
 - g) voor steriele geneesmiddelen, indien er sprake is van niet in een farmacopee opgenomen sterilisatiecondities, bijzonderheden ten aanzien van de gebruikte sterilisatieprocedures en/of aseptische procedures.
- 4) Er worden een beschrijving, documentatie en resultaten van de validatie- en/of evaluatiestudies verstrekt met betrekking tot cruciale stappen of cruciale tests die bij het fabricageproces worden gebruikt (bijvoorbeeld validatie van het sterilisatieproces of aseptische verwerking of afvulling) en de validatie van het productieproces als geheel wordt aangetoond met resultaten van drie opeenvolgende partijen die volgens de beschreven methode zijn geproduceerd.

IIIa.2C. Productie en controle van de grondstoffen

- 1) Voor de toepassing van dit punt wordt onder “grondstoffen” verstaan: alle bestanddelen, ook de werkzame stoffen, die gebruikt worden bij de productie van het biologische diergeneesmiddel. Kweekmedia die worden gebruikt voor de productie van de werkzame stof, worden beschouwd als één enkele grondstof.
- 2) De kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling worden overgelegd, voor zover de autoriteiten van oordeel zijn dat deze informatie van belang is voor de kwaliteit van het afgewerkte product en eventuele daaraan verbonden risico's.
- 3) Indien materiaal van dierlijke oorsprong wordt gebruikt voor de bereiding van die kweekmedia, word informatie over de gebruikte diersoort en het gebruikte weefsel bijgevoegd, en wordt aangetoond dat aan de desbetreffende monografieën, met inbegrip van algemene monografieën en algemene hoofdstukken van de Europese Farmacopee, is voldaan.
- 4) De aanvrager verstrekt documentatie aan de hand waarvan wordt aangetoond dat de grondstoffen, met inbegrip van het seed-materiaal, de seeds voor cellen, serumpartijen en ander materiaal dat afkomstig is van diersoorten die TSE kunnen overdragen en die gebruikt worden voor de fabricage van het diergeneesmiddel, in overeenstemming zijn met de richtsnoeren om het risico van de overdracht van dierlijke

▼ **M1**

spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken en met de richtsnoeren uit de corresponderende monografie van de Europese Farmacopee.

- 5) Door het Europees directoraat voor de kwaliteit van medicijnen en gezondheidszorg 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.
- 6) Het dossier bevat de specificaties en informatie over de tests die voor de kwaliteitscontrole van alle partijen grondstoffen worden uitgevoerd, en de resultaten van een partij met alle gebruikte bestanddelen; het wordt in overeenstemming met de hiernavolgende bepalingen ingediend.
- 7) Er worden voor de grondstoffen analysecertificaten overgelegd om aan te tonen dat aan de vastgestelde specificatie wordt voldaan.
- 8) Kleurstoffen voldoen in alle gevallen aan de eisen van Richtlijn 2009/35/EG.
- 9) Het gebruik van antibiotica tijdens de productie en het gebruik van conserveermiddelen is in overeenstemming met de Europese Farmacopee.
- 10) Van nieuwe excipiënten, dat wil zeggen excipiënten die voor de eerste keer in de Unie in een diergeneesmiddel of via een nieuwe toedieningsweg 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. Voor kleurstoffen worden de verklaringen van overeenstemming zoals genoemd in deel II.2C2, bij de punten 3 en 4 als toereikend beschouwd.

IIIa.2C1. **In farmacopees opgenomen grondstoffen**

- 1) De monografieën van de Europese Farmacopee zijn bindend voor alle daarin voorkomende grondstoffen, tenzij voldoende gemotiveerd wordt waarom dit niet het geval is.
- 2) Voor de overige stoffen kan iedere lidstaat, voor geneesmiddelen die op zijn grondgebied worden vervaardigd, de naleving van zijn nationale farmacopee voorschrijven.
- 3) De beschrijving van de analysemethoden kan worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.
- 4) 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.
- 5) 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 vermeende ontoereikendheid.

▼ **M1****IIIa.2C2. Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen****IIIa.2C2.1. Grondstoffen van biologische herkomst**

- 1) 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 diergeneesmiddelen worden gebruikt, worden de herkomst, met inbegrip van het geografische gebied, en bewerking van de grondstoffen beschreven en gedocumenteerd. De herkomst, de algemene gezondheidstoestand en de immunologische status van de voor de productie bestemde dieren worden vermeld en er wordt gebruikgemaakt van gespecificeerde collecties uitgangsmateriaal.
- 2) Het vrij zijn van externe agentia (bacteriën, mycoplasma, schimmels en virussen) wordt aangetoond overeenkomstig de bepalingen van de Europese Farmacopee voor seed-materiaal, met inbegrip van seeds voor cellen en serumpools en, indien mogelijk, de grondstoffen waarvan zij afkomstig zijn.
- 3) Er worden gegevens verstrekt over alle stoffen van biologische herkomst die in elke fase van het fabricageproces worden gebruikt. Bij de informatie wordt het fabricageproces vermeld, alsmede procedures voor zuivering en deactivering met de validatie daarvan en alle procedures voor procesbewaking die zijn bedoeld om de kwaliteit, de veiligheid en de constante samenstelling van de verschillende partijen van het afgewerkte product te garanderen, en bijzonderheden over op elke partij van de stof uitgevoerde controles op verontreiniging. Eventuele bijzondere voorzorgsmaatregelen die tijdens de opslag van de grondstoffen worden genomen, en indien nodig, de houdbaarheidstermijn, worden vermeld.
- 4) Wanneer grondstoffen van menselijke of dierlijke oorsprong worden gebruikt, worden maatregelen beschreven om de afwezigheid van externe agentia te garanderen. Als de aanwezigheid van externe agentia wordt vastgesteld of vermoed, moet het desbetreffende materiaal worden verwijderd of verwerkt om met een gevalideerde behandeling het risico daarop te beperken. Wanneer na behandeling wordt ontdekt of vermoed dat er nog externe agentia aanwezig zijn, wordt het desbetreffende materiaal uitsluitend gebruikt wanneer eliminatie en/of deactivering van de externe agentia bij verdere verwerking zeker is; de eliminatie en/of deactivering van deze externe agentia wordt aangetoond.
- 5) Waar seeds voor cellen worden gebruikt, wordt aangetoond dat de eigenschappen van de cellen onveranderd zijn gebleven tot en met de laatste passage waarin de overgang naar het productieproces plaatsvindt.
- 6) 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, het aantal kopieën en de genetische stabiliteit.
- 7) Bij een diergeneesmiddel dat geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) bestaat, gaat het deel van de aanvraag betreffende de kwaliteit ook vergezeld van de overeenkomstig Richtlijn 2001/18/EG vereiste documenten.

▼ M1

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

IIIa.2C.2. Grondstoffen van niet-biologische herkomst

- 1) De beschrijving wordt gegeven in de vorm van een monografie met de volgende rubrieken:
- a) de naam van de grondstof, die aan de vereisten overeenkomstig punt IIIa.2A1, punt 4, voldoet, aangevuld met eventuele handelsnamen of wetenschappelijke synoniemen;
 - b) de beschrijving van de grondstof, in een vorm die vergelijkbaar is met die van een monografie in de Europese Farmacopee;
 - c) de functie van de grondstof;
 - d) de identificatiemethoden;
 - e) eventuele bijzondere voorzorgsmaatregelen die tijdens de opslag van de grondstoffen worden genomen, en indien nodig, de houdbaarheidstermijn.

IIIa.2D. Controle tijdens het fabricageproces

- 1) Het dossier bevat gegevens betreffende de procesbewakingscontroles op de tussenproducten om de consistentie van het fabricageproces en het eindproduct te onderzoeken. Voor iedere controletest worden specificaties vastgesteld en de analysemethoden beschreven. De controletests worden gevalideerd, tenzij anderszins gemotiveerd.
- 2) In de specificatie voor de partij(en) van de werkzame stof worden acceptatiecriteria vastgesteld, in combinatie met de tests die worden gebruikt om voldoende controle uit te oefenen op de kwaliteit van de werkzame stof. Er wordt een test voor biologische activiteit opgenomen, tenzij anderszins gemotiveerd. Er worden bovengrenzen vastgesteld voor onzuiverheden waarbij rekening wordt gehouden met veiligheidsoverwegingen. De microbiologische kwaliteit van de werkzame stof wordt gespecificeerd. Er wordt overeenkomstig de Europese Farmacopee aangetoond dat zij vrij zijn van externe agentia (bacteriën, mycoplasma, schimmels en virussen).
- 3) Overeenkomstig Richtlijn 2010/63/EU en de Europese Overeenkomst voor de bescherming van gewervelde dieren die worden gebruikt voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden, worden de proeven zodanig uitgevoerd dat het minimumaantal dieren wordt gebruikt en de minste pijn, lijden, angst of blijvende schade wordt veroorzaakt. Indien beschikbaar wordt een alternatieve in-vitrotest gebruikt, wanneer dit leidt tot vervanging of vermindering van het gebruik van dieren of vermindering van lijden.

IIIa.2E. Controle op het afgewerkte product**IIIa.2E1. Productspecificatie voor het afgewerkte product**

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

▼ **M1**

Indien er toepasselijke monografieën bestaan en er andere onderzoek-procedures 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 afgewerkte product, wanneer het overeenkomstig deze monografieën zou worden onderzocht, zou voldoen aan de kwaliteitseisen van de farmacopee voor de desbetreffende farmaceutische vorm. In de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen wordt vermeld welke tests op representatieve monsters van elke partij van het afgewerkte product worden uitgevoerd. Indien van toepassing wordt de frequentie vermeld van de tests die op de totale hoeveelheid van het afgewerkte product, in plaats van op de partij of partijen die eruit geproduceerd zijn, worden uitgevoerd. Voor onderzoeken die niet bij elke partij worden uitgevoerd, wordt de frequentie gemotiveerd. De acceptatie-criteria voor vrijgave worden vermeld en gemotiveerd. De validatie van de controletests die op het afgewerkte product worden uitgevoerd, wordt vermeld.

Er worden bovengrenzen vastgesteld voor onzuiverheden waarbij rekening wordt gehouden met veiligheidsoverwegingen.

IIIa.2E2. **Beschrijving van de methode en validatie van vrijgavetests**

1) Algemene kenmerken

De controles op de algemene eigenschappen hebben, indien van toepassing, betrekking op het uiterlijk van het afgewerkte product en op fysische of chemische tests, zoals pH, osmolaliteit enz. Voor elk van die eigenschappen wordt door de aanvrager in elk afzonderlijk geval een specificatie met toepasselijke betrouwbaarheidsgrenzen opgesteld.

2) Kwalitatieve en sterkteanalyse

Indien nodig wordt een specifieke kwalitatieve bepaling van de werkzame stof uitgevoerd. In voorkomend geval mag de kwalitatieve analyse worden gecombineerd met de analyse van de sterkte.

Er wordt een effectiviteitstest of een kwantificeringstest van de werkzame stof of een test ter kwantificering van de functionaliteit (biologische activiteit/functionele effect) die verband houdt met de relevante biologische eigenschappen uitgevoerd om aan te tonen dat elke partij de sterkte heeft die de werkzaamheid en veiligheid ervan garandeert.

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

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

3) Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de excipiënten

Voor zover dit noodzakelijk is, worden excipiënten ten minste kwalitatief bepaald. Bepaling van de bovenste en de onderste grenswaarde is verplicht voor conserveermiddelen. Bepaling van de bovenste grenswaarde voor alle andere excipiënten die bijwerkingen kunnen veroorzaken, is eveneens verplicht. Indien van toepassing worden de hoeveelheid en aard van de hulpstof en de bestanddelen ervan in het afgewerkte product gecontroleerd, tenzij anderszins gemotiveerd.

▼ M1

4) Steriliteits- en zuiverheidstests

Het vrij zijn van externe agentia (bacteriën, mycoplasma, schimmels en bacteriële endotoxinen indien relevant) wordt aangetoond overeenkomstig de bepalingen van de Europese Farmacopee. Er worden passende tests uitgevoerd om de afwezigheid van verontreiniging door andere stoffen aan te tonen overeenkomstig de aard van de biologische diergeneesmiddelen en de fabricagewijze en -omstandigheden. Wanneer er per partij 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 biologische diergeneesmiddel aan de vereisten zou voldoen, indien het volledig overeenkomstig de monografie zou worden getest.

5) Vochtresiduen

Elke partij drooggevroren product of tablet wordt op vochtresiduen gecontroleerd.

6) Vulvolume

Er worden passende proeven uitgevoerd om aan te tonen dat het vulvolume correct is.

IIIa.2E3. Referentienormen of -materialen

Er wordt informatie over het fabricageproces verstrekt met behulp waarvan het referentiemateriaal vast is gesteld. Indien voor een bepaalde test tijdens de productontwikkeling meer dan één referentienorm is gebruikt, wordt een geschiedenis van de kwalificatie verstrekt waarin wordt beschreven hoe de relatie tussen de verschillende normen werd gehandhaafd.

Wanneer andere referentiepreparaten en -normen worden gebruikt dan die uit de Europese Farmacopee, worden deze gedetailleerd aangeduid en beschreven.

IIIa.2F. Consistentie tussen partijen**IIIa.2F1. Werkzame stof**

Om ervoor te zorgen dat de kwaliteit van de werkzame stof van partij tot partij consistent is en om aan te tonen dat aan de specificaties wordt voldaan, worden er gegevens van representatieve partijen verstrekt.

IIIa.2F2. Het afgewerkte product

Om te waarborgen dat de kwaliteit van partij tot partij van constante kwaliteit is en om aan te tonen dat aan de specificaties wordt voldaan, wordt er een volledig protocol overgelegd van drie opeenvolgende partijen die representatief zijn voor de routineproductie.

IIIa.2G. Houdbaarheidsonderzoek

- 1) Houdbaarheidsonderzoek omvat de houdbaarheid van de werkzame stof en het afgewerkte product, met inbegrip van oplosmiddel(en), indien van toepassing. Indien werkzame stoffen worden opgeslagen, worden de voorziene opslagomstandigheden en -duur bepaald op basis van houdbaarheidsgegevens; die kunnen worden verkregen door onderzoek van de werkzame stoffen zelf of door passend onderzoek van het afgewerkte product uit te voeren.

▼ **M1**

- 2) 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 onderbouwen. Het gaat hierbij altijd om onderzoek in reële tijd dat wordt uitgevoerd op minimaal drie representatieve partijen die volgens het beschreven productieproces geproduceerd zijn en op in de definitieve recipiënt(en) bewaarde geneesmiddelen; dit onderzoek omvat biologisch en fysisch-chemisch houdbaarheidsonderzoek dat tot het opgegeven einde van de houdbaarheidstermijn met regelmatige tussenpozen op het afgewerkte product wordt uitgevoerd.
- 3) In de conclusies worden de resultaten opgenomen van analyses op grond waarvan de voorgestelde houdbaarheidstermijn onder alle aanbevolen opslagcondities gemotiveerd is. De resultaten afkomstig van het houdbaarheidsonderzoek worden in aanmerking genomen bij het vaststellen van passende specificaties voor de formulering en vrijgave om ervoor te zorgen dat de opgegeven houdbaarheidstermijn passend is voor het product.
- 4) 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.
- 5) Wanneer het afgewerkte product 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.
- 6) 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 aangebroken of geopend en wordt een gebruiksspecificatie vastgesteld.
- 7) Wanneer uit een afgewerkt product afbraakproducten kunnen ontstaan, doet de aanvrager daarvan opgave en vermeldt hij de toegepaste analysemethoden en onderzoeksprocedures.
- 8) Van gecombineerde producten verkregen houdbaarheidsgegevens mogen worden gebruikt voor derivaten die een of meer van dezelfde bestanddelen bevatten, wanneer dit voldoende gemotiveerd wordt.
- 9) De werkzaamheid van eventuele conserveermiddelen wordt aangetoond. Informatie over de werkzaamheid van conserveermiddelen in andere soortgelijke biologische diergeneesmiddelen van dezelfde fabrikant kunnen voldoende zijn.

IIIa.2H. Overige informatie

Informatie betreffende de kwaliteit van het biologische diergeneesmiddel die niet aan de orde is gekomen in deel IIIa.2 tot en met IIIa.2G kunnen in het dossier worden opgenomen.

IIIa.3. Deel 3: Veiligheidsdocumentatie (veiligheids- en residuonderzoek)

- 1) Elk onderzoeksverslag omvat:
 - a) een exemplaar van het onderzoeksplan (protocol);
 - b) een verklaring dat aan de beginselen van goede laboratoriumpraktijken is voldaan, indien van toepassing;

▼ M1

- c) een beschrijving van de gebruikte methoden, apparatuur en materialen;
 - d) een beschrijving en motivering van de testmethoden;
 - e) 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;
 - f) een statistische analyse van de resultaten (indien van toepassing);
 - g) een kritische bespreking van de resultaten, met op- en aanmerkingen omtrent de niveaus waarbij wel/geen effecten worden waargenomen, en omtrent uitzonderlijke bevindingen;
 - h) de naam van het laboratorium;
 - i) de naam van de onderzoeksleider;
 - j) handtekening en datum;
 - k) de plaats en de periode waarin de studie is uitgevoerd;
 - l) de sleutel voor afkortingen en codes, ongeacht of deze al dan niet internationaal aanvaard zijn;
 - m) een beschrijving van wiskundige en statistische procedures.
- 2) Gepubliceerde studies kunnen worden aanvaard indien zij voldoende gegevens en voldoende details bevatten om een onafhankelijke beoordeling mogelijk te maken. De onderzoekstechnieken worden zodanig beschreven dat zij reproduceerbaar zijn en de onderzoeker toont hun wetenschappelijke waarde aan. Samenvattingen van studies waarover geen gedetailleerde verslagen beschikbaar zijn, worden niet aanvaard als geldige documentatie. Om in bepaalde veiligheidsvoorschriften te voorzien, kan naar het Epmar worden verwezen wanneer de stof met het oog op de vaststelling van MRL's eerder is geëvalueerd. Wanneer naar Epmars wordt verwezen, hoeven er geen studies te worden ingediend die reeds in het kader van de MRL-beoordeling zijn geëvalueerd; alleen nieuwe onderzoeken die niet voor de MRL-beoordeling beschikbaar zijn, hoeven te worden verstrekt. Indien de blootstellingsroute (bijvoorbeeld voor de toediener) niet identiek is aan de route die wordt gebruikt overeenkomstig Verordening (EU) 2018/782, kunnen nieuwe studies nodig zijn.

IIIa.3A. Veiligheidsonderzoek

- 1) De veiligheidsdocumentatie is toereikend voor de beoordeling van:
- a) de mogelijke toxiciteit van het diergeneesmiddel en de eventuele gevaarlijke of ongewenste bijwerking ervan bij doelsoorten onder de voorgestelde gebruiksvoorwaarden;
 - b) de mogelijke risico's van blootstelling van de mens aan het diergeneesmiddel, bijvoorbeeld bij toediening aan het dier;
 - c) de mogelijke risico's voor het milieu als gevolg van het gebruik van het diergeneesmiddel.

▼ M1

- 2) In sommige gevallen kan het noodzakelijk zijn de metabolieten van de oorspronkelijke stof te onderzoeken, indien dit de residuen zijn die problemen opleveren.
- 3) Een excipiënt die voor het eerst in een diergeneesmiddel of met behulp van een nieuwe toedieningswijze wordt gebruikt, wordt op dezelfde wijze behandeld als een werkzame stof.
- 4) Aan alle vereisten van deel IIIa.3A wordt voldaan. Afhankelijk van de aard van het product is het mogelijk dat bepaalde rubrieken niet relevant zijn en dat bepaalde studies achterwege gelaten kunnen worden, mits gemotiveerd.

IIIa.3A1. **Een exacte beschrijving van het geneesmiddel en van de werkzame stof(fen) ervan:**

- a) de algemene internationale benaming (INN);
- b) de naam volgens de International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC);
- c) het nummer volgens de Chemical Abstract Service (CAS);
- d) de therapeutische, farmacologische en chemische classificatie;
- e) de synoniemen en afkortingen;
- f) de structuurformule;
- g) de molecuulformule;
- h) het molecuulgewicht;
- i) de mate van verontreiniging;
- j) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van verontreinigingen;
- k) een beschrijving van fysische eigenschappen;
- l) de oplosbaarheid in water en organische oplosmiddelen, uitgedrukt in g/l, met vermelding van de temperatuur;
- m) brekingsindex, optische rotatie enz.;
- n) de formulering van het product.

IIIa.3A2. **Farmacologie**

- 1) Farmacologisch onderzoek is van fundamenteel belang voor het verkrijgen van inzicht in de mechanismen via welke diergeneesmiddelen hun therapeutische werking uitoefenen; derhalve wordt het op doeldiersoorten gerichte en naargelang het geval op niet-doelsoorten gerichte onderzoek, opgenomen. Indien van toepassing kan worden verwezen naar studies die zijn ingediend in deel 4 van het dossier.
- 2) Farmacologisch onderzoek kan tevens bijdragen tot het verkrijgen van een beter inzicht in toxicologische verschijnselen. Wanneer een diergeneesmiddel farmacologische effecten heeft zonder toxiciteitsverschijnselen, of bij toepassing van doses die kleiner zijn dan die waarbij toxische verschijnselen ontstaan, wordt met die farmacologische effecten bij de beoordeling van de veiligheid van het diergeneesmiddel rekening gehouden.

▼ M1

- 3) Documentatie over de veiligheid wordt steeds voorafgegaan door gedetailleerde gegevens over op laboratoriumdieren verricht onderzoek en door alle relevante gegevens die bij klinisch onderzoek van het doeldier naar voren zijn gekomen.

IIIa.3A2.1. 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. Over de farmacodynamische eigenschappen die betrekking hebben op de therapeutische werking wordt in deel 4A van het dossier in detail gerapporteerd.

IIIa.3A2.2. Farmacokinetica

Er worden gegevens overgelegd over de veranderingen in de absorptie, distributie, metabolisme en excretie (ADME) van de werkzame stof en de metabolieten ervan in laboratoriumdieren. De gegevens worden gecorreleerd aan de bevindingen betreffende de dosis-effectrelatie bij farmacologisch en toxicologisch onderzoek om de adequate blootstelling te kunnen bepalen.

IIIa.3A3. Toxicologie

- 1) 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 omvatten toxicologische gegevens die nodig zijn voor het vaststellen van de gebruiksveiligheid en de beoordeling van schadelijke effecten bij doeldieren en op het milieu.
- 2) Toxiciteitsonderzoek wordt op de werkzame stof(fen) en niet het geformuleerde product uitgevoerd, behalve als specifiek anders vereist wordt.
- 3) Dierproeven worden uitgevoerd bij dieren die stammen van voor laboratoriumgebruik gefokte dieren waarvoor (bij voorkeur) historische gegevens beschikbaar zijn.

IIIa.3A3.1. Toxiciteit bij eenmalige toediening

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

- a) de mogelijke uitwerking van acute overdosering bij de doelsoort;
- b) de mogelijke uitwerking van ongewilde toediening aan de mens;
- c) de doses die bruikbaar kunnen zijn voor het onderzoek bij herhaalde toediening.

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

De uit te voeren studies worden uitgekozen met het oog op het bieden van voorlichting inzake gebruiksveiligheid; bijvoorbeeld indien wordt verwacht dat degene die het diergeneesmiddel toedient in sterke mate wordt blootgesteld door inhalering of huidcontact, worden deze blootstellingsroutes onderzocht.

▼ M1**IIIa.3A3.2. 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 die veranderingen en de dosering vast te stellen.

Normaliter zal een onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening bij één soort proefdier voldoende zijn. Dit onderzoek kan worden vervangen door onderzoek bij het doeldier. De frequentie van toediening en de toedieningsweg, alsmede de duur van het onderzoek, worden zodanig gekozen dat zij overeenstemmen met het voorgestelde klinische gebruik en/of de blootstelling van de toediener. De aanvrager motiveert de omvang en duur van de studies en de gekozen doseringen.

IIIa.3A3.3. Tolerantie bij de doelsoort

Er wordt een samenvatting overgelegd van elk teken van intolerantie dat tijdens het overeenkomstig de voorschriften van deel IIIa.4A4 uitgevoerde onderzoek, in de regel met de definitieve formulering, bij de doelsoort is waargenomen (veiligheid van de doeldiersoort). 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 die onderzoeken worden in deel 4 van het dossier opgenomen.

IIIa.3A3.4. Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit**1) Onderzoek naar de uitwerking op de voortplanting**

Voor producten die bestemd zijn voor gebruik bij fokdieren, wordt onderzoek naar de reproductieve veiligheid in overeenstemming met VICH GL43 overgelegd. Voor de beoordeling van de effecten op de toediener worden geen onderzoeken naar voortplantingstoxiciteit bij proefdieren verwacht.

2) Onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit

Voor de evaluatie van de effecten bij doeldiersoorten zijn onderzoeken naar ontwikkelingstoxiciteit niet vereist voor producten die uitsluitend bestemd zijn voor gebruik bij niet-fokdieren. Voor andere producten wordt een onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd bij ten minste één soort; dit mag de doelsoort zijn.

Voor de beoordeling van de gebruiksveiligheid worden er in alle gevallen waarin aanzienlijke blootstelling van de toediener kan worden verwacht standaardonderzoeken naar ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd die in overeenstemming zijn met standaardproeven op basis van vastgestelde richtsnoeren (waaronder VICH GL32- en OESO-tests).

IIIa.3A3.5. Genotoxiciteit

Tenzij anderszins gemotiveerd wordt onderzoek naar mogelijk genotoxische werking 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 diergeneesmiddel te worden opgenomen wordt beoordeeld op genotoxische eigenschappen.

▼ M1

Op de werkzame stof(fen) wordt meestal een standaardreeks genotoxiciteitstests uitgevoerd overeenkomstig standaardtests op basis van vastgelegde richtsnoeren (waaronder VICH GL23- en OESO-tests).

IIIa.3A3.6. Carcinogeniteit

Bij het besluit of testen op carcinogeniteit vereist is, wordt rekening gehouden met de resultaten van genotoxiciteitstests, structuur-activiteitsrelaties en de bevindingen bij toxiciteitstests met herhaalde toediening die aan kunnen tonen of er hyperplastische of neoplastische veranderingen kunnen ontstaan.

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

Carcinogeniteitsonderzoeken worden uitgevoerd in overeenstemming met standaardtests op basis van vastgestelde richtsnoeren (waaronder VICH GL28- en OESO-tests).

IIIa.3A3.7. Uitzonderingen

Wanneer een diergeneesmiddel voor lokale toepassing is bestemd, wordt de systemische absorptie in de doeldiersoort onderzocht. Indien de systemische absorptie aantoonbaar verwaarloosbaar is, kunnen de proeven inzake toxiciteit bij herhaalde toediening, ontwikkelingstoxiciteit en de carcinogeniteitsproeven achterwege worden gelaten, tenzij:

- a) overeenkomstig de beoogde gebruiksvoorwaarden orale opname van het geneesmiddel door het dier zal geschieden, of
- b) overeenkomstig de beoogde gebruiksvoorwaarden orale blootstelling kan worden verwacht bij degene die het diergeneesmiddel toedient.

IIIa.3A4. Overige voorschriften**IIIa.3A4.1. 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 immunogeniciteit, immunotoxiciteit, neurotoxiciteit of endocriene stoornissen, wordt verder onderzoek verricht, zoals 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.

Voor geneesmiddelen waarbij huid en ogen mogelijk blootgesteld worden, wordt onderzoek naar irritatie en sensibilisering verstrekt. Dit 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.

▼ **M1****IIIa.3A4.2. Waarnemingen bij de mens**

Er worden gegevens verstrekt waaruit blijkt of de farmacologisch werkzame stoffen van het diergeneesmiddel worden toegepast in geneesmiddelen voor de mens; als dit het geval is, wordt er een overzicht samengesteld met behulp van gepubliceerde studies 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 diergeneesmiddel, wanneer bestanddelen van het diergeneesmiddel omwille van de veiligheid niet of niet meer voor geneesmiddelen voor de mens worden toegepast, worden de redenen hiervoor vermeld indien ze publiek toegankelijk zijn.

IIIa.3A4.3. Ontwikkeling van resistentie en daaraan verbonden risico's bij mensen

De in dit punt genoemde gegevensvereisten hebben betrekking op antibacteriële stoffen en zijn mogelijk niet toepasbaar op andere soorten antimicrobiële stoffen (te weten antivirale middelen, antischimmelmiddelen en antiprotozoaire middelen); voor andere dan antibacteriële stoffen waarbij het bestaan van antimicrobiële resistentie algemeen bekend is, kunnen dezelfde voorschriften, naargelang het geval, worden nageleefd.

Er zijn gegevens nodig over het mogelijk ontstaan van resistente bacteriën of determinanten van resistentie met relevantie voor de menselijke gezondheid, die geassocieerd zijn met het gebruik van diergeneesmiddelen. Het mechanisme van de ontwikkeling en de selectie 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 diergeneesmiddel.

Gegevens over resistentie die relevant zijn voor het klinische gebruik van het geneesmiddel bij doeldieren worden overeenkomstig deel IIIa.4A2 behandeld. In voorkomend geval wordt verwezen naar de gegevens in deel IIIa.4A2.

- 1) Voor voedselproducerende dieren heeft de risicobeoordeling betrekking op:
 - a) de identificatie van resistente bacteriën of determinanten van resistentie die in verband kunnen worden gebracht met ziekten bij de mens (zoönotische en/of commensale bacteriën) en die worden geselecteerd door het gebruik van het antimicrobiële diergeneesmiddel bij doeldieren (bepaling van de gevaren);
 - b) de waarschijnlijkheid dat die gevaarlijke elementen zich vanuit de doeldiersoort zullen verspreiden als gevolg van het gebruik van het betrokken diergeneesmiddel;
 - c) de waarschijnlijkheid dat mensen later via voedsel of direct contact blootgesteld worden aan het (de) geïdentificeerde gevaar (gevaaren) en de (schadelijke) gevolgen die deze blootstelling kan hebben voor de gezondheid van de mens. Zie VICH GL27 en de Europese richtsnoeren voor meer hierover.
- 2) Bij gezelschapsdieren wordt met het oog op de risico's voor de gezondheid van de mens of de volksgezondheid aandacht besteed aan:
 - a) de identificatie van resistente bacteriën of determinanten van resistentie die in verband kunnen worden gebracht met ziekten bij de mens en die worden geselecteerd door het gebruik van het antimicrobiële diergeneesmiddel bij doeldieren;

▼ **M1**

- b) een inschatting van de blootstelling aan zoönotische en commensale bacteriën bij de doeldiersoort op basis van de gebruiksomstandigheden van het betrokken diergeneesmiddel;
 - c) beoordeling van de latere blootstelling van de mens aan antimicrobiële resistentie en de daaruit voortvloeiende gevolgen voor de menselijke gezondheid.
- 3) Er wordt aandacht besteed aan de resistentie in het milieu.

IIIa.3A5. Gebruiksveiligheid

De rubriek betreffende de gebruiksveiligheid bevat een evaluatie van de in de delen IIIa.3A tot IIIa.3A4 vastgestelde effecten en relateert deze aan het soort en de omvang van de blootstelling van de mens aan het geneesmiddel om passende waarschuwingen voor de gebruiker en andere risicomanagementmaatregelen te kunnen formuleren.

Wat betreft de gebruiksveiligheid worden de richtsnoeren van het CVMP gevolgd.

IIIa.3A6. Milieurisicobeoordeling**IIIa.3A6.1. Milieurisicobeoordeling van diergeneesmiddelen die niet geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan**

- 1) Er wordt een milieurisicobeoordeling uitgevoerd om de eventuele schadelijke gevolgen te beoordelen die het gebruik van het diergeneesmiddel voor het milieu kan hebben, en om de aan deze gevolgen verbonden risico's in te schatten. Bij de beoordeling worden eveneens eventuele voorzorgsmaatregelen vastgesteld ter beperking van deze risico's.
- 2) Deze beoordeling bestaat uit twee fasen. De eerste fase wordt in alle gevallen uitgevoerd. De details van de beoordeling worden in overeenstemming met de door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren verstrekt. In de beoordeling wordt de mogelijke blootstelling van het milieu aan het geneesmiddel en het aan een dergelijke blootstelling verbonden risiconiveau aangegeven, waarbij in het bijzonder op de volgende punten wordt gelet:
 - a) de doeldiersoorten en het voorgestelde gebruikspatroon;
 - b) de toedieningswijze, in het bijzonder de vermoedelijke mate waarin het geneesmiddel rechtstreeks in het milieu terechtkomt;
 - c) de mogelijke uitscheiding van het geneesmiddel, de werkzame stoffen of relevante metabolieten ervan in het milieu door behandelde dieren; de persistentie van deze uitscheidingsproducten;
 - d) het verwijderen van niet gebruikte diergeneesmiddelen of andere afvalproducten.
- 3) In de tweede fase wordt in overeenstemming met de door het Bureau vastgestelde en gepubliceerde 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 verordening vereiste andere tests en proeven zijn verkregen, worden in aanmerking genomen.

▼ **M1**

Voor producten die bestemd zijn voor voedselproducerende diersoorten worden persistente, bioaccumulerende en toxische (PBT) of zeer persistente en zeer bioaccumulerende stoffen (zPzB) ingedeeld volgens de criteria in bijlage XIII bij de Reach-verordening en beoordeeld overeenkomstig de door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren voor PBT- en zPzB-beoordelingen van stoffen in diergeneesmiddelen.

IIIa.3A6.2. **Milieurisicobeoordeling van diergeneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan**

- 1) Bij een diergeneesmiddel 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.
- 2) Mogelijke schadelijke effecten op de menselijke gezondheid en het milieu, die kunnen optreden ten gevolge van genoverdracht van ggo's naar andere organismen of die het gevolg kunnen zijn van genetische modificaties, worden per geval nauwkeurig beoordeeld. Het doel van een dergelijke milieurisicobeoordeling is om mogelijke directe en indirecte, onmiddellijke of vertraagde schadelijke effecten van het ggo op de menselijke gezondheid en het milieu (met inbegrip van planten en dieren) vast te stellen en te evalueren; deze beoordeling wordt uitgevoerd overeenkomstig de beginselen van bijlage II bij Richtlijn 2001/18/EG.

IIIa.3B. **Residuonderzoek**

- 1) Voor de toepassing van dit punt gelden de definities van Verordening (EG) nr. 470/2009.
- 2) Eetbare weefsels, eieren, melk en honing (en in voorkomend geval was) van behandelde dieren worden op depletie van residuen onderzocht, om 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.
- 3) Wat betreft diergeneesmiddelen die bestemd zijn voor gebruik bij voedselproducerende dieren, toont de documentatie over residuen aan:
 - a) in welke mate en hoe lang residuen van het diergeneesmiddel 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 (en in voorkomend geval was);
 - b) dat er, ter vermijding van gevaar voor de gezondheid van de consument van levensmiddelen afkomstig van behandelde dieren, realistische wachttijden kunnen worden vastgesteld, die in de praktijk van de dierhouderij aan te houden zijn;
 - c) dat de bij het onderzoek naar de depletie van het residu gehanteerde analysemethode(n) in zodanige mate gevalideerd is (zijn) dat veilig kan worden aangenomen dat de ingediende gegevens betreffende residuen kunnen dienen als uitgangspunt voor een wachttijd.

▼ M1**IIIa.3B1. Beschrijving van het product**

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

- a) de samenstelling;
- b) de fysische en chemische onderzoeksresultaten (sterkte en zuiverheid) voor de desbetreffende partij(en);
- c) partij-identificatie.

IIIa.3B2. Depletie van residuen

- 1) Het doel van deze studies, waarbij de snelheid wordt gemeten waarmee residuen in het behandelde dier na de laatste toediening van het diergeneesmiddel verdwijnen, is om de wachttijd te bepalen, dat wil zeggen de tijd die nodig is om ervoor te zorgen dat er in levensmiddelen afkomstig van behandelde dieren geen residuen achterblijven die een gevaar zouden kunnen vormen voor de consument.
- 2) De huidige status van de maximumwaarden voor residuen voor de bestanddelen van het diergeneesmiddel in de relevante doelsoorten wordt gerapporteerd.
- 3) Nadat de proefdieren de laatste dosis van het diergeneesmiddel hebben ontvangen worden de aanwezige gehalten van residuen op een voldoende aantal tijdstippen bepaald. De studies bij zoogdieren en vogels worden overeenkomstig VICH GL48 en andere relevante richtsnoeren uitgevoerd. Residustudies in honing worden overeenkomstig VICH GL56 uitgevoerd en depletiestudies bij aquatische soorten overeenkomstig VICH GL57.
- 4) De voorgestelde wachttijd wordt op basis van de evaluatie gemotiveerd.

IIIa.3B3. Analysemethode voor residuen

- 1) De depletiestudie(s) van residuen, de analysemethode(n) en de validatie daarvan worden overeenkomstig VICH GL49 uitgevoerd.
- 2) 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.

IIIa.4. *Deel 4: Documentatie betreffende de werkzaamheid (preklinisch onderzoek en klinische proeven)***IIIa.4A. Preklinische onderzoek**

Preklinisch onderzoek heeft tot doel de veiligheid en de werkzaamheid van het product bij het doeldier te onderzoeken en is vereist om de farmacologische werking, de farmacokinetische eigenschappen, de dosis en het doseringsinterval, de resistentie (indien van toepassing) en de tolerantiemarge van het doeldier voor het geneesmiddel vast te stellen.

IIIa.4A1. Farmacologie**IIIa.4A1.1. Farmacodynamica**

- 1) De farmacodynamische effecten van de in het diergeneesmiddel opgenomen werkzame stof(fen) worden gekarakteriseerd.

▼ **M1**

- 2) Het werkingsmechanisme en de farmacologische effecten waarop de aanbevolen praktische toepassing is gebaseerd, worden naar behoren beschreven, met inbegrip van eventuele secundaire effecten. In het algemeen worden de effecten op de belangrijkste lichaamsfuncties onderzocht. De resultaten worden in kwantitatieve vorm uitgedrukt (bijvoorbeeld in de vorm van dosis-effect-curves, tijd-effect-curves enz.) en waar mogelijk vergeleken met een stof waarvan de werkzaamheid goed bekend is. Wanneer beweerd wordt dat een werkzame stof een grotere activiteit heeft, moet het verschil worden aangetoond en statistisch significant zijn.
- 3) Elk effect van de andere eigenschappen van de geneesmiddelen (zoals de toedieningsweg of formulering) op de farmacologische werkzaamheid van de werkzame stof wordt onderzocht.
- 4) Tenzij het standaardprocedures betreft, worden de bij de proeven toegepaste technieken zodanig beschreven dat zij reproduceerbaar zijn en hun wetenschappelijke waarde aantoonbaar is. De experimentele gegevens worden duidelijk uiteengezet en de resultaten van statistische vergelijkingen overlegd.
- 5) Tenzij adequate redenen worden gegeven voor het tegendeel, wordt elke eventuele kwantitatieve modificatie van de reacties na herhaalde toediening van de stof ook onderzocht.

IIIa.4A1.2. Farmacokinetica

- 1) Fundamentele farmacokinetische gegevens over de werkzame stof zijn noodzakelijk met het oog op de beoordeling van de veiligheid voor het doeldier en de werkzaamheid van het diergeneesmiddel bij de doelsoort, met name als het een nieuwe stof of formulering betreft.
- 2) De doelstellingen van farmacokinetische studies bij de doeldiersoorten kunnen in vier hoofdgebieden worden verdeeld:
 - a) het beschrijven van de farmacokinetische basiskkenmerken (namelijk de absorptie, distributie, metabolisme en excretie) van de werkzame stof in de formulering;
 - b) het onderzoeken van de relaties tussen doseringsschema, plasma- en weefselconcentratie in de tijd en farmacologische, therapeutische of toxische werking;
 - c) het waar passend vergelijken van farmacokinetische parameters van de verschillende doelsoorten en onderzoeken van de verschillen tussen soorten die mogelijk van invloed zijn op de veiligheid en werkzaamheid van het diergeneesmiddel bij het doeldier;
 - d) het waar passend vergelijken van de biologische beschikbaarheid ter verbetering van het onderlinge verband tussen de veiligheids- en werkzaamheidsgegevens van verschillende producten, farmaceutische vormen, sterkten of toedieningswijzen, of om het effect van veranderingen in de productie of samenstelling te vergelijken, met inbegrip van proef- en definitieve formuleringen.
- 3) Voor de doeldiersoorten zijn farmacokinetische studies in de regel noodzakelijk als aanvulling op de farmacodynamische studies om de vaststelling van veilige en 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.

▼ M1

- 4) Wanneer farmacokinetische studies zijn ingediend overeenkomstig deel 3 van het dossier, kan naar deze studies worden verwezen.

- 5) Voor vaste combinaties, zie afdeling IV.

IIIa.4A2. **Ontwikkeling van resistentie en daaraan verbonden risico's bij dieren**

- 1) Voor relevante biologische diergeneesmiddelen (bijvoorbeeld stoffen met een antimicrobiële en antiparasitaire werking) wordt informatie verstrekt over de huidige resistentie (indien van toepassing) en over het mogelijke ontstaan van klinisch relevante resistentie voor de geclaimde indicatie bij de doeldiersoort. Waar mogelijk wordt informatie verstrekt over de resistentiemechanisme(n), de moleculaire genetische basis van resistentie en de mate van overdracht van resistentiedeterminanten. Wanneer het relevant is, wordt informatie over coresistentie en kruisresistentie verstrekt. Door de aanvrager worden maatregelen voorgesteld ter beperking van de ontwikkeling van resistentie bij organismen met klinische relevantie voor het beoogde gebruik van het diergeneesmiddel.
- 2) Resistentie die relevant is voor risico's voor de mens wordt in deel 3 van het dossier behandeld. In voorkomend geval wordt verwezen naar de gegevens in deel 3 van het dossier.

IIIa.4A3. **Bepaling en bevestiging van de dosis**

- 1) Er worden passende gegevens verstrekt om de voorgestelde dosis, het doseringsinterval, de duur van de behandeling en eventuele intervallen tussen herbehandelingen te motiveren.
- 2) Voor studies die onder praktijkomstandigheden worden uitgevoerd, wordt relevante informatie verstrekt zoals beschreven in klinische studies.

IIIa.4A4. **Tolerantie bij de doeldiersoort**

- 1) De lokale en systemische tolerantie van het diergeneesmiddel wordt bij de doeldiersoorten onderzocht. Het doel van veiligheidsonderzoek bij doeldieren is om tekenen van intolerantie te karakteriseren en een toereikende veiligheidsmarge vast te stellen, waarbij gebruik wordt gemaakt van de aanbevolen toedieningsweg(en). Dit kan worden bereikt door de dosis te verhogen en/of de duur van de behandeling te verlengen.
- 2) Het (De) onderzoeksverslag(en) bevat(ten) bijzonderheden van alle verwachte farmacologische effecten en alle bijwerkingen. Veiligheidsonderzoek bij doeldieren wordt in overeenstemming met VICH en de desbetreffende door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren uitgevoerd. Ander preklinisch en klinisch onderzoek kan, in combinatie met relevante informatie uit de gepubliceerde literatuur, ook informatie verschaffen over de veiligheid bij de doelsoorten.

IIIa.4B. **Klinische proeven**

IIIa.4B1. **Algemene beginselen**

- 1) Bij de opzet, uitvoering en rapportage van klinische proeven wordt rekening gehouden met VICH en de relevante door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren. Voor de beoordeling van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen kunnen gegevens van buiten de Unie uitgevoerde klinische proeven enkel in aanmerking worden genomen indien deze gegevens voldoende representatief zijn voor de situatie in de Unie.

▼ M1

- 2) Experimentele gegevens zoals verkennende of pilot-proeven en resultaten van niet-experimentele benaderingen worden bevestigd door gegevens die onder normale praktijkomstandigheden zijn verkregen, tenzij anderszins gemotiveerd.
- 3) Het doel van klinische proeven is om onder praktijkomstandigheden de veiligheid en werkzaamheid van een diergeneesmiddel bij het doeldier onder normale dierhouderij-omstandigheden en/of volgens normale veterinaire praktijken te onderzoeken. Aan de hand van de proeven wordt het effect van het diergeneesmiddel aangetoond na toediening aan de beoogde doelsoort volgens het voorgestelde doseringsschema en de voorgestelde toedieningsweg(en). De opzet van de proef is erop gericht de indicaties te ondersteunen en rekening te houden met eventuele contra-indicaties naar soort, leeftijd, ras en geslacht, met de gebruiksaanwijzing van het diergeneesmiddel, en met eventuele bijwerkingen ervan.
- 4) Alle klinische diergeneeskundige proeven worden uitgevoerd overeenkomstig een gedetailleerd proefprotocol. Voor formuleringen die bestemd zijn voor gebruik bij klinische diergeneeskundige proeven in de Unie, worden de woorden “alleen voor klinisch diergeneeskundig onderzoek” duidelijk zichtbaar en onuitwisbaar op de etikettering aangebracht.
- 5) Klinische proeven worden met controledieren (gecontroleerde klinische proeven) verricht, tenzij anderszins gemotiveerd. De met het nieuwe geneesmiddel verkregen werkzaamheidsresultaten worden vergeleken met die van de doeldiersoorten waaraan een in de Unie toegelaten diergeneesmiddel is toegediend, waarvan een acceptabel werkzaamheidsniveau is aangetoond en dat ten aanzien van de voorgestelde indicatie(s) voor gebruik bij dezelfde doeldiersoorten is goedgekeurd, of waaraan een placebo is toegediend of die niet zijn behandeld. Zowel de positieve als de negatieve resultaten worden vermeld.
- 6) Bij de opzet van het protocol en de analyse en evaluatie van klinische proeven wordt gebruikgemaakt van algemeen aanvaarde statistische beginselen die in overeenstemming zijn met de relevante door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren, tenzij anderszins gemotiveerd.

IIIa.4B2. Documentatie

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

IIIa.4B2.1. Resultaten van preklinisch onderzoek

Waar mogelijk worden gegevens overgelegd over de resultaten van:

- a) tests waarmee de farmacologische werking is aangetoond;
- b) tests waarmee het farmacodynamische mechanisme waaraan de therapeutische werking ten grondslag ligt, is aangetoond;
- c) tests waarmee het voornaamste farmacokinetische profiel is aangetoond;
- d) tests waarmee de veiligheid voor het doeldier is aangetoond;

▼ M1

e) tests om de dosis te bepalen en te bevestigen (met inbegrip van het doseringsinterval, de duur van de behandeling en eventuele intervallen tussen herbehandelingen);

f) tests en onderzoeken naar resistentie, indien van toepassing.

Indien zich tijdens de uitvoering van de tests onverwachte effecten voordoen, worden die effecten gedetailleerd beschreven. Bovendien wordt in alle preklinische studieverslagen de volgende informatie verstrekt:

a) een samenvatting;

b) een onderzoeksprotocol;

c) een gedetailleerde beschrijving van de doelen, de opzet en uitvoering met inbegrip van 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;

d) een statistische analyse van de resultaten;

e) een objectieve uiteenzetting betreffende de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de werkzaamheid van het diergeneesmiddel en de veiligheid ervan voor de doeldiersoort.

Eventuele weglating van die gegevens wordt gemotiveerd.

IIIa.4B2.2. Resultaten van klinische proeven

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

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het diergeneesmiddel 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 elke klinische proef worden de klinische waarnemingen samengevat in een overzicht van de proeven en de resultaten ervan, met in het bijzonder vermelding van:

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

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

c) in geval van controledieren, of zij:

i) geen behandeling hebben ondergaan;

ii) een placebo hebben gekregen;

▼ M1

- iii) een ander diergeneesmiddel hebben gekregen dat in de Unie is toegelaten en waarbij een aanvaardbare mate van werkzaamheid is aangetoond en dat is goedgekeurd bij de voorgestelde indicatie(s) voor gebruik bij dezelfde doeldiersoort, of
- iv) dezelfde werkzame stof in een andere formulering of via een andere toedieningsweg hebben gekregen;
- d) de frequentie van de waargenomen bijwerkingen;
- e) waarnemingen betreffende de uitwerking op de prestaties van de dieren, in voorkomend geval;
- 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.

De hoofdonderzoeker trekt algemene conclusies betreffende de werkzaamheid van het diergeneesmiddel en de veiligheid ervan voor het doeldier onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden en met name betreffende eventuele informatie inzake indicaties en contra-indicaties, dosering en gemiddelde behandelingsduur en, in voorkomend geval, eventueel waargenomen interacties met andere diergeneesmiddelen of toevoegingsmiddelen in diervoeder evenals eventuele tijdens de behandeling te treffen bijzondere voorzorgsmaatregelen, alsmede klinische tekenen van overdosering, indien waargenomen.

AFDELING IIIb

VOORSCHRIFTEN VOOR IMMUNOLOGISCHE DIERGENEESMIDDELEN

Voor immunologische diergeneesmiddelen als omschreven in artikel 4, punt 5, gelden de volgende voorschriften, tenzij anders bepaald in afdeling IV.

IIIb.1. Deel 1: Samenvatting van het dossier

Zie afdeling I.

IIIb.2. Deel 2: Kwaliteitsdocumentatie (fysisch-chemische, biologische en microbiologische informatie)**IIIb.2.A. Productbeschrijving****IIIb.2A1. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling**

- 1) Onder “kwalitatieve samenstelling” van alle bestanddelen van het immunologische diergeneesmiddel wordt verstaan de benaming of de beschrijving van:
 - a) de werkzame stof(fen);
 - b) de bestanddelen van de hulpstoffen;
 - c) het bestanddeel of de bestanddelen van andere excipiënten ongeacht de aard ervan en de gebruikte hoeveelheid, met inbegrip van conserveermiddelen, stabilisatoren, kleurstoffen, smaakstoffen en aromatische stoffen, markerstoffen enz.;
 - d) bijbehorende oplosmiddelen.

▼ M1

- 2) Die gegevens bij punt 1 worden aangevuld met alle relevante gegevens over de primaire verpakking en, indien van toepassing, de buitenverpakking en eventueel over de wijze van sluiten, alsmede bijzonderheden omtrent instrumenten waarmee het immunologische diergeneesmiddel zal worden gebruikt of toegediend en die met het geneesmiddel zullen worden geleverd. Wanneer het instrument niet samen met het immunologisch diergeneesmiddel wordt geleverd, wordt relevante informatie over het instrument verschaft, voor zover noodzakelijk voor de beoordeling van het geneesmiddel.
- 3) Onder algemeen gebruikelijke termen ter aanduiding van de bestanddelen van immunologische diergeneesmiddelen worden, niettegenstaande de overige gegevens bedoeld in artikel 8, verstaan:
 - a) 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;
 - b) voor andere stoffen: de door de WHO aanbevolen INN, die gecombineerd kan worden met een andere algemene benaming of, indien deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; stoffen 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;
 - c) voor kleurstoffen: het "E-nummer", zoals dat aan deze stoffen is toegekend in Richtlijn 2009/35/EG.
- 4) Ter aanduiding van de kwantitatieve samenstelling van de werkzame stoffen van een immunologisch diergeneesmiddel 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 deel IIb.2B vermelde bijzonderheden.
- 5) Wanneer een internationale eenheid van biologische activiteit is gedefinieerd, wordt deze gebruikt.
- 6) 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 de hoeveelheid van het eindproduct te vermelden zoals die is bepaald door titratie of een test van de sterkte.
- 7) De samenstelling wordt aangegeven in minimumhoeveelheden en, indien van toepassing, in maximumhoeveelheden.

IIIb.2A2. Productontwikkeling

- 1) Er wordt een toelichting gegeven ten aanzien van, maar niet beperkt tot:
 - a) de keuze van de samenstelling en de keuze van de bestanddelen, met name wat betreft hun beoogde functies en hun respectieve concentraties;
 - b) de motivering voor het opnemen van een conserveermiddel in de samenstelling;

▼ **M1**

- c) de primaire verpakking en de geschiktheid van de recipiënten en sluitsystemen ervan die worden gebruikt voor de opslag en het gebruik van het afgewerkte product. Een beschrijving van de interactie tussen het afgewerkte product en de primaire verpakking 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;
 - d) de eventuele verdere verpakking, buitenverpakking, indien van toepassing;
 - e) de verhouding tussen de voorgestelde verpakkingsgrootten en de voorgestelde toedieningsweg, de dosering en de doelsoort;
 - f) eventuele overdosering(en) in de formulering om een minimale sterkte/minimaal antigeengehalte aan het einde van de houdbaarheidstermijn te garanderen, met motivering;
 - g) de selectie van het fabricageproces van de werkzame stof en van het afgewerkte product;
 - h) een bespreking van de verschillen tussen het (de) fabricageproces(sen) van partijen die in klinische proeven worden gebruikt, en het proces dat wordt beschreven bij de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen;
 - i) wanneer wordt aanbevolen om een begeleidende test (bv. een diagnostische test) bij het afgewerkte product te gebruiken, wordt relevante informatie over de test verstrekt.
- 2) Deze toelichting is gebaseerd op wetenschappelijke gegevens over productontwikkeling.

IIIb.2B. Beschrijving van de fabricagewijze

- 1) In de op grond van artikel 8 bij de aanvraag om een vergunning gevoegde beschrijving van de fabricagewijze wordt een adequate beschrijving gegeven van de aard van de verrichte handelingen, met inbegrip van een identificatie van de cruciale stadia van het productieproces.
- 2) De beschrijving van het fabricageproces omvat ten minste:
- a) de verschillende productiestadia (waaronder de vervaardiging van het antigeen en de zuiveringsprocedures) vergezeld van een stroomschema, zodat de reproduceerbaarheid van het productieproces en het risico van nadelige gevolgen voor de afgewerkte producten, zoals microbiologische verontreiniging, kunnen worden beoordeeld;
 - b) in geval van continuproductie, alle inlichtingen over de maatregelen die zijn genomen om de homogeniteit en consistentie van elke partij van het afgewerkte product te waarborgen. Er wordt informatie verstrekt over de wijze waarop een partij wordt gedefinieerd en over de voorgestelde grootte(n) van de commerciële partij(en);
 - c) een lijst van alle stoffen en de respectieve productiestadia waarin zij worden gebruikt, met inbegrip van de stoffen die niet tijdens de fabricage kunnen worden teruggewonnen;
 - d) bijzonderheden over het mengen, met kwantitatieve gegevens over alle gebruikte stoffen, met inbegrip van een voorbeeld van een representatieve productiepartij;

▼ **M1**

- e) een lijst van procesbewakingscontroles, waarbij ook de productie-fase waarin zij worden uitgevoerd wordt vermeld;
 - f) voor steriele geneesmiddelen, indien er sprake is van niet in een farmacopee opgenomen sterilisatiecondities, bijzonderheden ten aanzien van de gebruikte sterilisatieprocedures en/of aseptische procedures.
- 3) De validatie van alle in het fabricageproces gebruikte controlemethoden worden beschreven en gedocumenteerd en de resultaten worden verstrekt, tenzij anderszins gemotiveerd. De validatie van cruciale stadia in het fabricageproces wordt aangetoond en de validatie van het fabricageproces als geheel wordt aangetoond, waarbij de resultaten van drie volgens de beschreven methode geproduceerde opeenvolgende partijen worden overgelegd.

IIIb.2C. Productie en controle van de grondstoffen

- 1) Voor de toepassing van dit deel wordt onder “grondstoffen” verstaan: alle bestanddelen die gebruikt worden bij de productie van het immunologische diergeneesmiddel.
- 2) In de handel verkrijgbare gebruiksklare systemen voor hulpstoffen die met een merknaam zijn aangeduid, alsook kweekmedia die worden gebruikt voor de productie van de werkzame stof en uit verschillende componenten bestaan, worden als één grondstof beschouwd. Niettemin worden de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling overgelegd, voor zover de autoriteiten van oordeel zijn dat deze informatie van belang is voor de kwaliteit van het afgewerkte product en eventuele daaraan verbonden risico's.
- 3) Indien materiaal van dierlijke oorsprong wordt gebruikt voor de bereiding van die kweekmedia of systemen voor hulpstoffen, moet informatie over de gebruikte diersoort en weefsel worden bijgevoegd, en wordt aangetoond dat aan de desbetreffende monografieën, met inbegrip van algemene monografieën en algemene hoofdstukken van de Europese Farmacopee, is voldaan.
- 4) De aanvrager verstrekt documentatie aan de hand waarvan wordt aangetoond dat de grondstoffen, met inbegrip van het seed-materiaal, de seeds voor cellen, serumpartijen en ander materiaal dat afkomstig is van diersoorten die TSE kunnen overdragen en die gebruikt worden voor de fabricage van het diergeneesmiddel, 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 richtsnoeren uit de corresponderende monografie van de Europese Farmacopee. Door het Europees Directoraat voor de kwaliteit van medicijnen en gezondheidszorg 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.
- 5) 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 partij gebruikte bestanddelen; het wordt in overeenstemming met de bepalingen van dit deel ingediend.
- 6) Er worden voor de grondstoffen analysecertificaten overgelegd om aan te tonen dat aan de vastgestelde specificatie wordt voldaan.
- 7) Kleurstoffen voldoen in alle gevallen aan de eisen van Richtlijn 2009/35/EG.

▼ **M1**

- 8) Het gebruik van antibiotica tijdens de productie en de aanwezigheid van conserveermiddelen in het afgewerkte product wordt gemotiveerd en is in overeenstemming met de Europese Farmacopee.
- 9) Van nieuwe excipiënten, d.w.z. excipiënten die voor de eerste keer in de Unie in een diergeneesmiddel of via een nieuwe toedieningsweg worden gebruikt, worden alle bijzonderheden betreffende de fabricage, de typering en de controles overgelegd, waarbij wordt verwezen naar klinische en niet-klinische ondersteunende gegevens over de veiligheid. Voor kleurstoffen worden de verklaringen van overeenstemming zoals genoemd in deel II.2C2, bij de punten 3 en 4 als toereikend beschouwd.

IIIb.2C1. In farmacopees opgenomen grondstoffen

- 1) De monografieën van de Europese Farmacopee zijn bindend voor alle daarin voorkomende grondstoffen, tenzij naar behoren gemotiveerd wordt waarom dit niet het geval is.
- 2) Voor de overige stoffen kan iedere lidstaat, voor geneesmiddelen die op zijn grondgebied worden vervaardigd, de naleving van zijn nationale farmacopee voorschrijven.
- 3) De beschrijving van de analysemethoden kan worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.
- 4) 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.
- 5) Wanneer de specificatie of andere bepalingen in een monografie van de Europese Farmacopee of in de farmacopee van een lidstaat onvoldoende mocht(en) 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 vermeende ontoereikendheid.

IIIb.2C2. Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen**IIIb.2C2.1. Grondstoffen van biologische herkomst**

- 1) De beschrijving wordt gegeven in de vorm van een monografie.
- 2) Waar mogelijk wordt vaccinproductie op een “seed lot”-systeem en op bekende seeds voor cellen gebaseerd. Voor de productie van uit serum bestaande immunologische diergeneesmiddelen, worden de herkomst, de algemene gezondheidstoestand en de immunologische status van de voor de productie bestemde dieren vermeld en wordt gebruikgemaakt van gespecificeerde collecties uitgangsmateriaal.
- 3) De herkomst, met inbegrip van het geografische gebied, en de bewerking van grondstoffen worden beschreven en gedocumenteerd.
- 4) 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, het aantal kopieën en de genetische stabiliteit.

▼ M1

- 5) Bij een diergeneesmiddel dat geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) bestaat, gaat het deel van de aanvraag betreffende de kwaliteit ook vergezeld van de overeenkomstig Richtlijn 2001/18/EG vereiste documenten.
- 6) Seed-materiaal, waarbij inbegrepen seeds voor cellen en onbewerkt serum voor antiserumproductie, wordt getest op identiteit en de afwezigheid van externe agentia wordt conform de Europese Farmacopee aangetoond.
- 7) Er worden gegevens verstrekt over alle stoffen van biologische herkomst die in elke fase van het fabricageproces worden gebruikt. De te verstrekken gegevens omvatten:
 - a) bijzonderheden over de oorsprong van de stoffen;
 - b) bijzonderheden over verwerking, zuivering en deactivering die hebben plaatsgehad, met gegevens over de validatie van deze processen en controles tijdens de productie;
 - c) bijzonderheden over op elke partij van het materiaal uitgevoerde controle op verontreiniging.
- 8) Als de aanwezigheid van externe agentia wordt vastgesteld of vermoed, moet het desbetreffende materiaal worden verwijderd of verwerkt om met een gevalideerde behandeling het risico daarop te beperken. Wanneer na behandeling wordt ontdekt of vermoed dat er nog externe agentia aanwezig zijn, wordt het desbetreffende materiaal uitsluitend gebruikt wanneer eliminatie en/of deactivering van de externe agentia bij verdere verwerking zeker is; de eliminatie en/of deactivering van deze externe agentia wordt aangetoond.
- 9) Waar seeds voor cellen worden gebruikt, wordt aangetoond dat de eigenschappen van de cellen onveranderd zijn gebleven tot en met de laatste passage waarin de overgang naar het productieproces plaatsvindt.
- 10) Bij levende verzwakte vaccins wordt de bevestiging van de stabiliteit van de verzwakkingskarakteristieken van het seed-materiaal geleverd. Tenzij een specifiek kenmerk in verband wordt gebracht met de verzwakking (bv. een genetische merker, thermische stabiliteit), wordt dit doorgaans bereikt door het uitblijven van terugkeer naar virulentie bij de doeldiersoort.
- 11) Wanneer dit wordt voorgeschreven, worden monsters van de biologische grondstof of van bij de onderzoekprocedures gebruikte reagentia verstrekt, zodat de bevoegde autoriteit controleonderzoek kan laten uitvoeren.

IIIb.2C2.2. Grondstoffen van niet-biologische herkomst

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

- a) de naam van de grondstof, die aan de vereisten overeenkomstig punt 3 van deel IIIb.2A1 voldoet, aangevuld met eventuele handelsnamen of wetenschappelijke synoniemen;
- b) de beschrijving van de grondstof, in een vorm die vergelijkbaar is met die van een monografie in de Europese Farmacopee;

▼ **M1**

- c) de functie van de grondstof;
- d) de identificatiemethoden;
- e) eventuele bijzondere voorzorgsmaatregelen die tijdens de opslag van de grondstoffen worden genomen, en indien nodig, de houdbaarheidstermijn.

IIIb.2D. Controle tijdens het fabricageproces

- 1) Het dossier bevat gegevens betreffende de procesbewakingscontroles op de tussenproducten om de consistentie van het fabricageproces en het eindproduct te verifiëren. Voor iedere controletest worden specificaties vastgesteld en de analysemethoden beschreven. Er wordt een validatie verstrekt van de controletests voor parameters die als kritiek voor het fabricageproces worden beschouwd, tenzij anderszins gemotiveerd.
- 2) Bij gedeactiveerde of gedetoxificeerde vaccins wordt de deactivering of detoxificatie tijdens elke productiecycclus zo spoedig mogelijk na het deactiverings- of detoxificatieproces en na de neutralisatie, maar voor de volgende productiefase onderzocht.
- 3) Overeenkomstig de bepalingen van Richtlijn 2010/63/EU en de Europese Overeenkomst voor de bescherming van gewervelde dieren die worden gebruikt voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden, worden de proeven zodanig uitgevoerd dat het minimum-aantal dieren wordt gebruikt en de minste pijn, lijden, angst of blijvende schade wordt veroorzaakt. Indien beschikbaar wordt een alternatieve in-vitrotest gebruikt, wanneer dit leidt tot vervanging of vermindering van het gebruik van dieren of vermindering van lijden.

IIIb.2E. Controle op het afgewerkte product

- 1) Voor alle tests wordt met het oog op een kwaliteitsbeoordeling een nauwkeurige beschrijving van de analysetechniek voor het afgewerkte product gegeven.
- 2) Indien er toepasselijke monografieën bestaan en er andere onderzoek-procedures 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 afgewerkte product, wanneer het overeenkomstig deze monografieën zou worden onderzocht, zou voldoen aan de kwaliteitseisen van de farmacopee voor de desbetreffende farmaceutische vorm. In de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen wordt vermeld welke tests op representatieve monsters van elke partij van het afgewerkte product worden uitgevoerd. De frequentie van de tests die op de het uiteindelijke bulkvaccin in plaats van op de partij of partijen die eruit geproduceerd zijn, worden uitgevoerd, wordt vermeld. Er worden tijdslimieten voor vrijgave vermeld en gemotiveerd. De validatie van de controletests die op het afgewerkte product worden uitgevoerd, wordt vermeld.
- 3) Er wordt informatie gegeven over het uitwerken en vervangen van referentiemateriaal. Indien meer dan één referentienorm is gebruikt, wordt een geschiedenis van de kwalificatie verstrekt waarin wordt beschreven hoe de relatie tussen de verschillende normen werd gehandhaafd.
- 4) 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.

▼ M1

- 5) Overeenkomstig de bepalingen van Richtlijn 2010/63/EU en de Europese Overeenkomst voor de bescherming van gewervelde dieren die worden gebruikt voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden, worden de proeven zodanig uitgevoerd dat het minimum-aantal dieren wordt gebruikt en de minste pijn, lijden, angst of blijvende schade wordt veroorzaakt. Indien beschikbaar wordt een alternatieve in-vitrotest gebruikt, wanneer dit leidt tot vervanging of vermindering van het gebruik van dieren of vermindering van lijden.

- 6) Algemene eigenschappen van het afgewerkte product

De controles op de algemene eigenschappen hebben, indien van toepassing, betrekking op het uiterlijk en op fysische of chemische tests, zoals geleidingsvermogen, pH, viscositeit enz. Voor elk van die eigenschappen wordt door de aanvrager een specificatie met toepasselijke aanvaardbaarheidsgrenzen opgesteld.

- 7) Kwalitatieve bepaling van de werkzame stof(fen)

Indien nodig, wordt tevens een specifieke kwalitatieve bepaling uitgevoerd. In voorkomend geval mag de kwalitatieve analyse worden gecombineerd met een test van de titer of de sterkte van de partij.

- 8) Titer of sterkte van de partij

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

- 9) Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van hulpstoffen

De hoeveelheid en aard van de hulpstof en de bestanddelen ervan worden in het afgewerkte product gecontroleerd, tenzij anderszins gemotiveerd.

- 10) Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de excipiënten

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

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

- 11) Steriliteits- en zuiverheidstest

Het vrij zijn van externe agentia (bacteriën, mycoplasma, schimmels en bacteriële endotoxinen indien relevant) wordt aangetoond voor parenteraal toegediende producten overeenkomstig de bepalingen van de Europese Farmacopee. Voor niet-vloeibare, niet-parenteraal toegediende geneesmiddelen kan, indien naar behoren gemotiveerd, naleving van een maximale waarde van de bioburden in plaats van een steriliteitstest aanvaardbaar zijn.

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 diergeneesmiddelen en de fabricagewijze en -omstandigheden. Er wordt gebruikgemaakt van een risicogebaseerde aanpak om aan te tonen dat externe agentia zoals die in de Europese Farmacopee zijn beschreven, afwezig zijn.

▼ M1

12) Vochtresiduen

Elke partij drooggevroren product wordt op vochtresiduen gecontroleerd.

13) Vulvolume

Er worden passende proeven uitgevoerd om aan te tonen dat het vulvolume correct is.

IIIb.2F. Consistentie tussen partijen

Om te waarborgen dat de kwaliteit van partij tot partij van constante kwaliteit is en om aan te tonen dat aan de specificaties wordt voldaan, wordt er voor drie opeenvolgende partijen die representatief zijn voor de routineproductie, een volledig protocol overgelegd met de resultaten van alle tijdens de productie en op het afgewerkte product uitgevoerde tests. Van gecombineerde producten verkregen gegevens over de consistentie mogen worden gebruikt voor derivaten die een of meer van dezelfde bestanddelen bevatten.

IIIb.2G. Houdbaarheidsonderzoek

1) Houdbaarheidsonderzoek omvat de houdbaarheid van de werkzame stof en het afgewerkte product, met inbegrip van oplosmiddel(en), indien van toepassing.

2) Er wordt een beschrijving gegeven van de tests die zijn uitgevoerd om de houdbaarheidstermijn, de aanbevolen opslagcondities en de specificaties aan het eind van de voorgestelde houdbaarheidstermijn van de werkzame stof en het afgewerkte product, te ondersteunen. Het gaat hierbij altijd om tests in reële tijd.

Indien tijdens verschillende stadia van het fabricageproces verkregen tussenproducten worden opgeslagen, worden de voorziene opslagomstandigheden en -duur voldoende gemotiveerd op basis van de beschikbare houdbaarheidsgegevens.

3) Houdbaarheidsonderzoek voor het afgewerkte product wordt uitgevoerd op minimaal drie representatieve partijen die volgens het beschreven productieproces geproduceerd zijn en op in de definitieve recipiënt(en) bewaarde geneesmiddelen; dit onderzoek omvat biologisch en fysisch-chemisch houdbaarheidsonderzoek dat met regelmatige tussenpozen op het afgewerkte product wordt uitgevoerd tot drie maanden na het opgegeven einde van de houdbaarheidstermijn.

4) In de conclusies worden de resultaten opgenomen van analyses op grond waarvan de voorgestelde houdbaarheidstermijn onder alle aanbevolen opslagcondities gemotiveerd is. De resultaten afkomstig van het houdbaarheidsonderzoek worden in aanmerking genomen bij het vaststellen van passende specificaties voor de formulering en vrijgave om ervoor te zorgen dat het product in overeenstemming is met de opgegeven houdbaarheidstermijn.

5) 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.

6) Wanneer het afgewerkte product 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.

▼ **M1**

- 7) Van gecombineerde producten verkregen houdbaarheidsgegevens mogen worden gebruikt voor derivaten die een of meer van dezelfde bestanddelen bevatten, wanneer dit voldoende gemotiveerd wordt.
- 8) 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 aangebroken of geopend en wordt een specificatie voor de houdbaarheidstermijn tijdens gebruik vastgesteld.
- 9) De werkzaamheid van eventuele conserveermiddelen wordt aangetoond.
- 10) Informatie over de werkzaamheid van conserveermiddelen in andere soortgelijke immunologische diergeneesmiddelen van dezelfde fabrikant kunnen voldoende zijn.
- 11) Indien werkzame stoffen worden opgeslagen, worden de voorziene opslagomstandigheden en -duur bepaald op basis van houdbaarheidsgegevens. Die gegevens kunnen worden verkregen door onderzoek van de werkzame stoffen zelf of door passend onderzoek van het afgewerkte product uit te voeren.

IIIb.2H. Overige informatie

Informatie betreffende de kwaliteit van het immunologische diergeneesmiddel die niet aan de orde is gekomen in deze afdeling, kan in het dossier worden opgenomen.

IIIb.3. Deel 3: Veiligheidsdocumentatie (veiligheids- en residuonderzoek)**IIIb.3A. Algemene voorschriften**

- 1) De veiligheidsdocumentatie is toereikend voor de beoordeling van:
 - a) de veiligheid van het immunologische diergeneesmiddel bij toediening aan de doelsoort en van eventuele ongewenste effecten die bij de voorgestelde gebruiksvoorwaarden kunnen optreden; deze ongewenste effecten worden in relatie tot de mogelijke voordelen van het geneesmiddel beoordeeld;
 - b) de mogelijke schadelijke uitwerking op de mens van residuen van het diergeneesmiddel of de stof in voedingsmiddelen die zijn verkregen uit behandelde dieren;
 - c) de mogelijke risico's van blootstelling van de mens aan het diergeneesmiddel, bijvoorbeeld bij toediening aan het dier;
 - d) de mogelijke risico's voor het milieu als gevolg van het gebruik van het diergeneesmiddel.
- 2) Preklinisch onderzoek wordt overeenkomstig de eisen van goede laboratoriumpraktijken (GLP) uitgevoerd.

Onder adequaat gecontroleerde omstandigheden uitgevoerde niet-GLP-studies kunnen worden aanvaard voor studies bij niet-doelsoorten, en voor studies om immunologische, biologische of genetische eigenschappen van de vaccinstammen te beoordelen. Andere afwijkingen worden gemotiveerd.
- 3) Alle veiligheidsonderzoeken worden uitgevoerd volgens een weloverwogen, gedetailleerd protocol, dat vóór het begin van het onderzoek schriftelijk wordt vastgelegd. Het welzijn van de proefdieren wordt door een dierenarts bewaakt en bij het opstellen van elk onderzoeksprotocol en gedurende de gehele onderzoeksduur wordt met dat welzijn ten volle rekening gehouden.

▼ M1

- 4) Voor de organisatie, de uitvoering, het verzamelen van gegevens, documentatie en controle van de veiligheidsproeven zijn vooraf vastgestelde, systematische, schriftelijke procedures vereist.
- 5) Klinische proeven (praktijkproeven) worden uitgevoerd overeenkomstig de vaste beginselen van goede klinische praktijken. Afwijkingen worden gemotiveerd.
- 6) Het veiligheidsonderzoek is in overeenstemming met de relevante eisen van de Europese Farmacopee. Afwijkingen worden gemotiveerd.
- 7) Het veiligheidsonderzoek wordt uitgevoerd bij de doelsoort. De toe te passen dosis bevat dezelfde hoeveelheid geneesmiddel als voor het gebruik wordt aanbevolen en de voor de veiligheidstest gebruikte partij wordt genomen van een of meer partijen die vervaardigd zijn overeenkomstig het fabricageproces als beschreven in deel 2 van de aanvraag.
- 8) Voor de in de afdelingen B.1, B.2 en B.3 beschreven laboratoriumtests bevat de dosis van het diergeneesmiddel de maximale titer, het maximale antigeengehalte of de maximale antigeensterkte. Zo nodig kan de concentratie van het antigeen zodanig worden aangepast dat de vereiste dosis bereikt wordt.
- 9) De veiligheid van een immunologisch diergeneesmiddel wordt aangetoond voor elke categorie doeldiersoort waarvoor het gebruik is aanbevolen, via elke aanbevolen toedieningsweg en toedieningswijze en met gebruikmaking van het voorgestelde toedieningsschema. Voor wat betreft de toedieningsweg en toedieningswijze mag conform het slechtst denkbare scenario worden gehandeld indien dit vanuit wetenschappelijk oogpunt gerechtvaardigd is.
- 10) Voor immunologische diergeneesmiddelen die bestaan uit levende organismen, zijn bij B.6 bijzondere eisen opgenomen.
- 11) De gegevens en bescheiden die bij de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen worden gevoegd, worden ingediend overeenkomstig de voorschriften voor preklinisch onderzoek en klinische proeven als beschreven in deel IIIb.4B, punt 4, en IIIb.4C, punt 3.

IIIb.3B. Preklinische onderzoek

- 1) Veiligheid bij toediening van één dosis

Het immunologische diergeneesmiddel wordt in de aanbevolen dosis en via elke aanbevolen toedieningsweg en toedieningswijze toegediend aan elke diersoort en elke relevante categorie daarvan (bv. naargelang het geval, minimumleeftijd, drachtige dieren) waarvoor het bestemd is.

De dieren worden dagelijks geobserveerd en onderzocht op tekenen van systemische en lokale reacties totdat er geen reacties meer te verwachten zijn, maar in elk geval tot ten minste 14 dagen na toediening. Eventueel omvat dit onderzoek ook een zorgvuldig macroscopisch en microscopisch post-mortemonderzoek van de injectieplaats. Andere objectieve criteria, zoals de rectale temperatuur en de resultaten van prestatietingen, worden schriftelijk vastgelegd.

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 duidelijke tekenen van systemische of lokale reacties aan het licht hebben gebracht. Indien dit achterwege wordt gelaten, worden de systemische of lokale reacties die in het onderzoek naar overdosering zijn waargenomen, als basis genomen voor de beschrijving van de veiligheid van het product in de samenvatting van de productkenmerken.

▼ M1

2) Veiligheid bij toediening van een overdosis

Testen met een overdosis is alleen noodzakelijk voor levende immunologische diergeneesmiddelen.

Een overdosis van het immunologische diergeneesmiddel, dat normaliter uit tien doseringen bestaat, wordt via elke (alle) aanbevolen toedieningsweg(en) en -methode(n) toegediend aan de meest gevoelige categorieën van de doelsoort, tenzij gemotiveerd wordt waarom de gevoeligste van verscheidene soortgelijke toedieningswegen gekozen wordt. Bij per injectie toegediende immunologische diergeneesmiddelen wordt bij de keuze van de doses en toedieningsweg(en) en -methode(n) 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 dagelijks geobserveerd en onderzocht op tekenen van systemische en lokale reacties. Andere criteria, zoals de rectale temperatuur en de resultaten van prestatiemetingen, worden schriftelijk vastgelegd.

Eventueel omvat dit onderzoek ook een zorgvuldig macroscopisch en microscopisch post-mortemonderzoek van de injectieplaats, indien dit niet overeenkomstig punt 1 is gebeurd.

3) Veiligheid bij herhaalde toediening van een dosis

Bij immunologische diergeneesmiddelen die in het kader van een basistoedieningsschema meermaals toegediend worden is een onderzoek van de herhaalde toediening van een dosis verplicht om daardoor optredende bijwerkingen te kunnen vaststellen.

Het onderzoek wordt uitgevoerd op de meest gevoelige categorieën van de doelsoort (zoals bepaalde rassen en leeftijdscategorieën), waarbij elke aanbevolen toedieningsweg en -methode wordt toegepast.

Het aantal toedieningen mag niet minder zijn dan het aanbevolen maximumaantal; voor vaccins wordt hierbij rekening gehouden met het aantal toedieningen voor primaire vaccinatie en de eerste her-vaccinatie.

Het interval tussen de toedieningen mag korter zijn dan in de samenvatting van de productkenmerken is aangegeven. Het gekozen interval wordt gemotiveerd met betrekking tot de voorgestelde gebruiksvoorwaarden.

De dieren worden gedurende ten minste 14 dagen na de laatste toediening dagelijks geobserveerd en onderzocht op tekenen 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 het immunologische diergeneesmiddel bedoeld is voor gebruik of eventueel gebruikt zal worden bij drachtige dieren of leggende vogels en 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 toedieningsweg en -methode onderzocht.

▼ **M1**

Voor immunologische diergeneesmiddelen die worden aanbevolen voor gebruik bij drachtige dieren, wordt bij het onderzoek van de voortplantingsfunctie gekeken naar de veiligheid van de toediening tijdens de gehele dracht of gedurende een specifieke periode van de dracht waarbij rekening wordt gehouden met het beoogde gebruik van het geneesmiddel.

De observatieperiode wordt tot het moment van werpen verlengd om mogelijke schadelijke effecten op de nakomelingen, waaronder teratogene en abortieve effecten, te onderzoeken.

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

5) Onderzoek van immunologische functies

Wanneer het immunologische diergeneesmiddel 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

1) Verspreiding van de vaccinstam

Verspreiding van de vaccinstam van gevaccineerde naar niet-gevacineerde doeldieren waarvoor het geneesmiddel bestemd is, wordt onderzocht, waarbij gebruik wordt gemaakt van de aanbevolen toedieningsweg 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. Er wordt een beoordeling gegeven van het aantal overdrachten (passages) van dier tot dier dat onder normale gebruiksomstandigheden waarschijnlijk plaatsvindt en van de mogelijke gevolgen daarvan.

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 zoonosen in de zin van Richtlijn 2003/99/EG van het Europees Parlement en de Raad die bij voedselproducerende dieren worden toegepast, wordt bij dit onderzoek in het bijzonder rekening gehouden met de persistentie van het organisme op de injectieplaats.

3) Toename van virulentie

Een toename van of 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 seed met het laagste passagegetal onderzocht. Het gebruik van een andere optie betreffende de passagegetallen wordt gerechtvaardigd. De eerste vaccinatie wordt uitgevoerd via de toedieningsweg en -methode die het meest waarschijnlijk tot toename van virulentie leidt die op terugkeer naar virulentie wijst. Er vinden vijf achtereenvolgende passages door doeldieren plaats, tenzij meer passages kunnen worden gemotiveerd of het organisme eerder uit de proefdieren verdwijnt. Wanneer het organisme zich niet voldoende vermenigvuldigt, vinden er zo veel mogelijk passages in de doelsoort plaats.

▼ M1

- 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.

Voor vaccins die een of meer levende genetisch gemodificeerde organismen bevatten en waarbij het product van een vreemd gen als structureel eiwit in de stam wordt verwerkt, wordt het risico van verandering van tropisme of virulentie van de stam onderzocht en worden zo nodig specifieke tests uitgevoerd.

- 5) Recombinatie of genoom-herschikking van stammen
- Mogelijke recombinate of genoom-herschikking met veld- of andere stammen wordt geëvalueerd en de gevolgen van dergelijke gebeurtenissen worden besproken.

- 7) Gebruiksveiligheid
- Deze afdeling bevat een bespreking van de in de delen IIIb.3A tot IIIb.3B vastgestelde effecten en relateert die effecten aan het soort en de omvang van de blootstelling van de mens aan het geneesmiddel om passende waarschuwingen voor de gebruiker en andere risicomanagementmaatregelen te kunnen formuleren.

De gebruiksveiligheid wordt overeenkomstig de relevante door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren aangepakt.

- 8) Interacties
- Als in de samenvatting van de productkenmerken is aangegeven dat het product verenigbaar is met andere diergeneesmiddelen, wordt de veiligheid van de combinatie onderzocht. Alle bekende interacties met andere diergeneesmiddelen worden beschreven.

IIIb.3C. **Klinische proeven**

De resultaten van preklinisch onderzoek worden aangevuld met ondersteunende gegevens uit klinische proeven, waarbij gebruik wordt gemaakt van partijen die representatief zijn voor het fabricageproces als beschreven in de vergunning voor het in de handel brengen, tenzij anderszins gemotiveerd. De veiligheid en de werkzaamheid kunnen in dezelfde klinische proeven worden onderzocht.

IIIb.3D. **Milieurisicobeoordeling**

- 1) Er wordt een milieurisicobeoordeling uitgevoerd om de eventuele schadelijke gevolgen te beoordelen die het gebruik van het diergeneesmiddel voor het milieu kan hebben, en om de aan deze gevolgen verbonden risico's in te schatten. Bij de beoordeling worden eveneens eventuele voorzorgsmaatregelen vastgesteld ter beperking van deze risico's.
- 2) Deze beoordeling bestaat uit twee fasen. De eerste fase wordt in alle gevallen uitgevoerd. De details van de beoordeling worden in overeenstemming met de door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren verstrekt. In de beoordeling wordt de mogelijke blootstelling van het milieu aan het geneesmiddel en het aan een dergelijke blootstelling verbonden risiconiveau aangegeven, waarbij in het bijzonder op de volgende punten wordt gelet:
- a) de doeldiersoorten en het voorgestelde gebruikspatroon;
 - b) de toedieningsweg en -methode, in het bijzonder de vermoedelijke mate waarin het geneesmiddel rechtstreeks in het milieu terechtkomt;

▼ **M1**

- c) de mogelijke uitscheiding of afscheiding van het geneesmiddel of de werkzame stoffen ervan door behandelde dieren in het milieu en de persistentie in dergelijke uitscheidings- of afscheidingsproducten;
 - d) de verwijdering van ongebruikte of afvalproducten.
- 3) In geval van levende vaccinstammen, die mogelijk zoönotisch van aard zijn, wordt het risico voor mensen beoordeeld.
- 4) Wanneer de conclusies over de eerste fase op een relevant potentieel risico van het geneesmiddel voor het milieu duiden, gaat de aanvrager over tot de tweede fase en beoordeelt hij het (de) potentiële risico("s) dat (die) het diergeneesmiddel voor het milieu zou kunnen opleveren. Waar nodig wordt verder onderzoek verricht naar de uitwerking van het geneesmiddel op het milieu (bodem, water, lucht, waterfauna en -flora en andere organismen dan waarvoor het bedoeld is).
- 5) Een specifiek veiligheidsprobleem bij DNA-vaccins is het potentiële risico op migratie van DNA naar gonadaal weefsel en op de mogelijke overdracht van DNA naar de kiemcellen van gevaccineerde mannelijke en vrouwelijke dieren en dus op de mogelijke overdracht naar nakomelingen. De aanvrager evalueert en bespreekt het (de)potentiële risico("s) van dergelijke immunologische diergeneesmiddelen voor de menselijke gezondheid en het milieu (met inbegrip van planten en dieren). Indien een potentieel (potentiële) risico("s) wordt (worden) vastgesteld, wordt het effect van het vaccin, afhankelijk van het gebruik ervan bij gezelschapsdieren of voedselproducerende dieren onderzocht om hierover informatie te verstrekken.

IIIb.3E. Beoordeling van diergeneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan

- 1) Bij een diergeneesmiddel dat geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) bestaat, gaat de aanvraag ook vergezeld van de overeenkomstig artikel 2 en deel C van Richtlijn 2001/18/EG vereiste documenten en van de specifieke richtsnoeren met betrekking tot ggo's.
- 2) Mogelijke schadelijke effecten op de menselijke gezondheid en het milieu, die kunnen optreden ten gevolge van genoverdracht van ggo's naar andere organismen of die het gevolg kunnen zijn van genetische modificaties, worden per geval nauwkeurig beoordeeld. Het doel van een dergelijke milieurisicobeoordeling is om mogelijke directe en indirecte, onmiddellijke of vertraagde schadelijke effecten van het ggo op de menselijke gezondheid en het milieu (met inbegrip van planten en dieren) vast te stellen en te evalueren; deze beoordeling wordt uitgevoerd overeenkomstig de beginselen van bijlage II bij Richtlijn 2001/18/EG.

IIIb.3F. Residuonderzoek dat in het preklinische onderzoek moet worden opgenomen

- 1) Bij immunologische diergeneesmiddelen zal het normaliter niet nodig zijn de residuen te onderzoeken.
- 2) Wanneer bij de vervaardiging van immunologische diergeneesmiddelen voor voedselproducerende dieren antibiotica, hulpstoffen, conserveermiddelen of andere excipiënten worden gebruikt en/of in de definitieve formulering worden opgenomen, wordt aandacht besteed aan de mogelijkheid dat de consument wordt blootgesteld aan residuen in levensmiddelen afkomstig van behandelde dieren, en aan de naleving van de wetgeving inzake MRL's. De gevolgen voor de veiligheid van de consument die voortvloeien uit de mogelijke aanwezigheid van deze residuen in het afgewerkte product, worden aangepakt.

▼ **M1**

- 3) Bij levende vaccins voor reeds lang aanwezige zoönotische ziekten kan het nodig zijn om, naast het doen van onderzoek naar verspreiding, de resterende organismen uit het vaccin op de injectieplaats te bepalen. Zo nodig wordt de uitwerking van zulke residuen onderzocht.
- 4) Er wordt een voorstel met betrekking tot de wachttijd overgelegd en de geschiktheid daarvan met inachtneming van onderzoek naar residuen dat eventueel reeds is verricht, wordt besproken.

IIIb.4. ***Deel 4: Documentatie betreffende de werkzaamheid (preklinisch onderzoek en klinische proeven)***

IIIb.4A. **Algemene voorschriften**

- 1) De volgende algemene voorschriften worden in acht genomen:
 - a) het werkzaamheidsonderzoek is in overeenstemming met de algemene vereisten van de Europese Farmacopee; afwijkingen worden gemotiveerd;
 - b) de primaire parameter waarop de bepaling van de werkzaamheid is gebaseerd, moet door de onderzoeker bij het opzetten van het onderzoek worden bepaald en mag niet achteraf, nadat het onderzoek is voltooid, worden gewijzigd;
 - c) de geplande statistische analyse wordt in detail in de onderzoeksprotocollen beschreven;
 - d) de keuze van de antigenen of vaccinstammen wordt gemotiveerd op basis van epizoötische gegevens;
 - e) de in het laboratorium uitgevoerde werkzaamheidsproeven zijn gecontroleerde proeven, 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.
- 2) In het algemeen wordt preklinisch onderzoek ondersteund door onder praktijkomstandigheden uitgevoerde proeven.

Als preklinisch onderzoek de beweringen in de samenvatting van de productkenmerken volledig ondersteunt, zijn proeven die onder praktijkomstandigheden zijn uitgevoerd, niet vereist.

De resultaten van preklinisch onderzoek worden aangevuld met ondersteunende gegevens uit klinische proeven, waarbij gebruik wordt gemaakt van partijen die representatief zijn voor het fabricageproces als beschreven in de vergunning voor het in de handel brengen, tenzij anderszins gemotiveerd. De veiligheid en de werkzaamheid kunnen in dezelfde klinische proeven worden onderzocht.
- 3) Alle proeven worden zodanig gedetailleerd beschreven dat de bevoegde autoriteiten ze naar behoren kunnen beoordelen. De geldigheid van alle in de proef gebruikte technieken wordt aangetoond.
- 4) Alle verkregen resultaten, zowel gunstig als ongunstig, worden vermeld:
 - a) de werkzaamheid van een immunologisch diergeneesmiddel wordt aangetoond voor elke categorie doeldiersoort waarvoor het gebruik is aanbevolen, via elke aanbevolen toedieningsweg en -methode en met gebruikmaking van het voorgestelde toedieningsschema. Het begin en de duur van de bescherming wordt door onderzoeksgegevens vastgesteld en onderbouwd, tenzij anderszins gemotiveerd;

▼ **M1**

- b) de invloed van passief via de moeder verworven antilichamen op de werkzaamheid van vaccins bij toediening aan dieren op een leeftijd waarop de via de moeder verworven immuniteit nog steeds aanwezig is, wordt in voorkomend geval op afdoende wijze beoordeeld;
- c) de werkzaamheid van elk van de componenten van polyvalente en gecombineerde immunologische diergeneesmiddelen wordt aangetoond. Indien het geneesmiddel wordt aanbevolen voor toediening in combinatie met of op dezelfde tijd als een ander diergeneesmiddel, wordt de werkzaamheid van de combinatie aangetoond met behulp van passende studies. Alle bekende interacties met andere diergeneesmiddelen worden beschreven;
- d) wanneer een geneesmiddel een onderdeel vormt van een door de aanvrager aanbevolen vaccinatieschema, wordt het “priming”- of “booster”-effect of de bijdrage van het immunologische diergeneesmiddel aan de doeltreffendheid van het schema als geheel aangetoond;
- e) de toe te passen dosis bevat dezelfde hoeveelheid geneesmiddel als voor gebruik wordt aanbevolen en de voor de werkzaamheidstest gebruikte partij wordt genomen van een of meer partijen die overeenkomstig het in deel 2 van de aanvraag beschreven fabricageproces zijn vervaardigd;
- f) met betrekking tot aan dieren toegediende diagnostische immunologische diergeneesmiddelen geeft de aanvrager aan hoe de reacties op het geneesmiddel moeten worden geïnterpreteerd;
- g) 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.

IIIb.4B. Preklinische onderzoek

- 1) In beginsel wordt de werkzaamheid onder goed gecontroleerde laboratoriumomstandigheden aangetoond door challenge-proeven na toediening volgens de aanbevolen gebruiksvoorschriften van het immunologische diergeneesmiddel aan het doeldier. De omstandigheden waaronder de challenge-proef wordt uitgevoerd, 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.
- 2) Voor levende vaccins wordt het product dat voor werkzaamheidstests wordt gebruikt, genomen uit een of meer partijen met de minimale titer of sterkte. Voor andere producten wordt gebruikgemaakt van producten van partijen met het minimale gehalte aan werkzame stoffen of de minimale sterkte die aan het einde van de geldigheidsduur verwacht wordt, tenzij anderszins gemotiveerd.
- 3) 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 diergeneesmiddel aan de doeldieren via de aanbevolen toedieningsweg.
- 4) Van elk preklinisch onderzoek worden de volgende gegevens verstrekt:
 - a) een samenvatting;
 - b) een verklaring dat aan de beginselen van goede laboratoriumpraktijken voor preklinisch onderzoek is voldaan, indien van toepassing;

▼ **M1**

- c) de naam van de instantie die het onderzoek heeft verricht;
- d) een gedetailleerd onderzoeksprotocol, met een beschrijving van de gebruikte methoden, apparatuur en materialen, bijzonderheden zoals de soort of het ras van de dieren, de categorieën 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;
- e) bij controledieren: of zij een placebo of geen behandeling hebben gekregen;
- f) bij behandelde dieren en indien nodig, of zij het testproduct of een ander in de Unie toegelaten product hebben gekregen;
- g) 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 individuele gegevens worden in tabelvorm overgelegd. Ter verklaring en als voorbeeld kunnen de resultaten vergezeld gaan van kopieën van opnamen, microfiches enz.;
- h) de aard, frequentie en duur van de waargenomen bijwerkingen;
- i) het aantal voortijdig uit het onderzoek teruggetrokken dieren en de reden voor terugtrekking;
- j) een statistische analyse van de resultaten, indien het testprogramma dit impliceert, en variantie in de gegevens;
- k) het vóórkomen en verloop van eventuele tussentijds optredende ziekten;
- l) alle bijzonderheden betreffende andere diergeneesmiddelen dan die welke in onderzoek zijn, waarvan toediening in de loop van het onderzoek noodzakelijk was;
- m) andere waarnemingen en afwijkingen van het protocol en mogelijke gevolgen voor de resultaten;
- n) een objectieve discussie over de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel.

IIIb.4C. Klinische proeven

- 1) De resultaten van preklinisch onderzoek worden aangevuld met ondersteunende gegevens uit praktijkproeven, waarbij gebruik wordt gemaakt van partijen die representatief zijn voor het fabricageproces als beschreven in de vergunning voor het in de handel brengen, tenzij anderszins gemotiveerd. Zowel de veiligheid als de werkzaamheid kunnen tijdens dezelfde praktijkproef worden onderzocht.
- 2) Indien de werkzaamheid niet door preklinisch onderzoek kan worden aangetoond, kan het aanvaardbaar zijn alleen praktijkproeven uit te voeren.

▼ M1

- 3) De bijzonderheden betreffende praktijkproeven zijn dusdanig gedetailleerd dat een objectieve beoordeling mogelijk is. Deze omvatten het volgende:
- a) een samenvatting;
 - b) een verklaring dat aan de beginselen van goede klinische praktijken is voldaan;
 - c) naam, adres, functie en kwalificaties van de leider van het onderzoek;
 - d) plaats en datum van toediening; identiteitscode die kan worden gekoppeld aan naam en adres van de eigenaar van het (de) dier(en);
 - e) bijzonderheden over het onderzoeksprotocol, met een beschrijving van de gebruikte methoden, apparaten en materialen, bijzonderheden betreffende de toedieningsweg en -methode, het toedieningsschema, de dosis, de categorieën dieren, de duur van de observatie, de serologische reactie en ander na de toediening op de dieren verricht onderzoek;
 - f) bij controledieren: of zij een placebo, een concurrerend product of geen behandeling hebben gekregen;
 - g) gegevens ter identificatie van de behandelde en de controledieren (collectief of individueel), zoals soort, ras of stam, leeftijd, gewicht, geslacht en fysiologische status;
 - h) een korte beschrijving van de fok- en voedermethoden, met opgave van de aard en hoeveelheid van eventueel in het voeder aanwezige toevoegingsmiddelen;
 - i) alle bijzonderheden over waarnemingen, prestaties en resultaten (met gemiddelden en standaardafwijkingen); individuele gegevens worden verstrekt wanneer proeven en metingen op individuele dieren zijn verricht;
 - j) een statistische analyse van de resultaten, indien het testprogramma dit impliceert, en variantie in de gegevens;
 - k) 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;
 - l) de uitwerking op de groeiprestaties van de dieren;
 - m) het aantal voortijdig uit het onderzoek teruggetrokken dieren en de reden voor terugtrekking;
 - n) de aard, frequentie en duur van de waargenomen bijwerkingen;
 - o) het vóórkomen en verloop van eventuele tussentijds optredende ziekten;

▼ M1

- p) 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;
- q) andere waarnemingen en afwijkingen van het protocol en mogelijke gevolgen voor de resultaten;
- r) een objectieve discussie over de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel.

AFDELING IV**VEREISTEN VOOR SPECIFIEKE AANVRAGEN VAN VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN****IV.1. Aanvragen voor generieke diergeneesmiddelen**

- IV.1.1. Aanvragen op basis van artikel 18 (generieke diergeneesmiddelen) bevatten de in deel 1 en deel 2 van afdeling II van deze bijlage bedoelde gegevens. Indien vereist, wordt overeenkomstig artikel 18, lid 7, een milieurisicobeoordeling opgenomen. Bovendien bevat het dossier gegevens waaruit blijkt dat het geneesmiddel dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stof(fen) en dezelfde farmaceutische vorm heeft als het referentiegeneesmiddel, en gegevens die bio-equivalentie met het referentie geneesmiddel aantonen of een motivering waarom dergelijke onderzoeken niet volgens de vastgestelde richtsnoeren zijn uitgevoerd. Alle orale farmaceutische vormen met onmiddellijke afgifte worden als dezelfde farmaceutische vorm beschouwd.

Voor biologische (met inbegrip van immunologische) diergeneesmiddelen wordt de generieke standaardbenadering in principe niet geschikt geacht en wordt een hybride benadering gevolgd (zie deel IV.2.).

- IV.1.2. Voor generieke diergeneesmiddelen wordt in de kritische deskundigenrapporten over veiligheid en werkzaamheid in het bijzonder aandacht aan de volgende elementen besteed:

- a) de gronden waarop het geneesmiddel bio-equivalent wordt geacht;
- b) een samenvatting van de verontreinigingen die voorkomen in partijen van de werkzame stof(fen) en van het eindproduct (en indien relevant de ontledingsproducten die bij opslag ontstaan) met een beoordeling van deze verontreinigingen;
- c) een evaluatie van bio-equivalentiestudies of andere informatie die het maken van aanspraak op bio-equivalentie overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren van het Bureau, kan ondersteunen;
- d) 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;
- e) een evaluatie van de risicobeoordeling van de gebruiksveiligheid, waarbij de nadruk ligt op verschillen tussen de generieke en de referentie-diergeneesmiddelen (bijvoorbeeld samenstelling van excipiënten);
- f) een evaluatie van de milieurisicobeoordeling, indien van toepassing.

▼ M1

- IV.1.3. Bij een aanvraag voor een generiek diergeneesmiddel dat een antimicrobiële stof bevat, wordt informatie verstrekt over het resistentieniveau op grond van wat hierover uit bibliografische gegevens bekend is.
- IV.1.4. Voor een generiek diergeneesmiddel dat een antiparasitaire stof bevat, wordt informatie verstrekt over het resistentieniveau op grond van wat hierover uit bibliografische gegevens bekend is.
- IV.1.5. Voor generieke diergeneesmiddelen die bestemd zijn om intramusculair, subcutaan of transdermaal te worden toegediend, wordt de volgende aanvullende informatie verstrekt:
- a) bewijs van gelijke of afwijkende depletie van residuen van de plaats van toediening, eventueel onderbouwd door relevante onderzoeken naar depletie van residuen;
 - b) bewijs van de tolerantie op de plaats van toediening bij de doeldieren, eventueel onderbouwd door relevante onderzoeken naar de tolerantie bij de doeldieren.
- IV.2. **Aanvragen voor hybride diergeneesmiddelen**
- IV.2.1. Aanvragen op basis van artikel 19 (hybride diergeneesmiddelen) betreffen diergeneesmiddelen die vergelijkbaar zijn met een referentiediergeneesmiddel, maar die niet aan de voorwaarden van de definitie van een generiek diergeneesmiddel voldoen.
- IV.2.2. Voor dergelijke aanvragen wordt de volgende informatie verstrekt:
- a) alle gegevens als bedoeld in deel 1 en deel 2 van afdeling II of III van deze bijlage, naargelang het geval;
 - b) voor de delen 3 en 4 van het dossier, kunnen aanvragen voor hybride geneesmiddelen deels steunen op de resultaten van de passende veiligheids-, residu- en preklinische studies en klinische proeven voor een reeds toegelaten referentiediergeneesmiddel, en deels op nieuwe gegevens. Nieuwe gegevens omvatten een risico-beoordeling van de gebruiksveiligheid en een milieurisicobeoordeling overeenkomstig artikel 18, lid 7, indien van toepassing. Daarnaast wordt, indien van toepassing, voor relevante producten (bijvoorbeeld antimicrobiële stoffen, antiparasitica) aandacht besteed aan het risico op het ontwikkelen van resistentie.
- IV.2.3. Bij biologische (met inbegrip van immunologische) diergeneesmiddelen wordt een uitgebreide evaluatie van de vergelijkbaarheid verstrekt waarbij gekeken wordt naar de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel.
- IV.2.4. Wanneer wordt verwezen naar gegevens afkomstig van een ander diergeneesmiddel waarvoor een vergunning is verleend, wordt een motivering voor het gebruik en de relevantie van die gegevens voor het nieuwe geneesmiddel gegeven.
- IV.2.5. De mate waarin nieuwe gegevens nodig zijn om de veiligheid en werkzaamheid te ondersteunen, hangt af van de specifieke kenmerken van het desbetreffende nieuwe geneesmiddel en de verschillen ervan met het referentiediergeneesmiddel en wordt per geval bepaald. Voor alle aspecten waarvoor het referentiediergeneesmiddel geen relevante ondersteuning biedt, worden nieuwe preklinische en klinische gegevens voor het nieuwe geneesmiddel gepresenteerd.
- IV.2.6. Indien nieuwe studies worden uitgevoerd met partijen van een referentiediergeneesmiddel waarvoor in een derde land een vergunning is verleend, toont de aanvrager aan dat het referentiediergeneesmiddel een vergunning heeft gekregen overeenkomstig voorschriften die gelijkwaardig zijn aan de in de Unie vastgestelde voorschriften, en die zo sterk vergelijkbaar zijn dat zij bij het preklinische onderzoek of de klinische proeven onderling uitwisselbaar zijn.

▼ M1**IV.3. Aanvragen voor combinatiediergeneesmiddelen**

- IV.3.1. Voor een vast combinatieproduct met afzonderlijke werkzame stoffen waarvoor in de EER reeds een vergunning voor het in de handel brengen als diergeneesmiddel is verleend, wordt overeenkomstig artikel 20 een aanvraag ingediend.

Voor een vast combinatieproduct dat ten minste één nieuwe werkzame stof bevat waarvoor in de EER nog geen vergunning als diergeneesmiddel is verleend, wordt overeenkomstig artikel 8 een aanvraag ingediend.

- IV.3.2. Voor aanvragen die overeenkomstig artikel 20 worden ingediend, wordt een dossier met de delen 1, 2, 3 en 4 verstrekt.

- IV.3.3. Er worden een deugdelijke wetenschappelijke motivering op basis van geldige therapeutische principes betreffende de combinatie van werkzame stoffen en klinische gegevens verstrekt, waaruit de noodzaak en bijdrage van alle werkzame stoffen bij de behandeling blijken.

- IV.3.4. In het algemeen worden alle veiligheids- en werkzaamheidsgegevens voor het vaste combinatieproduct verstrekt en zijn veiligheids- en werkzaamheidsgegevens voor de afzonderlijke werkzame stoffen niet vereist, behalve om hun afzonderlijke farmacologische eigenschappen toe te lichten.

- IV.3.5. Indien de aanvrager over voldoende gedetailleerde gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van een bekende afzonderlijke werkzame stof beschikt, kunnen deze gegevens worden verstrekt om bepaalde studies met de vaste combinatie overbodig te maken of relevante informatie te leveren. In dat geval moet ook de mogelijke interactie tussen de werkzame stoffen worden onderzocht.

- IV.3.6. De gebruiksveiligheid van het vaste combinatieproduct en de risico's ervan voor het milieu worden beoordeeld, en het product wordt onderworpen aan residuepletiestudies en klinisch onderzoek.

- IV.3.7. Er worden gegevens verstrekt van een veiligheidsonderzoek bij doeldieren met de uiteindelijke formulering, tenzij gemotiveerd wordt dat dit achterwege mag blijven.

IV.4. Aanvragen op basis van geïnformeerde toestemming

- IV.4.1. Aanvragen op basis van artikel 21 hebben betrekking op producten die qua samenstelling, farmaceutische vorm en fabricageproces (met inbegrip van grondstoffen en basismaterialen, procesparameters en fabricagelocaties) identiek zijn aan de reeds toegelaten diergeneesmiddelen.

- IV.4.2. Het dossier voor dergelijke aanvragen bevat uitsluitend gegevens voor delen 1A en 1B zoals beschreven in bijlage I (punten 1 tot en met 6.4), mits de houder van de vergunning voor het diergeneesmiddel waarvoor al een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, de aanvrager toestemming heeft gegeven om te verwijzen naar de inhoud van delen 1C, 2, 3 en 4 van het dossier van dat product. In dat geval is het niet nodig kritische deskundigenrapporten over kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid in te dienen. De aanvrager verstrekt het bewijs van de schriftelijke instemming bij de aanvraag.

IV.5. Aanvragen op grond van bibliografische gegevens

- IV.5.1. Voor diergeneesmiddelen waarvan de werkzame stoffen reeds lang in de diergeneeskundige praktijk worden gebruikt, als bedoeld in artikel 22, en die een erkende werkzaamheid alsmede een aanvaardbaar veiligheidsniveau bieden, gelden de volgende specifieke regels.

▼ **M1**

- IV.5.2. Er wordt een volledig dossier (met de delen 1, 2, 3 en 4) verstrekt. De aanvrager verstrekt delen 1 en 2 zoals beschreven in deze bijlage. Met het oog op de veiligheid en de werkzaamheid wordt voor delen 3 en 4 een gedetailleerde wetenschappelijke bibliografie ingediend, in combinatie met informatie waaruit blijkt dat er een passend verband tussen de bibliografische referenties en het diergeneesmiddel bestaat. Ter rechtvaardiging van eventuele voorgestelde wachttijden is het wellicht nodig om de bibliografische gegevens aan te vullen met documentatie die specifiek is voor het geneesmiddel, bijvoorbeeld beoordelingen van de gebruiksveiligheid en van de risico's voor het milieu, of gegevens uit residuonderzoek.
- IV.5.3. Voor het aantonen van langdurig gebruik in de diergeneeskundige praktijk zijn de specifieke voorschriften van de delen IV.5.3.1 tot en met IV.5.3.12 van toepassing.
- IV.5.3.1. Om vast te stellen dat bestanddelen van diergeneesmiddelen reeds langdurig in de diergeneeskundige praktijk worden gebruikt, wordt rekening gehouden met de volgende factoren:
- a) hoe lang een werkzame stof regelmatig volgens de voorgestelde toedieningsweg en het voorgestelde doseringsschema bij de doelsoort is gebruikt;
 - b) kwantitatieve aspecten van het gebruik van de werkzame stof(fen), rekening houdend met de mate waarin de stof(fen) in de praktijk is (zijn) gebruikt, en de geografische reikwijdte van het gebruik;
 - c) de mate van wetenschappelijke belangstelling voor het gebruik van de werkzame stof(fen) (zoals die tot uiting komt in de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur);
 - d) de samenhang in de wetenschappelijke beoordelingen.
- IV.5.3.2. 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 in geen geval korter zijn dan tien jaar, gerekend vanaf het eerste systematische en gedocumenteerde gebruik van de werkzame stof als diergeneesmiddel in de Unie.
- IV.5.3.3. Onder gebruik in de diergeneeskundige praktijk wordt niet uitsluitend het gebruik als diergeneesmiddel waarvoor een vergunning is verleend, verstaan. Langdurig gebruik in de diergeneeskundige praktijk verwijst naar het gebruik voor een specifiek therapeutisch doel bij de doelsoort.
- IV.5.3.4. Wanneer een stof die al langdurig in gebruik is, voor volledig nieuwe therapeutische indicaties wordt voorgesteld, kan niet uitsluitend worden verwezen naar een reeds lang bestaand gebruik in de diergeneeskundige praktijk. In dit soort gevallen zijn aanvragen op basis van artikel 21 niet mogelijk en worden er aanvullende gegevens over de nieuwe therapeutische indicatie verstrekt, in combinatie met gegevens van passende veiligheids- en residuonderzoeken en preklinische en klinische gegevens.
- IV.5.3.5. De door de aanvrager ingediende gepubliceerde documentatie is vrij toegankelijk voor het publiek, gepubliceerd door een betrouwbare bron en bij voorkeur collegiaal getoetst.
- IV.5.3.6. De documentatie moet voldoende details bevatten om een onafhankelijke beoordeling mogelijk te maken.

▼ **M1**

- IV.5.3.7. De documentatie bestrijkt alle aspecten van de beoordeling van de veiligheid en/of de werkzaamheid van het product voor de voorgestelde indicatie bij de doelsoort volgens de voorgestelde toedieningsweg en het voorgestelde doseringsschema. De documentatie bevat of verwijst 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.
- IV.5.3.8. 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 de aanvrager op bevredigende wijze het gebruik van deze bronnen van bewijsmateriaal toelicht en rechtvaardigt.
- IV.5.3.9. Met uitzondering van het beoordelingsrapport dat door het Bureau na de beoordeling van een aanvraag tot vaststelling van maximumwaarden voor residuen wordt gepubliceerd en dat op passende wijze als literatuur kan worden gebruikt, met name voor veiligheidsonderzoek, worden openbare beoordelingsrapporten of “Freedom of Information Summaries” niet geacht voldoende informatie te leveren.
- IV.5.3.10. Bijzondere aandacht wordt besteed aan eventuele ontbrekende informatie en er wordt uitgelegd waarom ondanks het ontbreken van bepaalde informatie toch sprake is van een aanvaardbaar niveau van veiligheid en/of werkzaamheid.
- IV.5.3.11. In de kritische deskundigenrapporten 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 er, ondanks de bestaande verschillen tussen het in de bibliografie onderzochte geneesmiddel en het geneesmiddel waarvoor een vergunning wordt aangevraagd, op bevredigende wijze of op wetenschappelijke gronden een verband tussen beide kan worden gelegd.
- IV.5.3.12. Ervaring met andere producten die dezelfde bestanddelen bevatten, is bijzonder belangrijk en de aanvrager houdt uitdrukkelijk rekening met dit aspect.
- IV.6. Aanvragen voor beperkte markten**
- IV.6.1. Bij gebrek aan uitvoerige veiligheids- en/of werkzaamheidsgegevens kan een vergunning voor het in de handel brengen voor een beperkte markt worden verleend, wanneer de aanvrager, zoals bepaald in artikel 23, aantoonst dat het product voor gebruik in een beperkte markt bestemd is en dat het voordeel van de beschikbaarheid van het nieuwe product groter is dan het risico dat verbonden is aan het weglaten van bepaalde veiligheids- of werkzaamheidsgegevens die op grond van deze bijlage vereist zijn.
- IV.6.2. Voor dergelijke aanvragen verstrekt de aanvrager delen 1 en 2 zoals beschreven in deze bijlage.
- IV.6.3. Voor delen 3 en 4 mogen bepaalde veiligheids- of werkzaamheidsgegevens die op grond van deze bijlage vereist zijn, worden weggelaten. Wat betreft de omvang van de veiligheids- en werkzaamheidsgegevens die kunnen worden weggelaten, wordt rekening gehouden met de relevante door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren.

▼ M1**IV.7. Aanvragen in uitzonderlijke omstandigheden**

- IV.7.1. In uitzonderlijke omstandigheden die verband houden met de gezondheid van dier of mens, kan overeenkomstig artikel 25 een vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel worden verleend, mits aan bepaalde specifieke verplichtingen, voorwaarden en/of beperkingen wordt voldaan.
- IV.7.2. Voor dergelijke aanvragen dient de aanvrager deel 1 in, zoals beschreven in deze bijlage, in combinatie met een motivering waarom het voordeel van de onmiddellijke beschikbaarheid van het betrokken diergeneesmiddel groter is dan het risico dat verbonden is aan het feit dat bepaalde kwaliteits-, veiligheids- of werkzaamheidsdocumenten niet zijn verstrekt.
- IV.7.3. Voor de delen 2, 3 en 4 mogen bepaalde op grond van deze bijlage vereiste kwaliteits-, veiligheids- of werkzaamheidsgegevens worden weggelaten, indien de aanvrager aantoont dat die gegevens op het moment van indiening niet kunnen worden verstrekt. Voor het vaststellen van de essentiële vereisten waaraan al deze aanvragen moeten voldoen, wordt rekening gehouden met de relevante door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren.
- IV.7.4. Als onderdeel van de voorwaarden voor de verlening van een vergunning voor het in de handel brengen kan worden gevraagd om na verlening van deze vergunning studies te doen die worden opgezet, uitgevoerd, geanalyseerd en gepresenteerd overeenkomstig de algemene beginselen voor kwaliteits-, veiligheids- en werkzaamheidstests zoals in deze bijlage zijn vastgesteld en overeenkomstig relevante richtsnoeren, naargelang de vraagstelling van de studie.

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

Deze afdeling bevat specifieke eisen die aan bepaalde diergeneesmiddelen worden gesteld met betrekking tot de aard van de werkzame stoffen die zij bevatten.

V.1. Voor nieuwe therapieën bestemde diergeneesmiddelen**V.1.1. Algemene voorschriften**

- V.1.1.1. Afhankelijk van de werkzame stof en het werkingsmechanisme kan een voor nieuwe therapieën bestemd diergeneesmiddel onder een van de volgende drie productcategorieën vallen:
- a) andere diergeneesmiddelen dan biologische diergeneesmiddelen;
 - b) andere biologische diergeneesmiddelen dan immunologische diergeneesmiddelen;
 - c) immunologische diergeneesmiddelen.
- V.1.1.2. In het algemeen zijn aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen die voor nieuwe therapieën zijn bestemd, zoals gedefinieerd in artikel 4, lid 43, gebaseerd op het formaat en de gegevensvereisten die zijn beschreven in deel II of III van deze bijlage, afhankelijk van hoe de nieuwe therapie wordt ingedeeld. Gewoonlijk wordt een volledig dossier met de delen 1, 2, 3 en 4 verstrekt overeenkomstig de eisen zoals beschreven in afdeling II of III en alle relevante door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren. Mits gemotiveerd kan van de voorschriften van deze bijlage worden afgeweken. Voor bepaalde geneesmiddelen die voor nieuwe therapieën zijn bestemd, kunnen in voorkomend geval en rekening houdend met de specifieke kenmerken ervan aanvullende eisen relevant zijn.

▼ **M1**

- V.1.1.3. De fabricageprocessen van diergeneesmiddelen die voor nieuwe therapieën zijn bestemd, moeten voldoen aan de beginselen van goede praktijken voor de vervaardiging, en worden indien nodig aangepast aan de specifieke aard van die geneesmiddelen. Er worden richtsnoeren opgesteld die specifiek zijn voor diergeneesmiddelen die voor nieuwe therapieën zijn bestemd, teneinde de bijzondere aard van het fabricageproces ervan naar behoren weer te geven.
- V.1.1.4. Afhankelijk van de specifieke aard van een voor nieuwe therapieën bestemd geneesmiddel, kan het gebruik van het middel gepaard gaan met specifieke risico's. Die risico's worden geïdentificeerd aan de hand van een profileringsmethode die vaststelt wat de risico's zijn die inherent zijn aan het specifieke geneesmiddel en welke factoren tot die risico's bijdragen. In dit kader worden onder risico's alle mogelijke negatieve effecten verstaan, die kunnen worden toegeschreven aan het gebruik van het voor nieuwe therapieën bestemde geneesmiddel en die voor de doelgroep en/of de gebruiker, de consument en/of het milieu, van belang zijn. De risicoanalyse kan de volledige ontwikkeling omvatten. Risicofactoren die in aanmerking kunnen worden genomen, zijn onder meer de oorsprong van het uitgangsmateriaal (cellen enz.), het werkingsmechanisme bij het dier (proliferatie, activering van een immuunrespons, permanente aanwezigheid in het lichaam enz.), het niveau van celmanipulatie (bijvoorbeeld het fabricageproces), de combinatie van de werkzame stof met bioactieve moleculen of structurele materialen, de omvang van de replicatiecapaciteit van in vivo gebruikte virussen of micro-organismen, de mate van integratie van nucleïnezuursequenties of genen in het genoom, de functionaliteit op lange termijn, het risico op oncogenese, de off-target effecten en de wijze van toediening of gebruik.
- V.1.1.5. Op basis van de evaluatie van de informatie over de vastgestelde risico's en risicofactoren wordt een specifiek profiel vastgesteld van elk individueel risico in verband met een specifiek product, aan de hand waarvan bepaald en gemotiveerd kan worden hoe de verstrekte gegevensset de nodige garanties biedt voor kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid, en toereikend is om een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen te ondersteunen, met name wat betreft de aspecten die buiten de huidige kennis vallen over geneesmiddelen die voor nieuwe therapieën bestemd zijn.
- V.1.1.6. Om lacunes in de gegevens of onzekerheden op het moment van de toelating van het product aan te pakken, kan per geval overwogen worden om na verlening van de vergunning maatregelen te nemen of studies uit te voeren. Om vroege of verlate signalen of bijwerkingen op te sporen, de klinische gevolgen van dergelijke reacties te voorkomen, ervoor te zorgen dat er een tijdige behandeling wordt ingesteld en om informatie in te winnen over de veiligheid en werkzaamheid van het voor nieuwe therapieën bestemde diergeneesmiddel op lange termijn, worden de beoogde maatregelen waarmee een dergelijke follow-up wordt gewaarborgd, nauwkeurig in een risicobeheersplan beschreven.
- V.1.1.7. Voor alle geneesmiddelen die voor nieuwe therapieën zijn bestemd, met name geneesmiddelen voor therapieën die worden beschouwd als een opkomend gebied binnen de diergeneeskunde, wordt aanbevolen het Bureau tijdig om advies te vragen alvorens het dossier van de vergunning voor het in de handel brengen in te dienen; dit om de geneesmiddelen te kunnen classificeren, de gepaste structuur van het dossier te bepalen en om relevante informatie te ontvangen over de aanvullende gegevens die nodig kunnen zijn om de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid te ondersteunen.
- V.1.2. **Kwaliteitseisen**
- V.1.2.1. In het algemeen worden een beschrijving van de samenstelling, de fabricagewijze, de consistentie van de productie, de controles van de grondstoffen, de tijdens het fabricageproces uitgevoerde controles, het testen van het afgewerkte product met inbegrip van de uitvoering van een effectiviteitstest of een kwantificering van de werkzame stof, en gegevens over de houdbaarheid verstrekt.

▼ M1

V.1.2.2. De gegevensvereisten voor de vervaardiging en het testen van voor nieuwe therapieën bestemde diergeneesmiddelen van biologische oorsprong die als biologisch of immunologisch product zijn ingedeeld, zijn in het algemeen in overeenstemming met die voor biologische of immunologische geneesmiddelen (zoals beschreven in deel III van deze bijlage), met inbegrip van de noodzaak van een relevante sterkteanalyse. Er kunnen zich gevallen voordoen waarbij aanvullende voorschriften van toepassing zijn, bijvoorbeeld bij cellen en vector-constructen.

V.1.2.3. Voor diergeneesmiddelen die voor nieuwe therapieën zijn bestemd en die door chemische synthese zijn vervaardigd, zijn in het algemeen gegevensvereisten voor andere dan biologische diergeneesmiddelen (zoals beschreven in afdeling II van deze bijlage) van toepassing. Er kunnen zich gevallen voordoen waarbij aanvullende voorschriften van toepassing zijn, bijvoorbeeld een relevante sterkteanalyse.

V.1.3. **Veiligheidsvoorschriften**

V.1.3.1. Afhankelijk van de aard van het product en het beoogde gebruik, kunnen verdere gegevens relevant zijn voor de beoordeling van de veiligheid voor het doeldier, de gebruiker, de consument of het milieu, zoals per geval door een risicoanalyse wordt bepaald.

V.1.3.2. Er wordt rekening gehouden met de voorschriften van Richtlijn 2001/18/EG wanneer het behandelde dier zelf een genetisch gemodificeerd organisme kan worden. Hoewel Richtlijn 2001/18/EG van toepassing is op afgewerkte producten die genetisch gemodificeerde organismen bevatten, blijft deze richtlijn het beste technische richtsnoer dat op dit moment beschikbaar is om een overzicht te krijgen van de benodigde gegevens. Met name de integratie van DNA in geslachtscellen (dat daardoor overdraagbaar wordt op nakomelingen) of de mogelijke overdracht van de genetisch gemodificeerde cellen op nakomelingen, vormt een belangrijk probleem. Ook moet worden opgemerkt dat dit probleem niet volledig hetzelfde is bij de beoordeling van gezelschapsdieren en voedselproducerende dieren (menselijke consumptie van producten die genetisch gemodificeerde organismen bevatten).

V.1.3.3. Voor stoffen die bestemd zijn voor integratie in of bewerking van het genoom, moeten passende tests worden uitgevoerd om het risico op off- target modificaties en/of insertionele mutagenese te beoordelen.

V.1.4. **Werkzaamheidsvereisten**

V.1.4.1. De gegevensvereisten betreffende de werkzaamheid hangen voornamelijk af van de beoogde indicaties voor gebruik bij de doelsoort. Afhankelijk van de indeling van het geneesmiddel dat voor nieuwe therapie bestemd is en het beoogde gebruik ervan bij de doelsoort, kunnen de in de afdeling II of III vastgestelde werkzaamheidsvereisten van toepassing zijn op een voor nieuwe therapieën bestemd diergeneesmiddel.

V.1.4.2. De vermelde indicaties worden ondersteund door de bij de doelsoort passende gegevens.

V.1.5. **Specifieke gegevensvereisten voor bepaalde soorten geneesmiddelen die voor nieuwe therapieën zijn bestemd**

V.1.5.1. **Beginselen**

V.1.5.1.1. Rekening houdend met de specifieke kenmerken van voor nieuwe therapieën bestemde geneesmiddelen kunnen naast de standaardvoorschriften specifieke voorschriften voor de beoordeling van kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid aangewezen zijn.

▼ **M1**

V.1.5.1.2. In de volgende afdelingen wordt de aandacht gevestigd op de specifieke voorschriften die voor bepaalde soorten voor nieuwe therapieën bestemde geneesmiddelen in overweging moeten worden genomen. Die specifieke voorschriften die voor een bepaald soort voor nieuwe therapieën bestemde geneesmiddel zijn vastgesteld, vormen een niet-limitatieve lijst van voorschriften die eventueel per geval en op basis van een risicoanalyse aan het specifieke product in kwestie moeten worden aangepast.

V.1.5.1.3. In alle gevallen, en met name voor nieuwe therapieën die als een opkomend gebied binnen de diergeneeskunde worden beschouwd, moeten de aanvragers rekening houden met de huidige stand van kennis op het gebied van diergeneesmiddelen en met de door het Bureau en de Commissie gepubliceerde wetenschappelijke richtsnoeren, in overeenstemming met deel I van deze bijlage.

V.1.5.2. **Voor gentherapie bestemde diergeneesmiddelen**

V.1.5.2.1. Geneesmiddelen voor gentherapie zijn biologische diergeneesmiddelen die een werkzame stof bevatten die geheel of gedeeltelijk bestaat uit een recombinant nucleïnezuur dat bij dieren wordt gebruikt of aan dieren wordt toegediend met het oog op regulering, reparatie, vervanging, toevoeging of verwijdering van een genetische sequentie. De therapeutische, profylactische of diagnostische werking van deze geneesmiddelen houdt rechtstreeks verband met de erin opgenomen recombinante nucleïnezuursequentie of met het genetische expressieproduct van die sequentie.

V.1.5.2.2. Naast de gegevensvereisten van de afdeling II of III zijn de volgende voorschriften van toepassing:

- a) er wordt informatie verstrekt over alle grondstoffen die voor de vervaardiging van de werkzame stof zijn gebruikt, met inbegrip van producten die nodig zijn om cellen genetisch te modificeren en om de genetisch gemodificeerde cellen vervolgens eventueel te kweken en te conserveren, waarbij rekening moet worden gehouden met het mogelijk ontbreken van zuiveringsstappen;
- b) voor geneesmiddelen die een micro-organisme of een virus bevatten, moeten gegevens worden verstrekt over de genetische modificatie, de sequentieanalyse, de afzwakking van de virulentie, het tropisme voor bepaalde weefsels en celtypen, de celcyclusafhankelijkheid van het micro-organisme of het virus, de pathogenese en de eigenschappen van de ouderstam;
- c) procesgerelateerde en productgerelateerde verontreinigingen moeten in de desbetreffende rubrieken van het dossier worden beschreven; dit geldt in het bijzonder voor replicatiecompetente viruscontaminanten, wanneer het de bedoeling is dat de vector niet-replicatiecompetent is;
- d) voor plasmiden moeten de verschillende vormen gedurende de hele houdbaarheidsduur van het geneesmiddel worden gekwantificeerd;
- e) voor genetisch gemodificeerde cellen moeten de ceileigenschappen voor en na de genetische modificatie, alsook voor en na de eventuele invries- en opslagprocedures, worden getest. Voor genetisch gemodificeerde cellen moeten, naast de specifieke eisen voor geneesmiddelen voor gentherapie, ook de kwaliteitseisen voor geneesmiddelen voor somatische celtherapie en voor weefselmanipulatieproducten worden toegepast;

▼ **M1**

f) er moet rekening worden gehouden met off-target inserties (die bijvoorbeeld leiden tot tumoren/kanker, stofwisselingsstoornissen) en insertionele mutagenese en genotoxiciteit (insertie van genetische elementen en de expressie van DNA-modificerende eiwitten als mediators van genotoxische bijwerkingen) bij de doelsoorten;

g) er moeten kiembaantransmissiestudies worden uitgevoerd, tenzij anderszins gemotiveerd.

V.1.5.3. Regeneratieve geneesmiddelen, weefseltechniek en diergeneesmiddelen voor celtherapie

V.1.5.3.1. Regeneratieve geneesmiddelen worden beschouwd als een breed arsenaal aan producten en therapieën waarvan het algemene doel is om functies te herstellen. Tot deze geneesmiddelen behoren therapieën op basis van cellen waarin weefselmanipulatieproducten zijn opgenomen.

V.1.5.3.2. Diergeneesmiddelen voor celtherapie zijn biologische diergeneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk bestaan uit cellen of weefsels waarvan de aard of functie ingrijpend is gemanipuleerd zodat biologische kenmerken, fysiologische functies of structurele eigenschappen die relevant zijn voor het beoogde klinische gebruik, zijn gewijzigd, of uit cellen of weefsels die niet bestemd zijn om bij de ontvanger en de donor voor dezelfde essentiële functie(s) te worden gebruikt. Deze producten worden aangeboden als geneesmiddelen die therapeutische eigenschappen hebben voor, gebruikt worden bij of toegediend worden aan dieren met als doel een ziekte te behandelen, voorkomen of te diagnosticeren door middel van de farmacologische, immunologische of metabole effecten van de cellen of weefsels uit het geneesmiddel, of om weefsels te vervangen of te herstellen.

V.1.5.3.3. Naast de gegevensvereisten in de afdeling II of III zijn de volgende voorschriften van toepassing:

a) er wordt beknopte informatie verstrekt over het verkrijgen en testen van de dierlijke weefsels en cellen die als grondstof gebruikt worden. Als niet-gezonde cellen of weefsels als grondstof worden gebruikt, moet dit gebruik gemotiveerd worden;

b) aan de potentiële variabiliteit die door de dierlijke weefsels en cellen ontstaat moet aandacht worden besteed in het kader van de validatie van het fabricageproces, de typering van de werkzame stof en het afgewerkte product, de ontwikkeling van analyses, de vaststelling van specificaties en de stabiliteit;

c) voor de genetische modificatie van de cellen gelden de technische voorschriften voor gentherapieproducten;

d) er moet relevante informatie worden gegeven over de typering van de celpopulatie of het celmengsel wat betreft identiteit, zuiverheid (bv. externe agentia en cellulaire contaminanten), levensvatbaarheid, sterkte, karyologie, tumorigeniteit en geschiktheid voor het beoogde medische gebruik. De genetische stabiliteit van de cellen moet worden aangetoond;

e) de effecten en interacties van componenten die waarschijnlijk met de werkzame stof zullen interageren (rechtstreeks of als gevolg van afbraak of metabolisme), moeten worden onderzocht;

▼ **M1**

- f) wanneer een driedimensionale structuur deel uitmaakt van de beoogde functie, moet bij de typering van die geneesmiddelen op basis van cellen ook aandacht worden besteed aan de differentiatietoestand, de structurele en functionele organisatie van de cellen en de eventueel gegenereerde extracellulaire matrix.

V.1.5.4. Specifiek voor faagtherapie ontworpen diergeneesmiddelen

- V.1.5.4.1. Bacteriofagen zijn virussen die voor hun proliferatie afhankelijk zijn van bacteriële gastheren en die zeer specifiek bepaalde bacteriestammen infecteren. Faagtherapie kan bijvoorbeeld worden gebruikt als alternatief voor antibiotica. Bacteriofagen bestaan doorgaans uit een genoom dat is opgebouwd uit enkel- of dubbelstrengs DNA of RNA en dat is omgeven door een eiwitmantel. Wegens de diversiteit van de beoogde behandelingsdoelen en de specificiteit van bacteriofagen is het nodig om bij iedere afzonderlijke ziekteuitbraak per geval, de passende bacteriofagenstam bij de ziekteveroorzakende bacteriestam te kiezen.

- V.1.5.4.2. Gewoonlijk is de kwaliteit en kwantiteit van de in het afgewerkte product te gebruiken bacteriofagen variabel. Een vaste kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van bacteriofagen zal daarom niet gebruikelijk zijn, aangezien de fagen doorlopend moeten worden aangepast. Bij het aanmaken en in stand houden van uitgangsmateriaal van bacteriofagenstammen moet hiermee rekening gehouden worden (vergelijkbaar met een meerstammenbenadering).

- V.1.5.4.3. Zowel bacteriofagen als gastheerbacteriën/mastercelbanken voor productie worden bij voorkeur geproduceerd op basis van een masterseedsysteem. Er moet worden bevestigd dat de gebruikte bacteriofaag lytisch is.

- V.1.5.4.4. De afwezigheid van (een) resistentiegen(en) en de afwezigheid van genen die coderen voor virulentiefactoren moet zichtbaar zijn op alle master seeds.

- V.1.5.4.5. De indicatie heeft betrekking op profylactische, metafylactische en/of therapeutische behandeling van een of meer specifieke infectie(s) of infectieziekte(n). De werkzaamheid van de behandeling is gekoppeld aan de lytische activiteit van fagen waardoor die bacteriofagen een bactericide werking hebben die specifiek gericht is op de desbetreffende bacteriële stam.

- V.1.5.4.6. Voor genetisch gemodificeerde fagen wordt de genetische modificatie beschreven.

V.1.5.5. Via nanotechnologieën verkregen diergeneesmiddelen

- V.1.5.5.1. Nanotechnologie wordt in de eerste plaats gezien als technologie voor het genereren van dragers voor chemisch gesynthetiseerde stoffen, maar aanlevering van biologische stoffen behoort ook tot de mogelijkheden. Het gebruik van nanodeeltjes kan een manier zijn om de afgifte van stoffen die slecht oplosbaar zijn of giftige verbindingen bevatten, te controleren.

- V.1.5.5.2. Nanotechnologie omvat het ontwerp, de karakterisering en de productie van nanomaterialen door de vorm en de grootte op nanoschaal (tot ongeveer 100 nm) te controleren.

- V.1.5.5.3. Nanodeeltjes worden geacht twee of meer dimensies op nanoschaal te hebben.

- V.1.5.5.4. Op veterinair gebied zijn nanodeeltjes voor een systeem voor geneesmiddelaafgifte relevant als “producten afkomstig van nanotechnologieën”: nanodeeltjes worden geconjugeerd met stoffen om de farmacokinetische en/of farmacodynamische eigenschappen te veranderen. Dit in tegenstelling tot mRNA-geneesmiddelen, die meestal in afgiftesystemen voor nanodeeltjes worden ingekapseld.

▼ **M1**

V.1.5.5.5. Naast de gegevensvereisten betreffende de kwaliteit in de afdeling II of III zijn de volgende voorschriften van toepassing:

- a) de korrelgrootteverdeling wordt bepaald;
- b) er wordt gebruikgemaakt van een geschikte in-vitrotest voor de bepaling van hun functie en mogelijke afgiftecapaciteit (indien gebruikt als drager voor een systeem voor geneesmiddelaafgifte).

V.1.5.5.6. Wat de veiligheid betreft, kunnen de gevaren die het gebruik van nanodeeltjes voor de afgifte van geneesmiddelen met zich meebrengt, verder gaan dan de conventionele gevaren die door chemische stoffen in klassieke afgiftesystemen worden veroorzaakt. Daarom worden met betrekking tot de veiligheid de volgende aspecten in aanmerking genomen:

- a) de nanodeeltjes voor de afgifte van geneesmiddelen kunnen van invloed zijn op de toxiciteit van het geneesmiddel. De toxiciteit van de werkzame stof is van cruciaal belang voor het product, maar de toxiciteit van het nanodeeltje voor de afgifte van geneesmiddelen moet ook in aanmerking worden genomen, aangezien de deeltjes specifieke risico's op kunnen leveren (agglomeraten, cytotoxiciteit), onzuiverheden kunnen overbrengen door adsorptie, toxische materialen kunnen vormen door afbraak of solubilisatie, of fysiologische barrières (bloed-hersenbarrière, placentabarrière, cel- en kernmembranen enz.) kunnen passeren. In dit verband geldt het volgende:
 - i) wanneer er sprake is van passage door fysiologische barrières, wordt het effect van nanodeeltjes voor afgifte van geneesmiddelen onderzocht op het (de) overeenkomstige orgaan (organen);
 - ii) het effect van agglomeraten in de verschillende doelorganen wordt onderzocht, met bijzondere aandacht voor het risico op embolieën in de kleinere bloedvaten;
 - iii) veiligheidsproblemen van de nanodeeltjes voor de afgifte van geneesmiddelen kunnen verband houden met een cumulatief effect, de wijze waarop ze afgebroken worden of persistentie in het lichaam met negatieve gevolgen voor de functies van de doelorganen;
 - iv) veiligheidsproblemen kunnen ook op celniveau worden waargenomen. Het is mogelijk dat cellen niet altijd in staat zijn de nanodeeltjes die via het celmembraan worden getransporteerd, te elimineren, wat leidt tot cytotoxiciteit, met name door inductie van oxidatieve stress. Met behulp van de uit te voeren toxicologische tests kunnen de cytotoxiciteit en de daarmee samenhangende aspecten, zoals biopersistentie en het ontstaan van toxische vrije radicalen, worden beoordeeld;
- b) het toxicologische profiel van de werkzame stoffen in nanodeeltjes voor de afgifte van geneesmiddelen kan verschillen, aangezien zij zich anders kunnen verdelen over verschillende inwendige organen (verschillende oplosbaarheid in biologische matrices) of omdat zij bepaalde biologische barrières in het lichaam zoals de bloed-hersenbarrière onverwacht kunnen passeren;
- c) wanneer werkzame stoffen via nanodeeltjes worden afgegeven, kunnen de bijwerkingen ervan worden versterkt;

▼ **M1**

d) bij nanogeneesmiddelen zijn al immunologische veiligheidsproblemen zoals immunotoxiciteit (directe beschadiging van immuuncellen), immunostimulatie, immunosuppressie en immunomodulatie (zoals complementactivering, ontsteking, activering van de aangeboren of adaptieve immuniteit) geconstateerd;

e) er moet rekening mee worden gehouden dat nanodeeltjes ontstekings- of allergische reacties kunnen veroorzaken. Het vermogen van nanodeeltjes om in de bloedstroom te kunnen doordringen en ontstekingsreacties te induceren, kan diffuse intravasale stolling of fibrinolyse tot gevolg hebben, met verdere gevolgen zoals trombose. Daarom moet de hemocompatibiliteit van de nanodeeltjes worden gecontroleerd.

V.1.5.6. Geneesmiddelen voor antisense-RNA-therapie en RNA-interferentietherapie

V.1.5.6.1. Geneesmiddelen voor antisense-therapie en interferentietherapie kunnen door synthese of recombinant-technieken worden geproduceerd.

V.1.5.6.2. Antisense-RNA is een enkelstrengs RNA dat complementair is aan een voor eiwitten coderend boodschapper-RNA, waarmee het hybridiseert en op die manier de translatie naar eiwitten blokkeert.

V.1.5.6.3. RNA-interferentie is een biologisch proces waarbij RNA-moleculen genexpressie of -translatie remmen door mRNA-moleculen gericht te neutraliseren.

V.1.5.6.4. Naast de gegevensvereisten in de afdeling II of III zijn de volgende voorschriften van toepassing:

a) de minimumhoeveelheid RNA-segmenten per volume moet als onderdeel van de controletests van het afgewerkte product worden vastgesteld en er moet bevestigd worden dat de RNA-segmenten de juiste sequentie vertonen;

b) voor bepaalde producten voor antisense-therapie die onder deel II van deze bijlage vallen, kan een sterkte-bioassay nodig zijn voor de testen met het oog op de vrijgifte daarvan;

c) stabiliteitsonderzoeken bestaan onder meer uit een test om de afbraaksnelheid van de RNA-segmenten in de loop van de tijd te controleren;

d) voor antisense-RNA-therapie worden de mogelijke schadelijke effecten als gevolg van on-target en off-target binding aangepakt, evenals de mogelijke schadelijke niet-antisense effecten als gevolg van bijvoorbeeld accumulatie, ontstekingsbevorderende reacties en binding door aptameren;

e) voor RNAi-therapieproducten worden de mogelijke schadelijke effecten van off-target interferentie (als gevolg van de positieve RNAi-streng) aangepakt, evenals de mogelijkheid dat de bloed-hersenbarrière wordt gepasseerd en er aandoeningen van het centrale zenuwstelsel ontstaan;

f) bij geneesmiddelen voor antisense-RNA-therapie en RNA-interferentietherapie die zijn bestemd voor gentherapie, worden de voorschriften voor diergeneesmiddelen voor gentherapie in aanmerking genomen.

▼ **M1****V.2. Basisdossier vaccinantigeen**

Voor bepaalde immunologische diergeneesmiddelen wordt, in afwijking van afdeling IIb, deel 2, het concept van een basisdossier vaccinantigeen geïntroduceerd.

V.2.1. Beginselen

V.2.1.1. 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 diergeneesmiddel 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.

V.2.1.2. Het gebruik van basisdossiers vaccinantigeen is facultatief. Voor gecombineerde vaccins wordt (worden) het vaccinantigeen (de vaccinantigenen) vermeld die in het (de) basisdossier(s) vaccinantigeen moet(en) worden opgenomen en is voor elk daarvan een afzonderlijk basisdossier vaccinantigeen vereist.

V.2.1.3. De indiening en goedkeuring van een basisdossier vaccinantigeen moet voldoen aan de desbetreffende richtsnoeren van het Bureau.

V.2.2. Inhoud

Het basisdossier vaccinantigeen bevat de informatie in de delen V.2.2.1 tot en met V.2.3.3 uit de desbetreffende rubrieken van deel 1 (Samenvatting van het dossier) en deel 2 (Kwaliteitsdocumentatie), zoals beschreven in afdeling IIb van deze bijlage.

V.2.2.1. Samenvatting van het dossier (deel 1)

De naam en het adres van de fabrikant(en) en de locatie(s) die betrokken zijn bij de verschillende fabricage- en controlestadia van de werkzame stof worden opgegeven en gaan vergezeld van kopieën van de overeenkomstige vergunningen voor de vervaardiging.

V.2.2.2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de bestanddelen (deel 2.A)

De volledige en exacte benaming van de werkzame stof (bijvoorbeeld virus- of bacteriestam, antigeen) wordt op dezelfde wijze als bij elk afgewerkt product verstrekt. Er wordt informatie verstrekt over de ontwikkeling van het product die relevant is voor de werkzame stof.

V.2.2.3. Beschrijving van de fabricagewijze (deel 2.B)

Er wordt een beschrijving van de fabricagewijze van de werkzame stof verstrekt, met inbegrip van de validatie van de cruciale stadia van de productie en, indien relevant, een motivering van elke voorgestelde tussentijdse opslag. Voor gedeactiveerde vaccins worden gegevens verstrekt die relevant zijn voor de deactivering van de werkzame stof, met inbegrip van gegevens over de validatie van het deactiveringsproces.

V.2.2.4. Productie en controle van de grondstoffen (deel 2.C)

V.2.2.4.1. De in afdeling IIb.2C beschreven standaardvoorschriften die relevant zijn voor de werkzame stof, zijn van toepassing.

V.2.2.4.2. Er wordt informatie verstrekt over de werkzame stof (bijvoorbeeld virus-/bacteriestam), het substraat (de substraten) (cellen, kweekmedium) en alle grondstoffen (uit de farmacopee of niet uit de farmacopee, biologische of niet-biologische) die bij de productie van de werkzame stof worden gebruikt.

▼ **M1**

V.2.2.4.3. Het dossier bevat de specificaties en informatie over de uitgevoerde processen en over de tests die voor de kwaliteitscontrole van alle partijen grondstoffen worden uitgevoerd, en de resultaten voor alle in een partij gebruikte bestanddelen.

V.2.2.4.4. In voorkomend geval wordt een risicobeoordeling voor TSE's en externe agentia (EA) verstrekt. Er zij op gewezen dat de doelsoorten die worden gehouden voor de afgewerkte producten die verwijzen naar het basisdossier vaccinantigeeën, in aanmerking worden genomen voor de risicobeoordeling op TSE en EA. Er kunnen, afhankelijk van de gepresenteerde informatie, op het niveau van het basisdossier vaccinantigeeën waarschuwingen of beperkingen ten aanzien van het gebruik worden ingevoerd, die tijdens de risicoanalyse op het niveau van het afgewerkte product kunnen worden verminderd.

V.2.2.4.5. Indien de werkzame stof met behulp van recombinant-technieken is verkregen, worden alle overeenkomstige relevante gegevens over de genetisch gemodificeerde virussen/bacteriën verstrekt.

V.2.2.5. Controle tijdens het fabricageproces (deel 2.D)

De in afdeling IIIb.2D beschreven standaardvoorschriften zijn van toepassing op de procesbewakingscontroles die tijdens de fabricage van de werkzame stof worden uitgevoerd, met inbegrip van validaties van essentiële controles en, indien relevant, van eventuele voorgestelde tussentijdse opslag (voorafgaand aan het mengen).

V.2.2.6. Consistentie tussen partijen (deel 2.F)

De in punt IIIb.2F beschreven standaardvoorschriften zijn van toepassing bij het aantonen van de consistentie waarmee het antigeen wordt vervaardigd.

V.2.2.7. Stabiliteit (deel 2.G)

De in afdeling IIIb.2G beschreven standaardvoorschriften om de stabiliteit van het antigeen en, in voorkomend geval, tussentijdse opslag aan te tonen, zijn van toepassing.

V.2.3. Beoordeling en certificering

V.2.3.1. Voor vaccins die nieuw(e) vaccinantigeeën(-genen) bevatten waarvoor nog geen basisdossier vaccinantigeeën bestaat, moet de aanvrager een volledig aanvraagdossier voor een vergunning voor het in de handel brengen bij het Bureau indienen met alle basisdossiers vaccinantigeeën die overeenstemmen met elk afzonderlijk vaccinantigeeën waarvoor het gebruik van een basisdossier vaccinantigeeën is bedoeld. Elk basisdossier vaccinantigeeën moet door het Bureau wetenschappelijk en technisch worden beoordeeld. Indien de beoordeling positief is, wordt voor elk basisdossier vaccinantigeeën een certificaat van overeenstemming met de wetgeving van de Unie verstrekt, waarbij het beoordelingsverslag wordt gevoegd. Het certificaat is in de gehele Unie geldig.

V.2.3.2. Deel V.2.3.1 is ook van toepassing op elk vaccin dat bestaat uit een nieuwe combinatie van vaccinantigenen, ongeacht of een of meer van die vaccinantigenen deel uitmaken van reeds in de Unie toegelaten vaccins of niet.

V.2.3.3. Wijzigingen in de inhoud van een basisdossier vaccinantigeeën voor een in de Unie toegelaten vaccin moeten door het Bureau wetenschappelijk en technisch worden beoordeeld. Indien de beoordeling positief is, verstrekt het Bureau een certificaat van overeenstemming met de wetgeving van de Unie voor het basisdossier vaccinantigeeën. Dit certificaat is in de gehele Unie geldig.

▼ **M1****V.3. Meerstammendossier**

V.3.1. Voor bepaalde immunologische diergeneesmiddelen wordt, in afwijking van de bepalingen van afdeling IIIb, deel 2, het concept van het gebruik van een meerstammendossier geïntroduceerd.

V.3.2. Onder een meerstammendossier wordt één dossier verstaan dat de relevante gegevens bevat voor een unieke en diepgaande beoordeling van de verschillende opties van stammen/combinaties van stammen, waardoor vergunningverlening mogelijk wordt gemaakt voor gedeactiveerde vaccins tegen virussen met antigeenvariatie of tegen bacteriën waarvoor een snelle of frequente verandering van de samenstelling van de vaccinformuleringen noodzakelijk is om werkzaamheid voor de epidemiologische praktijksituatie te waarborgen. Afhankelijk van de epidemiologische situatie waarvoor het gebruik van het vaccin is bedoeld, kunnen een aantal stammen uit het dossier worden geselecteerd om een eindproduct te formuleren.

V.3.3. Elk meerstammendossier voor een bepaalde ziekte is alleen van toepassing op één virussoort, één bacteriegeslacht of één ziektevector; mengsels van verschillende virussen behorend tot verschillende families, geslachten, soorten of van bacteriën die tot verschillende families of geslachten behoren, kunnen niet in het kader van een meerstammendossier worden goedgekeurd.

V.3.4. Bij nieuwe aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen van meerstammendossiers waarbij voor een bepaald virus, een bepaalde bacterie of ziekte nog geen toegelaten multistamvaccin bestaat, bevestigt het Bureau vóór de indiening van de aanvraag dat deze in aanmerking komt voor de procedure van het meerstammendossier.

V.3.5. De indiening en goedkeuring van meerstammendossiers voldoet aan de desbetreffende richtsnoeren van het Bureau.

V.4. Vaccinplatformtechnologieën**V.4.1. Beginselen**

V.4.1.1. Vaccinplatformtechnologie is een verzameling technologieën waarbij steeds gebruik wordt gemaakt van een backbone-drager of -vector die, voor elk vaccin dat afkomstig is van het platform, wordt gewijzigd met behulp van een ander antigeen of reeks antigenen. Dit omvat, maar is mogelijk niet beperkt tot, op eiwitten gebaseerde platforms (virusachtige deeltjes), DNA-vaccinplatforms, platforms op basis van mRNA, replicons (zelf replicerend-RNA), en virale en bacteriële vectorvaccins.

V.4.1.2. Aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen van immunologische diergeneesmiddelen die zijn vervaardigd op basis van vaccinplatformtechnologieën worden geacht in aanmerking te komen voor verlaagde gegevensvereisten. Voor het eerste product van een fabrikant op basis van een specifieke platformtechnologie voor een bepaalde doelsoort is een volledig dossier vereist. Op het moment dat het eerste (volledige) dossier op basis van platformtechnologie wordt ingediend, kan de aanvrager tegelijkertijd een basisdossier platformtechnologie indienen met alle gegevens over het platform waarvoor redelijke wetenschappelijke zekerheid bestaat die ongewijzigd zal blijven, ongeacht het (de) aan het platform toegevoegde antigeen (antigenen) dat (die) van belang is (zijn). De aard van de gegevens die in het basisdossier platformtechnologie moeten worden opgenomen, hangt af van het soort platform.

V.4.1.3. Zodra een basisdossier platformtechnologie is gecertificeerd, kan het certificaat worden gebruikt om te voldoen aan de relevante gegevensvereisten bij latere aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen die op hetzelfde platform zijn gebaseerd en die voor dezelfde doelsoort zijn bestemd.

▼ **M1**

V.4.2. Beoordeling en certificering

V.4.2.1. De indiening en goedkeuring van basisdossiers platformtechnologie moeten voldoen aan de desbetreffende richtsnoeren van het Bureau. Een basisdossier platformtechnologie moet door het Bureau wetenschappelijk en technisch worden beoordeeld. Indien de beoordeling positief is, wordt voor elk basisdossier platformtechnologie een certificaat van overeenstemming met de wetgeving van de Unie verstrekt, waarbij het beoordelingsverslag wordt gevoegd. Het certificaat is in de gehele Unie geldig.

V.4.2.2. Wijzigingen in de inhoud van een basisdossier platformtechnologie voor een in de Unie toegelaten vaccin moeten door het Bureau wetenschappelijk en technisch worden beoordeeld.

V.4.2.3. Indien de beoordeling positief is, verstrekt het Bureau een certificaat van overeenstemming met de wetgeving van de Unie voor het basisdossier platformtechnologie.

V.5. **Homeopathische diergeneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend**V.5.1. **Kwaliteit (Deel 2)**

De bepalingen van afdeling II.2. Deel 2 is van toepassing op de documenten voor het verlenen van een vergunning voor homeopathische diergeneesmiddelen als bedoeld in artikel 85, lid 2, met de volgende wijzigingen.

V.5.2. **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.

V.5.3. **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 toegelaten verdunde oplossing die in het afgewerkte homeopathische diergeneesmiddel 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 fabricageproces 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 niet mogelijk is, wordt in de regel in een eerder stadium op het toxische bestanddeel gecontroleerd. Elke stap van het fabricageproces, van de grondstof tot de uiteindelijke verdunde oplossing die in het afgewerkte product wordt opgenomen, wordt volledig beschreven.

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

▼ M1**V.5.4. Controle van het afgewerkte product**

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 verdundprocedé.

V.5.5. Houdbaarheidsonderzoek

De houdbaarheid van het afgewerkte product 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.

V.5.6. Veiligheidsdocumentatie (deel 3)

Deel 3 is van toepassing op de in artikel 4, lid 10, van deze richtlijn bedoelde homeopathische diergeneesmiddelen met de volgende specificatie, onverminderd de bepalingen van Verordening (EU) nr. 37/2010 van de Commissie ⁽⁷⁾ betreffende farmacologisch werkzame stoffen en de indeling daarvan op basis van maximumwaarden voor residuen in levensmiddelen van dierlijke oorsprong.

Als er informatie ontbreekt, worden hiervoor redenen opgegeven; zo wordt bijvoorbeeld uitgelegd waarom ondanks het ontbreken van bepaalde onderzoeksresultaten toch sprake kan zijn van een aanvaardbaar niveau van veiligheid.

⁽⁷⁾ Verordening (EU) nr. 37/2010 van de Commissie van 22 december 2009 betreffende farmacologisch werkzame stoffen en de indeling daarvan op basis van maximumwaarden voor residuen in levensmiddelen van dierlijke oorsprong (PB L 15 van 20.1.2010, blz. 1).



BIJLAGE III

LIJST VAN DE IN ARTIKEL 136, LID 1, BEDOELDE VERPLICHTINGEN

1. De verplichting, als aanvrager, om correcte gegevens en documentatie te verstrekken zoals bedoeld in artikel 6, lid 4;
2. De verplichting om, in een conform artikel 62 ingediende aanvraag, de in artikel 62, lid 2, onder b), bedoelde gegevens te verstrekken;
3. De verplichting om te voldoen aan de voorwaarden zoals bedoeld in de artikelen 23 en 25;
4. De verplichting om te voldoen aan de voorwaarden die zijn opgenomen in de vergunning voor het in de handel brengen van het diergeneesmiddel, zoals bedoeld in artikel 36, lid 1;
5. De verplichting om in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen alle wijzigingen aan te brengen die nodig zijn om rekening te houden met de technische en wetenschappelijke vooruitgang en om vervaardiging en controle van het diergeneesmiddel met behulp van algemeen aanvaarde wetenschappelijke methoden mogelijk te maken, zoals bedoeld in artikel 58, lid 3;
6. De verplichting om de samenvatting van de productkenmerken, de bijsluiters en de etikettering aan te passen aan de actuele wetenschappelijke kennis, zoals bedoeld in artikel 58, lid 4;
7. De verplichting tot invoering in de diergeneesmiddelenbank van de data waarop de diergeneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend in de handel worden gebracht, en informatie over de beschikbaarheid van elk diergeneesmiddel in iedere relevante lidstaat, alsook, indien toepasselijk, de data van de eventuele schorsing of intrekking van de desbetreffende vergunningen, en informatie over het verkoopvolume van het geneesmiddel, zoals bedoeld in artikel 58, lid 6, respectievelijk lid 11;
8. De verplichting om op verzoek van een bevoegde autoriteit of het Bureau en binnen het hiervoor vastgelegde tijdsbestek alle gegevens te verstrekken die aantonen dat de baten-risicobalans nog steeds positief is, zoals bedoeld in artikel 58, lid 9;
9. De verplichting om eventuele nieuwe gegevens te verstrekken die kunnen leiden tot wijziging van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen, om elk verbod dat of elke beperking die is opgelegd door de bevoegde autoriteiten van elk land waar het diergeneesmiddel in de handel wordt gebracht, mee te delen, of om informatie te verstrekken die de baten-risicobeoordeling van het betrokken geneesmiddel zou kunnen beïnvloeden, zoals bedoeld in artikel 58, lid 10;
10. De verplichting om het diergeneesmiddel in de handel te brengen overeenkomstig de inhoud van de samenvatting van de productkenmerken en van de etikettering en de bijsluiters zoals opgenomen in de vergunning voor het in de handel brengen;
11. De verplichting om vermoedelijke ongewenste effecten van diergeneesmiddelen te registreren en te melden, overeenkomstig artikel 76, lid 2;
12. De verplichting om specifieke gegevens met betrekking tot de diergeneesmiddelenbewaking te verzamelen, als aanvulling op de in artikel 73, lid 2, genoemde gegevens, en om een veiligheidsonderzoek na toelating uit te voeren, overeenkomstig artikel 76, lid 3;
13. De verplichting om te garanderen dat openbare mededelingen betreffende de diergeneesmiddelenbewaking objectief worden voorgesteld en niet misleidend zijn, en om het Bureau hiervan in kennis te stellen, zoals bedoeld in artikel 77, lid 11;
14. De verplichting om een systeem van diergeneesmiddelenbewaking toe te passen voor het vervullen van taken betreffende diergeneesmiddelenbewaking, waaronder het onderhouden van een basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem, overeenkomstig artikel 77;

▼B

15. De verplichting om op verzoek van het Bureau een kopie van het (de) basisdossier(s) diergeneesmiddelenbewakingssysteem te verstrekken, zoals bedoeld in artikel 79, lid 6;
16. De verplichting om een signaalbeheerproces uit te voeren en de resultaten en uitkomsten van dat proces te registreren, overeenkomstig artikel 81, leden 1 en 2;
17. De verplichting om het Bureau alle beschikbare gegevens met betrekking tot een verwijzing in het belang van de Unie te verstrekken, zoals bedoeld in artikel 82, lid 3.



BIJLAGE IV

CONCORDANTIETABEL

Richtlijn 2001/82/EG	Deze verordening
<i>Artikel 1</i>	<i>Artikel 4</i>
Artikel 2, lid 1	Artikel 2, lid 1
Artikel 2, lid 2	<i>Artikel 3</i>
Artikel 2, lid 3	Artikel 2, leden 2, 3 en 4
<i>Artikel 3</i>	Artikel 2, lid 4
Artikel 4, lid 2	Artikel 5, lid 6
<i>Artikel 5</i>	<i>Artikel 5</i>
Artikel 5, lid 1, tweede zin	Artikel 38, lid 3
Artikel 5, lid 2	Artikel 58, lid 1
Artikel 6, leden 1 en 2	Artikel 8, lid 3
Artikel 6, lid 3	Artikel 8, lid 4
<i>Artikel 7</i>	<i>Artikel 116</i>
<i>Artikel 8</i>	<i>Artikel 116</i>
Artikel 8, derde zin	
<i>Artikel 9</i>	<i>Artikel 9</i>
<i>Artikel 10</i>	<i>Artikel 112</i>
<i>Artikel 11</i>	Artikelen 113, 114 en 115
<i>Artikel 12</i>	<i>Artikel 8</i>
Artikel 13, lid 1	<i>Artikel 18</i>
Artikel 13, lid 2	Artikel 4, leden 8 en 9
Artikel 13, leden 3 en 4	<i>Artikel 19</i>
Artikel 13, lid 5	Artikelen 38, 39 en 40
Artikel 13, lid 6	<i>Artikel 41</i>
<i>Artikel 13 bis</i>	<i>Artikel 22</i>
<i>Artikel 13 ter</i>	<i>Artikel 20</i>
<i>Artikel 13 quater</i>	<i>Artikel 21</i>
<i>Artikel 14</i>	<i>Artikel 35</i>
<i>Artikel 16</i>	<i>Artikel 85</i>
<i>Artikel 17</i>	<i>Artikel 86</i>
<i>Artikel 18</i>	<i>Artikel 87</i>
<i>Artikel 19</i>	<i>Artikel 85</i>
<i>Artikel 20</i>	<i>Artikel 85</i>
Artikel 21, lid 1	<i>Artikel 47</i>
Artikel 21, lid 2	<i>Artikel 46</i>
<i>Artikel 22</i>	<i>Artikel 48</i>



Richtlijn 2001/82/EG	Deze verordening
<i>Artikel 23</i>	Artikelen 28 en 29
<i>Artikel 24</i>	<i>Artikel 30</i>
<i>Artikel 25</i>	<i>Artikel 33</i>
Artikel 26, lid 3	Artikelen 25 en 26
<i>Artikel 27</i>	<i>Artikel 58</i>
<i>Artikel 27 bis</i>	Artikel 58, lid 6
<i>Artikel 27 ter</i>	<i>Artikel 60</i>
<i>Artikel 28</i>	Artikel 5, lid 2
<i>Artikel 30</i>	<i>Artikel 37</i>
<i>Artikel 31</i>	Artikelen 142 en 143
<i>Artikel 32</i>	Artikelen 49 en 52
<i>Artikel 33</i>	<i>Artikel 54</i>
<i>Artikel 35</i>	<i>Artikel 82</i>
<i>Artikel 36</i>	<i>Artikel 83</i>
<i>Artikel 37</i>	<i>Artikel 84</i>
<i>Artikel 38</i>	<i>Artikel 84</i>
<i>Artikel 39</i>	<i>Artikel 60</i>
<i>Artikel 40</i>	<i>Artikel 129</i>
<i>Artikel 44</i>	<i>Artikel 88</i>
<i>Artikel 45</i>	<i>Artikel 89</i>
<i>Artikel 46</i>	<i>Artikel 90</i>
<i>Artikel 47</i>	<i>Artikel 90</i>
<i>Artikel 48</i>	<i>Artikel 92</i>
<i>Artikel 49</i>	<i>Artikel 90</i>
<i>Artikel 50</i>	Artikelen 93 en 96
<i>Artikel 50 bis</i>	<i>Artikel 95</i>
<i>Artikel 51</i>	<i>Artikel 89</i>
<i>Artikel 52</i>	<i>Artikel 97</i>
<i>Artikel 53</i>	<i>Artikel 97</i>
<i>Artikel 55</i>	<i>Artikel 97</i>
<i>Artikel 56</i>	<i>Artikel 97</i>
<i>Artikel 58</i>	Artikelen 10 en 11
<i>Artikel 59</i>	<i>Artikel 12</i>
<i>Artikel 60</i>	Artikel 11, lid 4
<i>Artikel 61</i>	<i>Artikel 14</i>
<i>Artikel 64</i>	<i>Artikel 16</i>
<i>Artikel 65</i>	Artikelen 99 en 100
<i>Artikel 66</i>	<i>Artikel 103</i>



Richtlijn 2001/82/EG	Deze verordening
<i>Artikel 67</i>	<i>Artikel 34</i>
<i>Artikel 68</i>	<i>Artikel 103</i>
<i>Artikel 69</i>	<i>Artikel 108</i>
<i>Artikel 70</i>	<i>Artikel 111</i>
<i>Artikel 71</i>	<i>Artikel 110</i>
<i>Artikel 72</i>	<i>Artikel 73</i>
<i>Artikel 73</i>	Artikelen 73 en 74
<i>Artikel 74</i>	<i>Artikel 78</i>
<i>Artikel 75</i>	<i>Artikel 77</i>
<i>Artikel 76</i>	<i>Artikel 79</i>
<i>Artikel 78, lid 2</i>	<i>Artikel 130</i>
<i>Artikel 80</i>	<i>Artikel 123</i>
<i>Artikel 81</i>	<i>Artikel 127</i>
<i>Artikel 82</i>	<i>Artikel 128</i>
<i>Artikel 83</i>	Artikelen 129 en 130
<i>Artikel 84</i>	<i>Artikel 134</i>
<i>Artikel 85, leden 1 en 2</i>	<i>Artikel 133</i>
<i>Artikel 85, lid 3</i>	Artikelen 119 en 120
<i>Artikel 87</i>	<i>Artikel 79, lid 2</i>
<i>Artikel 88</i>	<i>Artikel 146</i>
<i>Artikel 89</i>	<i>Artikel 145</i>
<i>Artikel 90</i>	<i>Artikel 137</i>
<i>Artikel 93</i>	<i>Artikel 98</i>
<i>Artikel 95</i>	<i>Artikel 9, lid 2</i>
<i>Artikel 95 bis</i>	<i>Artikel 117</i>