

Publikatieblad

van de Europese Gemeenschappen

ISSN 0378-7087

L 317

24e jaargang

6 november 1981

Uitgave
in de Nederlandse taal

Wetgeving

Inhoud

I *Besluiten waarvan de publikatie voorwaarde is voor de toepassing*

.....

II *Besluiten waarvan de publikatie niet voorwaarde is voor de toepassing*

Raad

81/851/EEG:

- ★ **Richtlijn van de Raad van 28 september 1981 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der Lid-Staten inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik** 1

81/852/EEG:

- ★ **Richtlijn van de Raad van 28 september 1981 inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik** 16

1

Besluiten waarvan de titels mager zijn gedrukt, zijn besluiten van dagelijks beheer die in het kader van het landbouwbeleid zijn genomen en die in het algemeen een beperkte geldigheidsduur hebben.

Besluiten, waarvan de titels vet zijn gedrukt en die worden voorafgegaan door een sterretje, zijn alle andere besluiten.

II

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

RAAD

RICHTLIJN VAN DE RAAD

van 28 september 1981

betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der Lid-Staten inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

(81/851/EEG)

DE RAAD VAN DE EUROPESE
GEMEENSCHAPPEN,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Economische Gemeenschap, inzonderheid op artikel 100,

Gezien het voorstel van de Commissie (1),

Gezien het advies van het Europese Parlement (2),

Gezien het advies van het Economisch en Sociaal Comité (3),

Overwegende dat elke regeling op het gebied van de productie en de distributie van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik de bescherming van de volksgezondheid als hoofddoel moet hebben;

Overwegende evenwel dat dit doel moet worden bereikt met middelen die de ontwikkeling van de industrie en de handel in geneesmiddelen in de Gemeenschap niet kunnen afremmen;

Overwegende dat, voor zover in de Lid-Staten reeds bepaalde wettelijke of bestuursrechtelijke bepalingen inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik bestaan, deze bepalingen op belangrijke punten van elkaar afwijken; dat zij ten gevolge hebben dat de handel in geneesmiddelen in de Gemeenschap wordt belemmerd en daardoor rechtstreeks van invloed zijn op de instelling en de werking van de gemeenschappelijke markt;

Overwegende dat het derhalve van belang is deze belemmeringen op te heffen en dat, om deze doelstelling te verwezenlijken, een aanpassing van de betrokken voorschriften noodzakelijk is;

Overwegende dat de bepalingen van deze richtlijn die betrekking hebben op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, weliswaar passend doch niet voldoende zijn voor dergelijke geneesmiddelen die worden gebruikt om een actieve immuniteit te bewerkstelligen, de mate van immuniteit te bepalen of om een passieve immuniteit te scheppen, en evenmin voor geneesmiddelen op basis van radioactieve isotopen; dat deze bepalingen derhalve vooralsnog niet op deze producten toepasselijk moeten worden verklaard;

Overwegende dat diervoeders met medicinale werking niet onder het toepassingsgebied van deze richtlijn vallen doch dat, zowel om redenen van volksgezondheid als om economische redenen, het gebruik van geneesmiddelen waarvoor geen vergunning is verleend voor de vervaardiging van diervoeders met medicinale werking moet worden verboden;

Overwegende dat de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel geweigerd wordt wanneer de therapeutische werking ontbreekt of onvoldoende wordt aangetoond en dat het begrip therapeutische werking moet worden opgevat als het door de fabrikant beloofde gevolg;

Overwegende dat deze vergunning ook wordt geweigerd in het geval dat de aangegeven wachttijd ontoereikend is om gevaar voor de gezondheid ten gevolge van residuen weg te nemen;

(1) PB nr. C 152 van 5. 7. 1976, blz. 1.

(2) PB nr. C 293 van 13. 12. 1976, blz. 64.

(3) PB nr. C 299 van 18. 12. 1976, blz. 12.

Overwegende dat het, met het oog op een geleidelijke verwezenlijking van het vrije verkeer van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, nodig is het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen van een zelfde geneesmiddel in verscheidene Lid-Statens te vergemakkelijken;

Overwegende dat te dien einde een Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moet worden opgericht, bestaande uit vertegenwoordigers van de Lid-Statens en van de Commissie, dat moet nagaan of een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik aan de voorschriften van deze richtlijn voldoet;

Overwegende dat deze richtlijn slechts een stap vormt op de weg naar het vrije verkeer van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik; dat te dien einde, naar aanleiding van de met name in vorengenoemd Comité opgedane ervaring, nieuwe maatregelen nodig zullen blijken om de nog overblijvende belemmeringen voor het vrije verkeer uit de weg te ruimen;

Overwegende dat het, ten einde het verkeer van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te vergemakkelijken en te voorkomen dat de controles die in een Lid-Staat hebben plaatsgevonden, in een andere Lid-Staat nogmaals worden uitgevoerd, dienstig is de minimale voorwaarden die voor de vervaardiging, de invoer uit derde landen en de verlening van de desbetreffende vergunning zijn vermeld in Richtlijn 75/319/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten⁽¹⁾ toe te passen op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik,

HEEFT DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

HOOFDSTUK I

Definities en toepassingsgebied

Artikel 1

1. De in artikel 1 van Richtlijn 65/65/EEG van de Raad van 26 januari 1965 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten⁽²⁾ vervatte definities zijn van toepassing op deze richtlijn.

2. In de zin van deze richtlijn dient te worden verstaan onder:

- geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik: elk geneesmiddel dat voor dieren is bestemd;

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

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

- diervoeders met medicinale werking: elk mengsel van geneesmiddel(en) voor diergeneeskundig gebruik en diervoeder(s) dat vóór het in de handel brengen is bereid en is bestemd om als zodanig te worden toegediend aan dieren vanwege de therapeutische, profylactische of andere eigenschappen van het geneesmiddel als bedoeld in artikel 1, punt 2, van Richtlijn 65/65/EEG.

3. Tot de vaststelling van een communautaire regeling voor diervoeders met medicinale werking kunnen de Lid-Statens voorschrijven dat als diervoeders met medicinale werking ook worden beschouwd: halffabrikaten die zijn vervaardigd uit voormengsels voor diervoeder met medicinale werking waarvoor een vergunning overeenkomstig artikel 4 is verleend, en uit diervoeders, indien die halffabrikaten bestemd zijn om door verdere vermenging met diervoeders te worden verwerkt tot gebruiksklare diervoeders met medicinale werking. De Lid-Statens vergewissen zich ervan dat deze halffabrikaten worden onderworpen aan controle door de bevoegde autoriteiten en slechts kunnen worden gebruikt voor de vervaardiging van diervoeders met medicinale werking en wel onder de voorwaarden die ten grondslag hebben gelegen aan de vergunning voor het in de handel brengen van het voormengsel voor diervoeder met medicinale werking.

4. Als geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in de zin van deze richtlijn worden niet beschouwd de toevoegingsmiddelen, bedoeld in Richtlijn 70/524/EEG van de Raad van 23 november 1970 betreffende de toevoegingsmiddelen in de diervoeding⁽³⁾, en in de wijzigingen in deze richtlijn, die overeenkomstig de voorwaarden van genoemde richtlijn zijn opgenomen in diervoeders en aanvullende diervoeders.

5. De Lid-Statens treffen de nodige maatregelen om te bewerkstelligen dat antibiotica en stoffen met hormonale werking, die kunnen worden gebruikt voor de vervaardiging van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, uitsluitend worden afgeleverd aan natuurlijke of rechtspersonen die krach-

⁽¹⁾ PB nr. L 147 van 9. 6. 1975, blz. 13.

⁽²⁾ PB nr. 22 van 9. 12. 1965, blz. 369/65.

⁽³⁾ PB nr. L 270 van 14. 12. 1970, blz. 1.

tens de nationale wetgeving dergelijke produkten mogen bezitten.

Artikel 2

1. Deze richtlijn is van toepassing op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, ongeacht of zij inzonderheid als een farmaceutische specialiteit, als afgepakt geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik of als voormengsel voor diervoeders met medicinale werking worden aangeboden.

2. Deze richtlijn is niet van toepassing op:

- diervoeders met medicinale werking;
- geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die worden toegediend om een actieve immuniteit te bewerkstelligen, de mate van immuniteit te bepalen en een passieve immuniteit te scheppen;
- geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik op basis van radioactieve isotopen;
- geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die niet van tevoren zijn bereid en voor een dier of een klein aantal dieren zijn bestemd;
- homeopatische geneesmiddelen.

3. Diervoeders met medicinale werking mogen echter slechts worden bereid uit voormengsels voor diervoeders met medicinale werking waarvoor overeenkomstig deze richtlijn een vergunning is afgegeven. Binnen twee jaar na de kennisgeving van deze richtlijn neemt de Raad aan de hand van een verslag van de Commissie, eventueel vergezeld van passende voorstellen, een besluit over een lijst van farmacologische moleculen die kunnen worden gebruikt bij de bereiding van voormengsels alsmede over de procedure voor het opstellen van deze lijst.

Artikel 3

De Lid-Staten mogen op hun grondgebied voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die uitsluitend bestemd zijn om te worden gebruikt voor aquariumvissen, kooivogels, postduiven, terrariumdieren en kleine knaagdieren, afwijkingen van artikel 4, lid 1, toestaan voor zover deze geneesmiddelen geen stoffen bevatten waarvan het gebruik een veterinaire controle vereist en alle maatregelen zijn genomen om te vermijden dat deze geneesmiddelen ten onrechte voor andere dieren worden gebruikt.

HOOFDSTUK II

Aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

Artikel 4

1. Een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik mag in een Lid-Staat slechts in de handel worden gebracht als daartoe van te voren door de bevoegde instantie van deze Lid-Staat een vergunning is afgegeven.

2. Geen enkel geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik mag aan dieren worden toegediend zonder dat daarvoor de hierboven bedoelde vergunning is afgegeven, tenzij het gaat om proeven met geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik als bedoeld in artikel 5, punt 10.

Artikel 5

Ter verkrijging van de in artikel 4 bedoelde vergunning voor het in de handel brengen dient degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen van het produkt een aanvraag in bij de bevoegde instantie van de Lid-Staat.

Bij deze aanvraag moeten de navolgende gegevens en bescheiden worden gevoegd:

1. naam of handelsnaam en adres of zetel van degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen en, in voorkomend geval, van de fabrikant;
2. benaming van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik (fantasiernaam of algemeen gangbare benaming, al dan niet met vermelding van een merk of de naam van de fabrikant; wetenschappelijke benaming of formule, al dan niet met vermelding van een merk of de naam van de fabrikant);
3. kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van alle bestanddelen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in algemeen gebruikelijke termen, en niet in chemische basisformules, en, wanneer deze benaming bestaat, onder de algemene internationale benaming die door de Wereldgezondheidsorganisatie is aanbevolen;
4. korte beschrijving van de bereidingswijze;
5. therapeutische indicaties, contra-indicaties en bijwerkingen;
6. dosering voor de verschillende diersoorten waarvoor het geneesmiddel voor diergeneeskun-

- dig gebruik bestemd is, farmaceutische vorm, wijze van gebruik en wijze van toediening, voorgestelde houdbaarheidstermijn, wanneer deze korter dan drie jaar is;
7. motivering van de voorzorgs- en veiligheidsmaatregelen die eventueel bij toediening van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dienen te worden genomen;
 8. opgave van de wachttijd die moet verstrijken tussen de laatste toediening van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik aan het dier onder de normale gebruiksvoorwaarden en de verkrijging van voedingsmiddelen die van dit dier afkomstig zijn om te waarborgen dat deze voedingsmiddelen geen resten bevatten die schadelijk zouden kunnen zijn voor de gezondheid van de consument;
 9. beschrijving van de door de fabrikant toegepaste controlemethoden (kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de bestanddelen en van het eindprodukt, bijzondere proeven, bij voorbeeld steriliteitsproeven, proeven voor het opsporen van koortsverwekkende substanties, onderzoek naar zware metalen, houdbaarheidsproeven, biologische en toxicologische proeven, controles van de tussenprodukten die tijdens de fabricage worden gevormd);
 10. resultaten van de proeven:
 - van fysisch-chemische, biologische of microbiologische aard;
 - van toxicologische en farmacologische aard;
 - van klinische aard.

Het resultaat van de toxicologische en farmacologische proeven moet met name betrekking hebben op het metabolisme van de werkzame bestanddelen in het dier en, voor zover mogelijk, op de wijze en de duur van de verwijdering daarvan indien deze gegevens van belang zijn voor de controle van de aangegeven wachttijd.

In afwijking van het bovenstaande:

 - a) kan in plaats van de desbetreffende resultaten een bibliografische documentatie over de toxicologische, farmacologische en klinische proeven, alsmede over de gegevens inzake de wachttijd worden overgelegd wanneer het gaat om:
 - i) een reeds toegepast geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik waarvan de uitwerking, met inbegrip van de bijwerking, door voldoende proeven op het dier reeds bekend is en in de bibliografische documentatie is opgenomen,
 - ii) een nieuw geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik waarvan de samenstelling aan werkzame bestanddelen gelijk is aan die van een reeds bekend en toegepast geneesmiddel,
 - iii) een nieuw geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik met uitsluitend bekende bestanddelen, die reeds in een vergelijkbare verhouding zijn samengevoegd in voldoende beproefde en reeds toegepaste geneesmiddelen,
 - b) kan, wanneer het gaat om een nieuw geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik met bekende bestanddelen die nog niet eerder zijn samengevoegd met een therapeutisch oogmerk, in de plaats van de proeven betreffende deze bestanddelen een bibliografische documentatie worden overgelegd;
 11. een of meer monsters of modellen van het handelsspecimen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en de bijsluiter, wanneer een bijsluiter vereist is;
 12. een document waaruit blijkt dat de fabrikant in zijn land vergunning is verleend om geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te bereiden;
 13. de in een andere Lid-Staat of in een derde land verkregen vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, indien deze vergunning bestaat.

Artikel 6

De Lid-Staten treffen de nodige maatregelen om te bewerkstelligen dat de in artikel 5, tweede alinea, punten 8, 9 en 10 genoemde bescheiden en gegevens die bij de bevoegde instanties worden ingediend, worden opgesteld door deskundigen die de vereiste technische capaciteiten of beroepskwalificaties bezitten.

Deze bescheiden en gegevens worden door die deskundigen ondertekend.

Artikel 7

Naar gelang van hun kwalificaties hebben de deskundigen tot taak:

1. de werkzaamheden te verrichten waarvoor zij wetenschappelijke vorming bezitten (analyse, farmacologie en soortgelijke proefondervindelijke wetenschappen, klinisch onderzoek) en de verkregen resultaten (kwantitatief en kwalitatief) objectief te beschrijven;

2. hun bevindingen overeenkomstig Richtlijn 81/852/EEG van de Raad van 28 september 1981 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de Lid-Staten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik ⁽¹⁾ te beschrijven en met name te verklaren:
- wat de analist betreft, of het produkt overeenkomt met de opgegeven samenstelling en daarbij de controlemethoden welke door de fabrikant zullen worden toegepast, te rechtvaardigen,
 - wat de farmacoloog alsmede de specialist met de passende competentie betreft:
 - welke de toxiciteit van het produkt is en welke farmacologische eigenschappen werden geconstateerd,
 - of, na toediening van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik onder de normale gebruiksvoorwaarden en met inachtneming van de aangegeven wachttijd, voedingsmiddelen, afkomstig van behandelde dieren, geen resten bevatten die gevaarlijk kunnen zijn voor de gezondheid van de consument,
 - wat de clinicus betreft, of hij bij de dieren die met het produkt werden behandeld de werking heeft kunnen waarnemen welke beantwoordt aan de inlichtingen die krachtens artikel 5 worden gegeven door de fabrikant, of het produkt goed wordt verdragen, welke dosering hij aanraadt en welke de eventuele contra-indicaties en bijwerkingen zijn;
3. wanneer gebruik wordt gemaakt van de bibliografische documentatie bedoeld in artikel 5, tweede alinea, punt 10, sub a) en b), zulks te motiveren op de wijze die is bepaald in Richtlijn 81/852/EEG.

Het dossier dat de aanvrager aan de bevoegde instanties overlegt, moet de uitvoerige verslagen van de deskundigen bevatten.

HOOFDSTUK III

Onderzoek van de aanvraag van een vergunning Vergunning — Verlenging van de vergunning

Artikel 8

De Lid-Staten treffen de nodige maatregelen om te bewerkstelligen dat de procedure voor het verlenen

⁽¹⁾ Zie blz. 16 van dit Publikatieblad.

van de vergunning voor het in de handel brengen niet meer dan 120 dagen in beslag neemt, te rekenen vanaf de datum van de indiening van de aanvraag.

In uitzonderingsgevallen kan deze termijn met 90 dagen worden verlengd. Hiervan dient vóór het verstrijken van deze termijn kennis te worden gegeven aan de aanvrager.

Artikel 9

Voor het onderzoek van de overeenkomstig artikel 5 ingediende aanvraag:

- dienen de bevoegde instanties van de Lid-Staten na te gaan of het overgelegde dossier met artikel 5 in overeenstemming is en op basis van de door de deskundigen overeenkomstig artikel 7 opgestelde verslagen te onderzoeken of aan de voorwaarden voor de verlening van de vergunning voor het in de handel brengen is voldaan;
- kunnen de bevoegde instanties van de Lid-Staten het geneesmiddel onderwerpen aan een onderzoek door een laboratorium van de Staat of door een daartoe door hen aangewezen laboratorium, om zich ervan te vergewissen of de door de fabrikant toegepaste controlemethoden, beschreven in het dossier overeenkomstig artikel 5, tweede alinea, punt 9, bevredigend zijn;
- kunnen de bevoegde instanties van de Lid-Staten indien nodig van de aanvrager verlangen dat hij het dossier ten aanzien van de in artikel 5 bedoelde gegevens aanvult. Wanneer van deze bevoegdheid gebruik wordt gemaakt, worden de in artikel 8 gestelde termijnen opgeschort totdat de verlangde aanvullende gegevens zijn overgelegd. Deze termijnen worden eveneens opgeschort gedurende het tijdvak dat de aanvrager in voorkomend geval wordt gegund om mondeling of schriftelijk toelichting te verschaffen.

Artikel 10

De Lid-Staten treffen de nodige maatregelen om te bewerkstelligen:

- dat de bevoegde instanties nagaan of de fabrikanten en de importeurs van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik uit derde landen in staat zijn het geneesmiddel met inachtneming van de krachtens artikel 5, tweede alinea, punt 4, overgelegde gegevens te fabriceren en/of controles volgens de overeenkomstig artikel 5, tweede alinea, punt 9, in het dossier omschreven methoden te verrichten;
- dat de bevoegde instanties de fabrikanten en de importeurs van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik uit derde landen in gevallen

waarin daartoe aanleiding is, kunnen toestaan bepaalde fases van de produktie en of sommige van de sub 1 bedoelde controles door derden te laten uitvoeren; in dat geval strekt het onderzoek van de bevoegde instanties zich eveneens uit tot die inrichtingen.

Artikel 11

De in artikel 4 bedoelde vergunning wordt geweigerd wanneer na verificatie van de in artikel 5 bedoelde gegevens en bescheiden blijkt:

1. dat het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik bij het gebruik als aangegeven bij de aanvraag van de vergunning schadelijk is, of dat de therapeutische werking ervan ontbreekt dan wel door de aanvrager voor de te behandelen diersoort onvoldoende wordt bewezen, of dat het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik niet de aangegeven kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit;
2. dat de door de aanvrager aangegeven wachttijd onvoldoende is als garantie dat de van het behandelde dier afkomstige voedingsmiddelen geen resten bevatten die gevaarlijk kunnen zijn voor de gezondheid van de consument, of dat deze wachttijd onvoldoende is gemotiveerd;
3. dat het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt aangeboden voor een gebruik dat op grond van andere communautaire voorschriften verboden is. In afwachting van communautaire voorschriften kunnen de bevoegde autoriteiten evenwel de vergunning voor een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik weigeren indien deze maatregel noodzakelijk is ter bescherming van de volksgezondheid, de consument of de gezondheid van dieren.

De vergunning wordt eveneens geweigerd indien het bij de bevoegde instanties ingediende dossier niet in overeenstemming is met de bepalingen van de artikelen 5, 6 en 7.

Artikel 12

Bij de in artikel 4 bedoelde vergunning kan degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen, worden verplicht op de verpakking en/of op de buitenverpakking en op de bijsluiter, wanneer deze vereist is, andere aanduidingen te vermelden die van wezenlijk belang zijn voor de veiligheid en de bescherming van de gezondheid, met inbegrip van de bij het gebruik te nemen bijzondere voorzorgen en andere waarschuwingen op grond van de in artikel 5, punt 10, bedoelde klinische en farmacologische proeven of de na het in de handel brengen bij het gebruik van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik opgedane ervaringen.

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

Artikel 13

De vergunning laat de aansprakelijkheid naar gemeen recht van de fabrikant en eventueel van degene die voor het in de handel brengen van het produkt verantwoordelijk is, onverlet.

Artikel 14

Degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen, dient de in artikel 5, punt 9, bedoelde controlemethode aan te passen aan de technische en wetenschappelijke vooruitgang, wanneer een dergelijke aanpassing noodzakelijk is om een betere controle van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik mogelijk te maken.

Degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen, dient de bevoegde instanties onverwijld in kennis te stellen van elk nieuw element dat kan leiden tot een wijziging van de in artikel 5 bedoelde gegevens en bescheiden of tot een aanvullend onderzoek, en met name van elk verbod en elke beperking uitgaande van de bevoegde instanties van de Staten waar het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in de handel is.

Degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen, dient de bevoegde instanties onverwijld in kennis te stellen van elke voorgenomen wijziging in de in artikel 5 bedoelde gegevens en bescheiden, met het oog op eventuele goedkeuring daarvan.

Artikel 15

De vergunning is vijf jaar geldig en wordt op verzoek van de houder ingediend binnen ten minste drie maanden vóór het verstrijken van de termijn, telkens voor vijf jaar verlengd.

HOOFDSTUK IV

Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

Artikel 16

1. Ten einde het aannemen van een gezamenlijke houding der Lid-Staten inzake het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen te vergemakkelijken, wordt er een „Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik” ingesteld,

hierna „Comité” te noemen, samengesteld uit vertegenwoordigers van de Lid-Staten en van de Commissie.

2. Het Comité heeft tot taak om overeenkomstig de artikelen 17 tot en met 22 de problemen te behandelen die door een Lid-Staat worden voorgelegd met betrekking tot de toepassing van de artikelen 11, 36 en 49.

3. Het Comité stelt zijn reglement van orde vast.

Artikel 17

1. Indien een Lid-Staat een vergunning voor het in de handel brengen heeft verleend, zendt deze Lid-Staat, indien degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen heeft verzocht om toezending aan ten minste vijf andere Lid-Staten, een dossier met een afschrift van dit verzoek en een afschrift van de vergunning alsmede de in artikel 5 genoemde gegevens en bescheiden toe aan het Comité en aan de bevoegde instanties van de aangevoerde Lid-Staten.

2. Deze toezending geldt als indiening in de zin van artikel 5 van deze richtlijn van een aanvraag voor het in de handel brengen bij vorengenoemde instanties.

3. Het Comité stelt de betrokken Lid-Staten er onverwijld van in kennis dat het geval is voorgelegd aan het Comité.

Artikel 18

1. Indien binnen 120 dagen na de datum van toezending van de informatie bedoeld in artikel 17, lid 2, door de bevoegde instanties van de aangevoerde Lid-Staten geen verzet is aangetekend bij het Comité, brengt het Comité, na zulks geconstateerd te hebben, de betrokken Lid-Staten hiervan onmiddellijk op de hoogte.

2. Indien een Lid-Staat meent geen vergunning tot het in de handel brengen te kunnen verlenen, zendt hij binnen deze termijn van 120 dagen zijn met redenen omklede bezwaren in, die gegrond moeten zijn op artikel 11.

Artikel 19

1. In het in artikel 18, lid 2, bedoelde geval beraadslaat het Comité en brengt het binnen een termijn van 60 dagen na het verstrijken van de in artikel 18 bedoelde termijn een met redenen omkleed advies uit.

2. Het advies van het Comité heeft betrekking op de overeenstemming van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik met de in artikel 11 gestelde voorwaarden.

Het Comité brengt de betrokken Lid-Staten onmiddellijk op de hoogte van zijn advies of, in geval de meningen verdeeld zijn, van dat van zijn leden.

3. De betrokken Lid-Staten spreken zich over de aanvraag voor een vergunning tot het in de handel brengen uit binnen een termijn van ten hoogste dertig dagen na ontvangst van de in artikel 18, lid 1, of in lid 2 van dit artikel bedoelde informatie. Zij brengen het Comité onmiddellijk van hun besluit op de hoogte.

Artikel 20

1. Indien voor een zelfde geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik meerdere verzoeken om vergunning tot het in de handel brengen worden gedaan overeenkomstig artikel 5 en één of meer Lid-Staten de vergunning hebben verleend terwijl één of meer andere Lid-Staten deze hebben geweigerd, kan één der betrokken Lid-Staten de kwestie aan het Comité voorleggen.

Hetzelfde geldt wanneer één of meer Lid-Staten een vergunning voor het in de handel brengen hebben geschorst of ingetrokken terwijl één of meer Lid-Staten zulks niet hebben gedaan.

2. Binnen ten hoogste 120 dagen beraadslaat het Comité en brengt het een met redenen omkleed advies uit.

3. Het advies van het Comité heeft slechts betrekking op de redenen waarom de vergunning is geweigerd, geschorst of ingetrokken.

Het Comité stelt de betrokken Lid-Staten onmiddellijk op de hoogte van zijn advies of, in geval de meningen verdeeld zijn, van dat van zijn leden.

4. De betrokken Lid-Staten laten binnen dertig dagen weten welk gevolg zij geven aan het advies van het Comité.

Artikel 21

Het Comité kan zich een termijn stellen voor een nieuwe bestudering aan de hand van de gegevens met betrekking tot de in artikel 11, 27 of 41 bedoelde voorwaarden, wanneer deze inmiddels zijn verzameld door de Lid-Staten, met name door die Lid-Staten die het geneesmiddel hebben goedgekeurd.

Artikel 22

De bevoegde instanties van de Lid-Staten kunnen in bijzondere gevallen die van belang zijn voor de Gemeenschap, de zaak aan het Comité voorleggen alvorens te beslissen over een aanvraag, een schorsing of een intrekking van een vergunning voor het in de handel brengen.

Een Lid-Staat kan een zaak ook aan het Comité voorleggen wanneer er gegronde redenen zijn om aan te nemen dat het gebruik van een geneesmiddel, in verband met het belang ervan op het gebied van de menselijke geneeskunde, niet mag worden toegelaten voor de diergeneeskunde.

Artikel 23

1. Jaarlijks, en voor de eerste maal twee jaar na het van kracht worden van deze richtlijn brengt de Commissie aan de Raad verslag uit over de werking van de in dit hoofdstuk bedoelde procedure en de invloed ervan op de ontwikkeling van het intracommunautaire handelsverkeer.

2. Op grond van de opgedane ervaring legt de Commissie uiterlijk vier jaar na het van kracht worden van deze richtlijn aan de Raad een voorstel voor dat alle passende maatregelen bevat tot opheffing van de nog bestaande belemmeringen voor het vrije verkeer van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. De Raad spreekt zich uit over het voorstel van de Commissie uiterlijk één jaar nadat het hem is voorgelegd.

HOOFDSTUK V

Vervaardiging van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik — Invoer uit derde landen*Artikel 24*

1. De Lid-Staten treffen de nodige maatregelen om te bewerkstelligen dat voor de vervaardiging van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik een vergunning is vereist.

2. De in lid 1 bedoelde vergunning is vereist zowel voor de gedeeltelijke of volledige vervaardiging als voor het verdelen, het verpakken en de presentatie.

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

3. De in lid 1 bedoelde vergunning is eveneens vereist voor de invoer uit derde landen in een Lid-Staat; hiertoe geldt het bepaalde in dit hoofdstuk en in artikel 36 in dezelfde mate voor deze invoer als voor de vervaardiging.

Artikel 25

Ter verkrijging van de in artikel 24 bedoelde vergunning moet de aanvrager ten minste aan de volgende eisen voldoen:

- a) nauwkeurig de te vervaardigen of in te voeren geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en farmaceutische vormen alsmede de plaats van vervaardiging daarvan en/of van de controles daarop opgeven;
- b) voor de vervaardiging of de invoer ervan beschikken over lokalen, technische uitrusting en controlemogelijkheden, die geschikt en voldoende zijn en die voldoen aan de wettelijke eisen van de betrokken Lid-Staat, zowel ten aanzien van de vervaardiging en de controle als met betrekking tot de bewaring van de producten, zulks met inachtneming van artikel 10, sub 1;
- c) beschikken over ten minste één bevoegd persoon in de zin van artikel 29.

De aanvrager moet in zijn aanvraag alle gegevens ter staving van het vorenstaande verschaffen.

Artikel 26

1. De bevoegde instantie van de Lid-Staat verleent de in artikel 24 bedoelde vergunning eerst na zich van de juistheid der overeenkomstig artikel 25 verstrekte inlichtingen te hebben vergewist door middel van een door zijn personeel uit te voeren onderzoek.

2. Om de naleving van de in artikel 25 gestelde voorwaarden te garanderen, kunnen aan de vergunning, hetzij bij de verlening hetzij later, bepaalde verplichtingen worden verbonden.

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

Artikel 27

De houder van de in artikel 24 bedoelde vergunning is ten minste verplicht:

- a) over personeel te beschikken dat voldoet aan de wettelijke eisen die de betrokken Lid-Staat aan vervaardiging en controle stelt;

- b) de toegelaten geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik slechts af te leveren in overeenstemming met de wettelijke voorschriften van de betrokken Lid-Staten;
- c) de bevoegde instantie vooraf in kennis te stellen van elke wijziging die hij in één der krachtens artikel 25 verstrekte inlichtingen zou willen aanbrengen; in geval van onverwachte vervanging van de in artikel 29 bedoelde bevoegde persoon, wordt de bevoegde autoriteit hiervan echter onverwijld in kennis gesteld;
- d) het personeel van de bevoegde instantie van de betrokken Lid-Staat te allen tijde toegang te verlenen tot zijn lokalen;
- e) de in artikel 29 bedoelde bevoegde persoon in staat te stellen zijn taak te vervullen, onder meer door alle noodzakelijke middelen te zijner beschikking te stellen.

Artikel 28

1. De Lid-Staten treffen de nodige maatregelen opdat de duur van de procedure voor het verlenen van de in artikel 24 bedoelde vergunning een termijn van 90 dagen niet te boven gaat, te rekenen vanaf de datum waarop de bevoegde instantie de aanvraag ontvangt.

2. In geval van een aanvraag door de houder van de vergunning tot wijziging van een van de in artikel 25, sub a) en b), bedoelde elementen, duurt de procedure met betrekking tot dit verzoek ten hoogste dertig dagen. In uitzonderlijke gevallen kan deze termijn tot 90 dagen worden verlengd.

3. De Lid-Staten kunnen eisen dat de aanvrager nadere inlichtingen geeft over de krachtens artikel 25 verschaftte gegevens alsmede over de in artikel 29 bedoelde bevoegde persoon; wanneer de bevoegde instantie van deze mogelijkheid gebruik maakt, worden de in de leden 1 en 2 genoemde termijnen opgeschort totdat de verlangde nadere inlichtingen zijn verstrekt.

Artikel 29

1. De Lid-Staten nemen de nodige maatregelen opdat de houder van de in artikel 24 bedoelde vergunning te allen tijde beschikt over ten minste één bevoegde persoon die voldoet aan de in artikel 31 gestelde eisen en die onder meer verantwoordelijk is voor het nakomen van de in artikel 30 omschreven verplichtingen.

2. Indien de houder van de vergunning persoonlijk voldoet aan de in artikel 31 gestelde eisen, mag hij zelf de in lid 1 bedoelde verantwoordelijkheid dragen.

Artikel 30

1. De Lid-Staten nemen de nodige maatregelen opdat de in artikel 29 bedoelde bevoegde persoon, ongeacht zijn relatie tot de houder van de in artikel 24 bedoelde vergunning, in het kader van de procedures van artikel 33 de verantwoordelijkheid ervoor draagt dat:

- a) voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die in de betrokken Lid-Staat zijn vervaardigd, iedere partij geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik is vervaardigd en gecontroleerd overeenkomstig de in deze Lid-Staat bestaande wetgeving en conform de eisen voor de vergunning voor het in de handel brengen;
- b) voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik afkomstig uit derde landen, iedere ingevoerde fabricagepartij in het invoerende land een volledige kwalitatieve analyse, een kwantitatieve analyse van ten minste alle werkzame bestanddelen en alle andere proefnemingen of controles heeft ondergaan die nodig zijn om de kwaliteit van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te waarborgen conform de eisen voor de vergunning voor het in de handel brengen.

De aldus in een Lid-Staat gecontroleerde partijen geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden vrijgesteld van genoemde controles wanneer zij worden ingevoerd in een andere Lid-Staat, vergezeld van de door de bevoegde persoon ondertekende controleverslagen.

Een Lid-Staat kan de bevoegde persoon ontheffen van de verantwoordelijkheid inzake de sub b) bedoelde controles op ingevoerde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die in deze Lid-Staat zullen blijven, wanneer met het uitvoerende land passende regelingen zijn getroffen die waarborgen dat de controles in dat land zijn verricht. Wanneer deze geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden ingevoerd verpakt voor de kleinhandel, kunnen de Lid-Staten voorzien in uitzonderingen op de in artikel 25 bedoelde eisen.

2. In alle gevallen en meer in het bijzonder wanneer de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik voor de verkoop worden afgeleverd, dient de bevoegde persoon in een daartoe bestemd register of gelijkwaardig document te verklaren dat elke fabricagepartij aan de bepalingen van dit artikel voldoet; dit register of document moet bij iedere verrichting worden bijgehouden en gedurende een volgens de voorschriften van de betrokken Lid-Staat vereiste periode en ten minste gedurende een periode van vijf jaar toegankelijk zijn voor het personeel van de bevoegde instantie.

Artikel 31

De Lid-Staten zien erop toe dat de bevoegde persoon, bedoeld in artikel 29, aan de volgende minimumeisen voldoet:

- a) bezit van een diploma, certificaat of ander bewijsstuk ter afsluiting van een universitaire opleiding, of van een opleiding die door de betrokken Lid-Staat als gelijkwaardig wordt erkend, die ten minste vier jaar theoretisch en praktisch onderwijs omvat in één der volgende exacte wetenschappen: farmacie, geneeskunde, diergeneeskunde, scheikunde, farmaceutische scheikunde en technologie, biologie. Niettemin

- kan de minimumduur van de universitaire opleiding drie en een half jaar bedragen wanneer na de opleiding een periode van theoretische en praktische opleiding volgt met een minimumduur van één jaar die ten minste zes maanden stage in een voor het publiek toegankelijke apotheek omvat, en welke wordt afgesloten door een examen van universitair niveau;
- wordt, wanneer in een Lid-Staat twee universitaire of door deze Staat als daarmee gelijkwaardig erkende opleidingen bestaan, waarvan de ene vier en de andere drie jaar duurt, het diploma, het certificaat of het andere bewijsstuk ter afsluiting van de universitaire of als daarmee gelijkwaardig erkende, opleiding van drie jaar geacht te voldoen aan de sub a) bedoelde eis inzake duur, voor zover de diploma's, certificaten of andere bewijsstukken ter afsluiting van de beide opleidingen door deze Staat als gelijkwaardig worden erkend.

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

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

Het onderwijs in deze vakken dient zo evenwichtig verdeeld te zijn dat de betrokkene de in

artikel 30 genoemde werkzaamheden kan uitoefenen.

Indien bepaalde sub a) opgesomde diploma's, certificaten of andere bewijsstukken niet voldoen aan de hierboven vastgestelde criteria, dient de bevoegde instantie van de Lid-Staat zich ervan te vergewissen dat de betrokkene in de betreffende vakken kennis bezit die is afgestemd op de vervaardiging van en de controle op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik;

- b) het verrichten gedurende minstens twee jaar in één of meer ondernemingen met een fabricagevergunning, van kwalitatieve analyses van geneesmiddelen, kwantitatieve analyse van de werkzame bestanddelen, alsmede van proeven en controles die noodzakelijk zijn om de kwaliteit van geneesmiddelen te garanderen.

De duur van de praktische ervaring kan met één jaar worden verminderd wanneer de universitaire opleiding ten minste vijf jaar duurt, en met anderhalf jaar indien deze opleiding ten minste zes jaar in beslag neemt.

Artikel 32

1. Een persoon die in een Lid-Staat de werkzaamheden van de in artikel 29 bedoelde persoon verricht op het ogenblik van de toepassing van deze richtlijn in die Staat, en die niet voldoet aan de bepalingen van artikel 31, is bevoegd om deze werkzaamheden in die Staat te blijven verrichten.

2. De houder van een diploma, certificaat of ander bewijsstuk ter afsluiting van een universitaire opleiding, of van een door de betrokken Lid-Staat als daarmee gelijkwaardig erkende opleiding, in een exacte wetenschap die hem de bevoegdheid verleent om de taak van de in artikel 29 bedoelde persoon uit te oefenen overeenkomstig de wetgeving van deze Staat, kan wanneer hij zijn opleiding is begonnen vóór de kennisgeving van deze richtlijn, als bevoegd worden beschouwd om in deze Staat de taak van de in artikel 29 bedoelde persoon uit te oefenen, op voorwaarde dat hij vooraf, vóór het einde van het tiende jaar dat volgt op de kennisgeving van deze richtlijn gedurende ten minste twee jaar in één of meer ondernemingen met een in artikel 24 bedoelde vergunning, toezicht op de produktie heeft uitgeoefend en/of kwalitatieve analyses, kwantitatieve analyses van de werkzame bestanddelen, alsmede tests en controles die noodzakelijk zijn om de kwaliteit van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te garanderen, heeft verricht onder het rechtstreekse gezag van een in artikel 29 bedoelde persoon.

Wanneer de betrokkene de in de eerste alinea bedoelde praktische ervaring meer dan tien jaar

vóór de kennisgeving van deze richtlijn heeft opgedaan, zal van hem een extra jaar praktische ervaring worden geëist, dat voldoet aan de in de eerste alinea bedoelde eisen en onmiddellijk vóór de uitoefening van deze werkzaamheden plaatsvindt.

3. Een persoon die op het ogenblik van toepassing van deze richtlijn in rechtstreekse samenwerking met een in artikel 29 bedoelde persoon toezicht uitoefent op de produktie en/of kwalitatieve analyses, kwantitatieve analyses van de werkzame bestanddelen, alsmede tests en controles verricht die noodzakelijk zijn om de kwaliteit van geneesmiddelen te garanderen, kan tijdens een periode van vijf jaar na de toepassing van deze richtlijn als bevoegd worden beschouwd om in deze Staat de taak van de in artikel 29 bedoelde persoon uit te oefenen, mits de Lid-Staat zich ervan vergewist dat de betrokkene voldoende theoretische en praktische kennis bezit en dat hij genoemde werkzaamheden gedurende ten minste vijf jaar heeft verricht.

Artikel 33

Door passende administratieve of tuchtrechtelijke maatregelen waarborgen de Lid-Staten dat de in artikel 29 bedoelde persoon zijn verplichtingen nakomt.

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

HOOFDSTUK VI

Toezicht en sancties

Artikel 34

De bevoegde instantie van de betrokken Lid-Staat ziet er door middel van inspecties op toe dat de wettelijke voorschriften betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden nageleefd.

Deze inspecties worden verricht door ambtenaren van de bevoegde instanties, die gerechtigd moeten zijn om:

1. inspecties te verrichten in de inrichtingen voor de vervaardiging en de handel en in de laboratoria die er door de houder van de in artikel 24, lid 1, bedoelde vergunning mee zijn belast controles te verrichten krachtens artikel 10, punt 2;
2. monsters te nemen;

3. kennis te nemen van alle documenten die betrekking hebben op hetgeen wordt geïnspecteerd, onder voorbehoud van de op het ogenblik van de kennisgeving van deze richtlijn in de Lid-Staten van kracht zijnde bepalingen die deze bevoegdheid met betrekking tot de beschrijving van de bereidingswijze beperken.

Artikel 35

De Lid-Staten treffen de nodige maatregelen opdat degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen en, in voorkomend geval, de houder van de in artikel 24, lid 1, bedoelde vergunning, het bewijs levert dat de controles op het eindprodukt en/of op de bestanddelen en op de tussenprodukten tijdens de vervaardiging, zijn verricht volgens de methoden die voor de vergunning voor het in de handel brengen zijn vastgesteld.

Artikel 36

De vergunning voor het in de handel brengen wordt door de bevoegde instanties van de Lid-Staten geschorst of ingetrokken, wanneer blijkt dat:

1. het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, wanneer het wordt gebruikt zoals bij de aanvraag van de vergunning of op een later tijdstip is aangegeven, schadelijk is of dat de therapeutische werking van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik ontbreekt, of dat het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik niet de opgegeven kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit;
2. de aangegeven wachttijd niet voldoende is om te garanderen dat van het behandelde dier afkomstige levensmiddelen geen resten bevatten die schadelijk kunnen zijn voor de gezondheid van de consument;
3. het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt aangeboden voor een gebruik dat op grond van andere communautaire voorschriften verboden is. In afwachting van communautaire voorschriften kunnen de bevoegde autoriteiten evenwel de vergunning voor een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik weigeren indien deze maatregel noodzakelijk is ter bescherming van de volksgezondheid, de consument of de gezondheid van dieren;
4. de krachtens de artikelen 5 en 14 in het dossier voorkomende inlichtingen onjuist zijn;
5. de in artikel 35 bedoelde controles niet zijn verricht;
6. de in artikel 12, tweede alinea, bedoelde verplichting niet is nagekomen.

De therapeutische werking ontbreekt wanneer vaststaat dat met het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik bij de behandelde diersoort geen therapeutische resultaten kunnen worden verkregen.

De vergunning kan ook worden geschorst of ingetrokken wanneer bewezen is:

- dat de krachtens artikel 5 in het dossier voorkomende inlichtingen niet zijn gewijzigd overeenkomstig artikel 14, eerste en derde alinea,
- dat niet ieder nieuw element als bedoeld in artikel 14, tweede alinea, ter kennis is gebracht van de bevoegde instanties.

Artikel 37

1. Onverminderd artikel 36 nemen de Lid-Staten de nodige maatregelen om de aflevering van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik te verbieden en dit geneesmiddel uit de handel te nemen wanneer:

- a) blijkt dat het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik schadelijk is wanneer het wordt gebruikt zoals bij de aanvraag van de vergunning of overeenkomstig artikel 14, derde alinea, op een later tijdstip is aangegeven;
- b) de therapeutische werking van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik op de behandelde diersoort ontbreekt;
- c) het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik niet de opgegeven kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit;
- d) de aangegeven wachttijd niet voldoende is om te garanderen dat van het behandelde dier afkomstige levensmiddelen geen resten bevatten die schadelijk kunnen zijn voor de gezondheid van de consument;
- e) de in artikel 35 bedoelde controles niet zijn verricht of wanneer aan een andere eis of verplichting met betrekking tot het verlenen van de in artikel 24, lid 1, bedoelde vergunning niet is voldaan.

2. De bevoegde instantie kan het verbod op aflevering en het uit de handel nemen beperken tot de gewraakte fabricagepartijen.

Artikel 38

1. De in artikel 24 bedoelde vergunning wordt door de bevoegde instantie van een Lid-Staat voor een bepaalde categorie preparaten of voor alle preparaten geschorst of ingetrokken wanneer aan één van de ter verkrijging van die vergunning gestelde eisen niet meer wordt voldaan.

2. Behoudens de in artikel 37 genoemde maatregelen, kan de bevoegde instantie van een Lid-Staat, hetzij de vervaardiging of de invoer uit derde landen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik tijdelijk doen stopzetten, hetzij de in artikel 24 bedoelde vergunning voor een bepaalde categorie van preparaten of voor alle preparaten schorsen of intrekken indien de bepalingen voor de vervaardiging of voor de invoer uit derde landen niet worden nageleefd.

Artikel 39

De Lid-Staten treffen de nodige maatregelen om te bewerkstelligen dat de betrokken bevoegde instanties elkaar de nodige inlichtingen verstrekken om te waarborgen dat aan de eisen voor de verlening van de in artikel 24, lid 1, bedoelde vergunning of van de vergunning voor het in de handel brengen, wordt voldaan.

Artikel 40

Elke beslissing op grond van de artikelen 11, 36, 37 en 38, elke afwijzende beslissing krachtens artikel 10, punt 2, en artikel 19, lid 3, van deze richtlijn, alsmede elke beslissing tot weigering van de vergunning voor de vervaardiging of voor de invoer uit derde landen of tot schorsing of intrekking van de vergunning voor de vervaardiging, moet nauwkeurig met redenen zijn omkleed. Zij wordt ter kennis gebracht van de belanghebbende onder opgave van de volgens het geldende recht openstaande middelen van beroep en van de termijn waarbinnen beroep kan worden ingesteld.

Elke Lid-Staat publiceert in zijn officieel publikatieblad de vergunningen voor het in de handel brengen en de beslissingen tot intrekking van de vergunning.

Artikel 41

Elk besluit

- tot weigering, intrekking of schorsing van een vergunning voor het in de handel brengen;
- tot het verbieden van de aflevering of tot het uit de handel nemen van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik;
- tot weigering, intrekking of schorsing van de vergunning tot vervaardiging of invoer van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik van herkomst uit derde landen;
- tot schorsing van de vervaardiging of van de invoer van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik van herkomst uit derde landen,

kan slechts worden genomen op grond van de in de onderhavige richtlijn genoemde redenen.

Artikel 42

Iedere Lid-Staat neemt de nodige maatregelen om de beslissingen tot vergunning voor het in de handel brengen onverwijld ter kennis te brengen van het Comité, evenals alle beslissingen tot weigering of tot intrekking van een vergunning voor het in de handel brengen, tot vernietiging van de beslissing tot weigering of intrekking van een vergunning voor het in de handel brengen, tot het verbieden van de aflevering en tot het uit de handel nemen, alsmede de motivering daarvan.

HOOFDSTUK VII

Etikettering en bijsluiter van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik*Artikel 43*

Op de recipiënt waarin het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik zich bevindt en op de buitenverpakking moeten in leesbaar schrift de volgende gegevens vermeld staan die conform de krachtens artikel 5 verstrekte gegevens en bescheiden zijn en door de bevoegde instanties zijn goedgekeurd:

1. de benaming van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, die een fantasienaam of een algemeen gangbare benaming mag zijn, al dan niet met vermelding van een merk of van de naam van de fabrikant of een wetenschappelijke benaming of een formule, al dan niet met vermelding van een merk of van de naam van de fabrikant,
2. onmiddellijk na de benaming van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik: de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling naar werkzame bestanddelen per gebruikseenheid of in percenten, al naar gelang van de farmaceutische vorm, alsmede de merkers in het in artikel 12, tweede alinea, bedoelde geval.

Wanneer er internationale algemene benamingen bestaan die zijn aanbevolen door de Wereldgezondheidsorganisatie, moeten deze altijd worden gebruikt;
3. het referentienummer voor identificatie bij de productie (nummer van de fabricagepartij);
4. het nummer van de vergunning voor het in de handel brengen;
5. naam of handelsnaam en adres of zetel van degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen en eventueel van de fabrikant;
6. diersoorten waarvoor het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is bestemd, wijze van gebruik en wijze van toediening;

7. de wachttijd, ook indien deze nihil is, voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die moeten worden toegediend aan dieren die bestemd zijn voor de menselijke consumptie;
8. de uiterste gebruiksdatum, indien de houdbaarheidstermijn minder dan drie jaar is;
9. zo nodig de bijzondere voorzorgen voor bewaring;
10. zo nodig de krachtens artikel 12, eerste alinea, verplichte aanduidingen;
11. de vermelding „voor diergeneeskundig gebruik”.

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

De bepalingen van de bijlage, deel 1, paragraaf A, van Richtlijn 81/852/EEG zijn van toepassing op de in punt 2 voorgeschreven vermeldingen voor zover zij betrekking hebben op de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling naar werkzame bestanddelen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

Artikel 44

Wanneer het ampullen betreft, dienen de in artikel 43, eerste alinea, bedoelde gegevens op de buitenverpakking te worden vermeld. Op de recipiënt waarin het geneesmiddel zich bevindt, behoeven daarentegen slechts de volgende gegevens voor te komen:

- de benaming van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik;
- de hoeveelheid werkzame bestanddelen;
- de wijze van toediening;
- het referentienummer voor de identificatie bij de productie (nummer van de fabricagepartij);
- de uiterste gebruiksdatum;
- de vermelding „voor diergeneeskundig gebruik”.

Artikel 45

Bij kleine recipiënten, andere dan ampullen, die slechts één gebruiksdosis bevatten en waarop de in artikel 44 bedoelde gegevens niet kunnen worden vermeld, zijn de voorschriften van artikel 43 alleen van toepassing op de buitenverpakking.

Artikel 46

Bij het ontbreken van een buitenverpakking moeten alle gegevens die krachtens de vorige artikelen op deze verpakking zouden moeten voorkomen, worden aangebracht op de recipiënt.

Artikel 47

De in artikel 43, eerste alinea, punten 6, 7, 8, 9, 10 en 11, en in artikel 44, derde en zesde streepje, vermelde gegevens moeten op de buitenverpakking en op de recipiënt waarin de geneesmiddelen zich bevinden, worden vermeld in de taal of de talen van het land waar het produkt in de handel wordt gebracht.

Artikel 48

Wanneer bij de verpakking van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik een bijsluiter is gevoegd nemen de Lid-Staten de nodige maatregelen opdat deze uitsluitend betrekking heeft op dit geneesmiddel.

De bijsluiter dient ten minste de volgende aanwijzingen te bevatten die conform de krachtens artikel 5 verstrekte gegevens en bescheiden zijn en door de bevoegde instanties zijn goedgekeurd:

- a) naam of handelsnaam en adres of zetel van degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen en eventueel van de fabrikant;
- b) benaming en kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling naar werkzame bestanddelen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik.

Wanneer er internationale algemene benamingen bestaan die zijn aanbevolen door de Wereldgezondheidsorganisatie, moeten deze altijd worden gebruikt;

- c) de belangrijkste therapeutische indicaties, contra-indicaties en bijwerkingen voor zover deze gegevens noodzakelijk zijn voor het gebruik van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik;
- d) diersoorten waarvoor het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is bestemd, dosering naar de soort, wijze van gebruik en wijze van toediening, eventueel verdere aanwijzingen voor een juiste toediening;
- e) de wachttijd, ook indien deze nihil is, voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die moeten worden toegediend aan dieren die bestemd zijn voor menselijke consumptie;
- f) zo nodig de bijzondere voorzorgen voor bewaring;

- g) zo nodig de krachtens artikel 12, eerste alinea, verplichte aanduidingen.

Deze aanwijzingen dienen te worden vermeld in de taal of de talen van het land waar het produkt in de handel wordt gebracht. Andere aanwijzingen moeten duidelijk worden gescheiden van de hierboven genoemde.

De Lid-Staten kunnen eisen dat er bij de verpakking van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik een bijsluiter wordt gevoegd.

Artikel 49

Indien de bepalingen van dit hoofdstuk niet worden nageleefd, kunnen de bevoegde instanties van de Lid-Staten, nadat een ingebrekestelling van de betrokkene zonder gevolg is gebleven, overgaan tot schorsing of intrekking van de vergunning voor het in de handel brengen.

Elke beslissing die krachtens de vorige alinea wordt genomen moet nauwkeurig met redenen zijn omkleed. Zij wordt ter kennis gebracht van de betrokkene, onder opgave van de volgens het geldende recht openstaande middelen van beroep en van de termijn waarbinnen het beroep kan worden ingesteld.

Artikel 50

De voorschriften van de Lid-Staten betreffende de voorwaarden voor levering aan het publiek, de vermelding van de prijzen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en de industriële eigendom, worden door de bepalingen van dit hoofdstuk onverlet gelaten.

HOOFDSTUK VIII

Uitvoeringsbepalingen en overgangsmaatregelen*Artikel 51*

Binnen een termijn van 24 maanden na kennisgeving van deze richtlijn doen de Lid-Staten de nodige wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen in werking treden om aan deze richtlijn te voldoen. Zij stellen de Commissie daarvan onverwijld in kennis.

De Lid-Staten delen de Commissie de tekst van alle belangrijke bepalingen van intern recht mede die zij op het onder deze richtlijn vallende gebied vaststellen.

Artikel 52

1. Met betrekking tot de in artikel 24 bedoelde vergunningen die zijn verleend vóór het verstrijken van de in artikel 51 vastgestelde termijn, mogen de Lid-Staten de betrokken ondernemingen een extra termijn van één jaar verlenen om aan het bepaalde in hoofdstuk V te voldoen.

2. De overige bepalingen van deze richtlijn worden binnen een tijdvak van 10 jaar na de in artikel 51 bedoelde kennisgeving geleidelijk toegepast op de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die krachtens vroegere bepalingen in de handel zijn gebracht.

3. Binnen drie jaar na kennisgeving van deze richtlijn stellen de Lid-Staten de Commissie in kennis van het aantal geneesmiddelen voor diergeneeskun-

dig gebruik waarop lid 2 van toepassing is; elk daaropvolgend jaar stellen zij haar in kennis van het aantal van die geneesmiddelen waarvoor de in artikel 4 bedoelde vergunning voor het in de handel brengen nog niet is verleend.

Artikel 53

Deze richtlijn is gericht tot de Lid-Staten.

Gedaan te Brussel, 28 september 1981.

Voor de Raad

De Voorzitter

P. WALKER

RICHTLIJN VAN DE RAAD

van 28 september 1981

inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

(81/852/EEG)

DE RAAD VAN DE EUROPESE
GEMEENSCHAPPEN,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Economische Gemeenschap, inzonderheid op artikel 100,

Gezien het voorstel van de Commissie ⁽¹⁾,

Overwegende dat enerzijds de onderlinge aanpassing, die is ingezet met Richtlijn 81/851/EEG van de Raad van 28 september 1981 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der Lid-Staten inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik ⁽²⁾, moet worden voortgezet en dat anderzijds de toepassing van de in die richtlijn neergelegde beginselen moet worden gewaarborgd;

Overwegende dat van de nog bestaande verschillen, die welke verband houden met de controle op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik het belangrijkste zijn, en voorts dat in artikel 5, tweede alinea, punt 10, van Richtlijn 81/851/EEG overlegging wordt voorgeschreven van gegevens en bescheiden inzake de resultaten van de proeven op het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is aangevraagd;

Overwegende dat normen en voorschriften voor het doen van proeven op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik een doeltreffend middel zijn voor de controle hierop en dus voor de bescherming van de volksgezondheid; dat zij bovendien het verkeer in geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik vergemakkelijken, indien zijn gemeenschappelijke regels stellen voor het uitvoeren van de proeven en de samenstelling van de dossiers;

Overwegende dat wanneer alle Lid-Staten dezelfde normen en voorschriften aannemen, de bevoegde instanties zich kunnen uitspreken op basis van eenvormige proeven en aan de hand van gemeenschappelijke criteria, waardoor verschillen in beoordeling kunnen worden voorkomen;

Overwegende dat de fysisch-chemische, biologische of microbiologische proeven waarvan sprake is in

artikel 5, tweede alinea, punt 10, van Richtlijn 81/851/EEG nauw samenhangen met de punten 3, 4, 6 en 9 van die alinea en dat dus ook de gegevens welke krachtens die punten moeten worden verstrekt, duidelijk dienen te worden omschreven;

Overwegende dat de in artikel 5, tweede alinea, punt 8, van Richtlijn 81/851/EEG genoemde wachttijd moet worden bepaald aan de hand van de resultaten van de in punt 10 van dat artikel genoemde proeven;

Overwegende dat de begrippen „schadelijk” en „therapeutische werking” waarvan sprake is in artikel 11 van Richtlijn 81/851/EEG, slechts in onderling verband kunnen worden onderzocht en slechts een relatieve betekenis hebben, die moet worden beoordeeld aan de hand van de stand van de wetenschap en met inachtneming van de bestemming van het geneesmiddel; dat uit de gegevens en bescheiden die bij de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gevoegd, moet blijken dat bij afweging van het belang van de therapeutische werking, ten opzichte van mogelijke risico's, het therapeutische belang de doorslag geeft; dat indien zulks niet het geval is de aanvraag moet worden afgewezen;

Overwegende dat de kwaliteit van de proeven het belangrijkste is; dat derhalve proeven die overeenkomstig deze voorschriften zijn verricht, moeten worden aanvaard ongeacht de nationaliteit van de hierbij betrokken deskundigen of het land waar zij worden verricht,

HEEFT DE VOLGENDE RICHTLIJN
VASTGESTELD:*Artikel 1*

De Lid-Staten nemen de nodige maatregelen opdat de gegevens en bescheiden die krachtens artikel 5, tweede alinea, punten 3, 4, 6, 8, 9 en 10, van Richtlijn 81/851/EEG bij de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moeten worden gevoegd, worden overgelegd overeenkomstig de bijlage bij de onderhavige richtlijn.

In geval krachtens artikel 5, tweede alinea, punt 10, sub a) en b), van bovengenoemde richtlijn een

⁽¹⁾ PB nr. C 152 van 5. 7. 1976, blz. 11.⁽²⁾ Zie blz. 1 van dit Publikatieblad.

bibliografische documentatie wordt verstrekt, zijn de bepalingen van de onderhavige richtlijn van overeenkomstige toepassing.

Artikel 2

Het in artikel 16 van Richtlijn 81/851/EEG bedoelde Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik kan ieder vraagstuk in verband met de toepassing van deze richtlijn onderzoeken.

Artikel 3

De Lid-Staten treffen de maatregelen die nodig zijn om binnen vierentwintig maanden na kennisgeving van deze richtlijn aan deze richtlijn te voldoen. Zij stellen de Commissie daarvan onverwijld in kennis.

De Lid-Staten dragen zorg voor kennisgeving aan de Commissie van de tekst van de nationale bepalingen van wezenlijk belang welke zij op het door deze richtlijn bestreken gebied vaststellen.

Artikel 4

Deze richtlijn is gericht tot de Lid-Staten.

Gedaan te Brussel, 28 september 1981.

Voor de Raad

De Voorzitter

P. WALKER

BIJLAGE

DEEL 1

ANALYTISCHE (FYSISCH-CHEMISCHE, BIOLOGISCHE OF MICROBIOLOGISCHE) PROEVEN OP GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

A. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN DE BESTANDDELEN

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 5, tweede alinea, punt 3, van Richtlijn 81/851/EEG bij de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd, waarbij eventuele wijzigingen ten opzichte van deze voorschriften om redenen die verband houden met de vooruitgang van de wetenschap, uitvoerig moeten worden gemotiveerd.

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

- van het werkzame bestanddeel of van de werkzame bestanddelen;
- van het bestanddeel of de bestanddelen van het excipiëns, ongeacht hun aard en de gebruikte hoeveelheid, met inbegrip van kleurstoffen, conserveermiddelen, stabilisatoren, verdikkingsmiddelen, emulgatoren, anti-agglutinatiemiddelen, smaakverbeterende stoffen, aromatische stoffen, drijfgassen, enz.;
- van de bestanddelen die aan het middel zijn farmaceutische vorm geven en die met het middel worden ingenomen of, meer algemeen, aan het dier worden toegediend.

Deze gegevens worden aangevuld met alle dienstige inlichtingen over de recipiënt en eventueel over de wijze van sluiting.

2. Onder „algemeen gebruikelijke termen” ter aanduiding van de bestanddelen van het geneesmiddel dient men, onverminderd de overige gegevens, waarvan sprake is in artikel 5, tweede alinea, punt 3, van Richtlijn 81/851/EEG, te verstaan:

- bij produkten welke voorkomen in de Europese farmacopee of, indien zulks niet het geval is, in de nationale farmacopee van één van de Lid-Staten: verplicht, de hoofdbenaming in de betreffende monografie, onder verwijzing naar de bedoelde farmacopee;
- bij andere produkten: de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming, die gecombineerd kan worden met een andere algemene benaming, of, zo deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; produkten zonder algemene internationale benaming of zonder exacte wetenschappelijke

benaming dienen te worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van verkrijging, zo nodig aangevuld met alle andere dienstige vermeldingen;

- bij kleurstoffen: de aanduiding door de „E”-nummers die daarvoor zijn vastgesteld bij Richtlijn 78/25/EEG van de Raad van 12 december 1977 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de Lid-Staten inzake stoffen die kunnen worden toegevoegd aan geneesmiddelen om deze te kleuren ⁽¹⁾, gewijzigd bij Richtlijn 81/464/EEG ⁽²⁾.

3. Ter aanduiding van de „kwantitatieve samenstelling van de bestanddelen van het geneesmiddel” dient, naar gelang van de farmaceutische vorm, voor de werkzame bestanddelen het gewicht of het aantal internationale eenheden te worden aangegeven, hetzij per in te nemen eenheid, hetzij per gewichts- of volume-eenheid en voor de bestanddelen van het excipiëns, het gewicht of het volume van ieder van die bestanddelen, rekening houdend met de in het hierna volgende punt B verstrekte bijzonderheden.

Deze gegevens dienen te worden aangevuld:

- bij geneesmiddelen die in druppelvorm worden toegediend, met het gewicht van elk werkzaam bestanddeel per aantal druppels dat overeenkomt met de aanbevolen dosis;
- bij siropen, emulsies, granula en andere farmaceutische vormen van geneesmiddelen die volgens een bepaalde maat moeten worden toegediend, het gewicht van elk werkzaam bestanddeel per maateenheid.

Werkzame bestanddelen in de vorm van verbindingen of van derivaten dienen kwantitatief te worden aangegeven met hun totale gewicht en, indien zulks noodzakelijk of belangrijk is, met het gewicht van het werkzame molecuulgedeelte of van de werkzame molecuulgedeelten (voor chlooramfenicolpalmitaat bij voorbeeld wordt het gewicht van de ester en het overeenkomstige gewicht van het chlooramfenicol aangegeven).

Biologische eenheden van chemisch niet bepaalde produkten waarover geen voldoende bibliografische documentatie voorhanden is, dienen zo te worden uitgedrukt dat op ondubbelzinnige wijze de werkzaamheid van de stof wordt aangegeven, bij voorbeeld door het fysiologische effect te vermelden waarop de gehaltesbepaling berust.

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

⁽²⁾ PB nr. L 183 van 4. 7. 1981, blz. 33.

B. BESCHRIJVING VAN DE BEREIDINGSWIJZE

De krachtens artikel 5, tweede alinea, punt 4, van Richtlijn 81/851/EEG bij de aanvraag om een vergunning gevoegde „korte beschrijving van de bereidingswijze” moet een bevredigend inzicht geven in de aard van de verrichte handelingen.

Hiertoe moet de beschrijving ten minste bevatten:

- de verschillende fabricagefasen, zodat men kan nagaan of de voor de farmaceutische vormgeving gebruikte methodes niet kunnen leiden tot verandering van de bestanddelen;
- in geval van continue produktie, alle inlichtingen over de waarborgen betreffende de homogeniteit van het eindpreparaat;
- het daadwerkelijk gebruikte fabricagevoorschrift, met kwantitatieve opgaven van alle gebruikte stoffen, waarbij de hoeveelheden excipiëntia evenwel bij benadering kunnen worden opgegeven, voor zover de farmaceutische vorm dit nodig maakt; produkten die gedurende de fabricage verdwijnen, moeten worden vermeld;
- de opgave van de fabricagestadia waarin monsternezingen plaatsvinden met het oog op de proeven tijdens het fabricageproces, wanneer dit blijkens andere gegevens uit het dossier noodzakelijk is voor de kwaliteitscontrole van het geneesmiddel.

C. CONTROLE DER GRONDSTOFFEN

Voor de toepassing van deze paragraaf moeten onder „grondstoffen” worden verstaan, alle bestanddelen van het geneesmiddel en, indien nodig, de recipiënt, zoals genoemd in punt A, sub 1.

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

1. In de farmacopees opgenomen grondstoffen

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

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

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

Wanneer evenwel een in de Europese farmacopee of in de farmacopee van één van de Lid-Staten opgenomen grondstof bereid is volgens een methode waarbij niet in de monografie van deze farmacopee opgenomen onzuiverheden in de grondstof kunnen achterblijven, moet van deze onzuiverheden alsmede van het maximum toelaatbare gehalte overgelegd worden gemaakt en moet een passende onderzoekmethode worden voorgesteld.

De verwijzing naar enige farmacopee uit een derde land kan slechts worden toegestaan indien de stof noch in de Europese, noch in de betrokken nationale farmacopee wordt beschreven; in dat geval wordt de gebruikte monografie overgelegd, eventueel vergezeld van een onder verantwoordelijkheid van de aanvrager gemaakte vertaling.

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

Het routineonderzoek dat moet worden verricht op elke partij grondstoffen, dient te worden aangegeven in de aanvraag voor het in de handel brengen. Dit onderzoek moet het mogelijk maken het bewijs te leveren dat elke partij grondstoffen voldoet aan de kwaliteitseisen van de betrokken monografie van de farmacopee.

Voor het geval dat de specificatie van een monografie van de Europese farmacopee of van de nationale farmacopee van een Lid-Staat onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van het produkt te waarborgen kunnen de bevoegde instanties van de aanvrager een meer passende specificatie eisen.

2. Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen

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

- a) *de benaming van de stof*, overeenkomstig punt A, sub 2, dient te worden aangevuld met de commerciële of de wetenschappelijke synoniemen;
- b) *de beschrijving van de stof*, op dezelfde wijze opgesteld als een monografie uit de Europese farmacopee, dient te zijn vergezeld van alle nodige bewijsstukken, met name, indien nodig, betreffende de moleculaire structuur; deze bewijsstukken dienen een beknopte aanduiding van de wijze van synthetische vervaardiging te bevatten. Bij produkten die slechts door hun bereidingswijze kunnen worden gedefinieerd, moet deze voldoende nauwkeurig worden beschreven om een in samenstelling en werking constant produkt te kunnen karakteriseren;
- c) *de identificatieproeven* kunnen worden gesplitst in volledige technieken, zoals deze werden gebezigd bij de ontwikkeling van het geneesmiddel, en in proeven die bij wijze van routine dienen te worden verricht;
- d) *de zuiverheidsproeven* dienen te worden beschreven in het licht van alle te verwachten onzuiverheden, met name van die welke een schadelijke werking kunnen hebben, en, zo nodig, van die welke, gezien de samenstelling van het geneesmiddel waarop de aanvraag betrekking heeft, de stabiliteit van het geneesmiddel of de resultaten van het analytische onderzoek ongunstig kunnen beïnvloeden;

- e) de gehaltebepaling of -bepalingen moeten uitvoerig worden beschreven opdat zij reproduceerbaar zijn bij op verzoek van de bevoegde overheidsinstanties verrichte controles; bijzondere apparatuur die daarbij mogelijk wordt gebruikt, dient voldoende nauwkeurig te worden beschreven, eventueel met toevoeging van een schema; de formules van de in het laboratorium gebruikte reagentia dienen zo nodig te worden aangevuld met de beschrijving van de bereidingswijze.

De standaardafwijking en de betrouwbaarheid van de methode en de grenzen waarbinnen de resultaten aanvaardbaar zijn, dienen nauwkeurig te worden aangegeven en eventueel te worden gemotiveerd, rekening houdend met de mogelijkheden en met de stand van de wetenschappelijke kennis.

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

- f) de eventuele bijzondere voorzorgen voor bewaring en, zo nodig de bewaartermijn van de grondstof moeten worden opgegeven.

D. CONTROLES TIJDENS DE VERVAARDIGING

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

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

Hetzelfde geldt wanneer de controles tijdens de vervaardiging bepalend zijn voor de kwaliteitscontrole van het eindprodukt, met name wanneer het geneesmiddel in belangrijke mate wordt bepaald door de wijze van vervaardiging.

E. CONTROLE OP HET EINDPRODUKT

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

1. Algemene eigenschappen van de verschillende farmaceutische vormen

Bepaalde controles van algemene eigenschappen, die tijdens het vervaardigingsproces kunnen worden verricht, moeten verplicht voorkomen onder de proeven op het eindprodukt.

Ter oriëntatie worden, onder voorbehoud van eventuele voorschriften van de Europese farmacopee of van de nationale farmacopees van de Lid-Staten, in punt 5 de algemene eigenschappen genoemd die voor verschillende farmaceutische vormen gecontroleerd moeten worden.

Deze controles hebben, telkens wanneer zulks nodig is, betrekking op de bepaling van het gemiddeld gewicht en de toegelaten spreiding, op de mechanische, fysische of microbiologische proeven op de organoleptische eigenschappen zoals helderheid, kleur en smaak, op fysische eigenschappen zoals dichtheid, pH, brekingsindex, enz. Voor elk van deze eigenschappen moeten door de aanvrager in elk afzonderlijk geval normen en aanvaardbaarheids grenzen worden omschreven.

2. Identificatie en gehaltebepaling van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen

In de uiteenzetting over de techniek voor de analyse van het eindprodukt moeten de methoden die voor het identificeren en bepalen van het gehalte van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen zijn gevolgd hetzij ten aanzien van een gemiddeld, voor de fabricagepartij representatief monster, hetzij ten aanzien van een aantal afzonderlijke beschouwde gebruikseenheden, met voldoende bijzonderheden worden beschreven om zonder meer reproduceerbaar te zijn.

In alle gevallen moeten de methoden stroken met de stand van de wetenschappelijke vooruitgang en nadere gegevens en bewijzen verschaffen zowel over de standaardafwijkingen en de betrouwbaarheid van de analysemethode, als over de maximaal toelaatbare afwijkingen.

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

Een bepaling van de biologische activiteit is verplicht wanneer de fysisch-chemische methoden onvoldoende inlichtingen verstrekken over de kwaliteit van het produkt.

Wanneer uit de gegevens van punt B een aanzienlijke overmaat van een werkzaam bestanddeel bij de vervaardiging van het geneesmiddel blijkt, moet in de beschrijving van

de methoden voor de controle op het eindproduct eventueel een chemisch onderzoek of zelfs een toxicologisch-farmacologisch onderzoek zijn opgenomen naar de verandering die dit bestanddeel heeft ondergaan, eventueel vergezeld van een karakterisering of gehaltebepaling van de afbraakproducten.

3. Identificatie en gehaltebepaling van de bestanddelen van het excipiëns

De bepaling van de bovenste grenswaarde is verplicht voor die bestanddelen van het excipiëns, waarop de bepalingen inzake vergiften van toepassing zijn of die worden toegepast als conserveermiddel; van bestanddelen, die het functioneren van de organen kunnen beïnvloeden, dient een kwantitatieve bepaling te worden uitgevoerd.

Met de voor de identificatie van de kleurstoffen beschreven techniek moet kunnen worden nagegaan of zij zijn toegestaan krachtens Richtlijn 78/25/EEG.

Voor zover zulks noodzakelijk is, dienen de andere bestanddelen van het excipiëns ten minste te worden geïdentificeerd.

4. Proeven betreffende de onschadelijkheid

Los van de toxicologisch-farmacologische proeven die met de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen worden overgelegd, dienen in het analytische gedeelte van het dossier de controles voor te komen die zijn verricht inzake onschadelijkheid (abnormale toxiciteit) of lokale tolerantie bij proefdieren, zulks telkens wanneer deze proeven als routineproeven nodig zijn ter controle van de kwaliteit van het geneesmiddel.

5. Algemene kenmerken die systematisch moeten worden gecontroleerd bij geneesmiddelen naar gelang van hun farmaceutische vorm

De hierna gestelde eisen worden gegeven ter oriëntatie en onder voorbehoud van eventuele voorschriften in de Europese farmacopee of de nationale farmacopees van de Lid-Staten:

- *Tabletten en pillen*: kleur, gewicht en toegelaten spreiding van het gewicht per eenheid; indien nodig, uiteenvaltijd met vermelding van de voor de vaststelling daarvan gebruikte methode;
- *Dragees*: kleur, uiteenvaltijd met vermelding van de voor de vaststelling daarvan gebruikte methode; gewicht van de dragees, kerngewicht en toegelaten spreiding van het gewicht per eenheid;
- *Capsules van harde en zachte gelatine*: kleur, uiteenvaltijd met vermelding van de voor de vaststelling daarvan gebruikte methode; uiterlijk en gewicht van de inhoud met toegelaten spreiding van het gewicht per eenheid;
- *Zuurbestendige preparaten (tabletten, capsules van harde en zachte gelatine en granules)*: behalve de speciale eisen voor elke farmaceutische vorm, de gegevens betreffende de resistentieduur en de uiteenvaltijd bij een veranderlijke zuurheidsgraad (bij verschillende pH), met vermelding van de voor de vaststelling daarvan gebruikte methode;
- *Preparaten met een speciale beschermende omhulling (tabletten, capsules van harde en zachte gelatine en granules)*: behalve de speciale eisen voor elke farmaceutische vorm, controle van de doeltreffendheid van de omhulling met het oog op het nagestreefde doel;
- *Preparaten die hun werkzame bestanddelen geleidelijk afgeven*: behalve de speciale eisen voor elke farmaceutische vorm, de eisen in verband met de geleidelijke afgifte, met vermelding van de methode welke voor de vaststelling werd gebruikt;
- *Ouwels, poeders en sachets*: aard en gewicht van de inhoud en toegelaten spreiding van het gewicht per eenheid;
- *Injectiepreparaten*: kleur, volume en toegelaten spreiding van dit volume; pH, helderheid van de oplossing, toegelaten grootte van de deeltjes in geval van suspensies; controle van de steriliteit, met beschrijving van de methoden en, indien nodig, test op de afwezigheid van pyrogene stoffen met beschrijving van de methode;
- *Ampullen met vaste inhoud*: hoeveelheid van het geneesmiddel per ampul en toegelaten gewichtsgrenzen; proeven en eisen in verband met de steriliteit;
- *Ampullen met drinkbare inhoud*: kleur, uiterlijk, volume en toegelaten spreiding;
- *Zalven, crèmes, enz.*: kleur en consistentie, toegelaten gewicht en marges, aard van de verpakkingvorm, in bepaalde gevallen, microbiologische controle;
- *Suspensies*: kleur, wanneer zich bezinksels vormen, resuspendeerbaarheid;
- *Emulsies*: kleur, aard, stabiliteit;
- *Zetpillen, stiften en preparaten bestemd om in de baarmoederholte te worden ingebracht*: kleur, gewicht en toegelaten spreiding van het gewicht per eenheid; smeltemperatuur of uiteenvaltijd met beschrijving van de methode;
- *Aërosols*: beschrijving van het recipiënt en van het ventiel met nadere gegevens over de afgifte; toegelaten grootte der deeltjes wanneer het geneesmiddel bestemd is voor inhalatie;
- *Oogdruppels, oogzalven en oogbaden*: kleur, uiterlijk; steriliteitscontrole met beschrijving van de methode; in voorkomend geval, helderheid of toegelaten grootte van de deeltjes in geval van suspensies; pH-bepaling;
- *Siropen, oplossingen, enz.*: kleur, uiterlijk;
- *Voormengsels voor diervoeders met medicinale werking*: behalve de eisen die eigen zijn aan iedere farmaceutische vorm, alle nuttige aanwijzingen in verband met de kenmerken van het voormengsel aan de hand waarvan een diervoeder met medicinale werking kan worden bereid dat voldoende homogeen en voldoende stabiel is;
- *Preparaten bestemd om via het tepelkanaal in de uier te worden ingebracht*: kleur, consistentie; gewicht van de

inhoud en, bij produkten in de vorm van een injecteerbare eenheidsdosis, bruikbaar gewicht met toelaatbare afwijking; steriliteitscontrole; pH-bepaling.

F. HOUDBAARHEIDSPROEVEN

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

De onderzoeken op grond waarvan de door de aanvrager voorgestelde houdbaarheidstermijn kon worden bepaald worden beschreven; wanneer het voormengsels voor diervoeders met medicinale werking betreft, dienen zo nodig tevens aanwijzingen te worden verstrekt over de

houdbaarheidstermijn van de diervoeders met medicinale werking die op basis van deze voormengsels volgens de aanbevolen gebruiksaanwijzing worden vervaardigd.

Wanneer een eindprodukt toxische afbraakprodukten kan opleveren, dient de aanvrager daarvan opgave te doen en de methoden voor hun identificatie of analyse te verschaffen.

De conclusies moeten de resultaten bevatten van de analyses die het bewijs leveren voor de voorgestelde houdbaarheidstermijn in normale omstandigheden of, eventueel, in bijzondere bewaringsomstandigheden.

Een beschrijving van de interactie tussen het geneesmiddel en het recipiënt moet worden overgelegd in alle gevallen waarin een dergelijk gevaar denkbaar is, met name wanneer het gaat om injecteerbare preparaten of om aerosols voor inwendig gebruik.

DEEL 2

TOXICOLOGISCHE EN FARMACOLOGISCHE PROEVEN

Er moet rekening worden gehouden met de bescherming van het dier als levend wezen; erkend wordt evenwel dat inzake de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik een zekere toxiciteit en een zeker risico voor het dier aanvaardbaar zijn, op voorwaarde dat deze toxiciteit geen gevolgen heeft voor de mens en wanneer de behandeling van het dier gerechtvaardigd is uit therapeutisch en/of economisch opzicht.

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

HOOFDSTUK I

UITVOERING VAN DE PROEVEN

A. INLEIDING

Uit de toxicologische en farmacologische proeven moeten blijken:

1. de toxiciteitsgrenzen van het geneesmiddel en de eventuele gevaarlijke of ongewenste bijwerking ervan in de voor dierlijk gebruik aangegeven omstandigheden, bij de vaststelling van welke werkingen rekening wordt gehouden met de ernst van de ziekte-toestand;
2. de farmacologische eigenschappen in kwalitatief en kwantitatief verband met het aanbevolen gebruik bij het dier;
3. in welke mate en hoe lang er na het gebruik van het betrokken geneesmiddel bij het dier in de uit dat dier

verkregen levensmiddelen residuen aanwezig zijn, wat de eventuele nadelige effecten van deze residuen zijn voor de mens en welke nadelen eraan verbonden zijn ten aanzien van de industriële verwerking van de levensmiddelen.

Alle resultaten moeten betrouwbaar zijn en algemene geldigheid bezitten. Voor zover zulks zinvol is, moet bij het uitwerken van de methoden van onderzoek en bij de evaluatie van de resultaten gebruik worden gemaakt van wiskundig-statistische methoden. Bovendien is het noodzakelijk de klinici voor te lichten omtrent de mogelijke bruikbaarheid van het produkt in de therapie en omtrent de risico's die aan het gebruik ervan zijn verbonden.

B. STUDIE VAN DE TOXICITEIT

1. Toxiciteit bij eenmalige toediening

Onder proef inzake toxiciteit bij eenmalige toediening wordt verstaan de kwalitatieve en kwantitatieve bestudering van de toxiciteitsverschijnselen die zich kunnen voordoen na eenmalige toediening van de werkzame stof(fen) van het geneesmiddel in de mengverhouding waarin zij in het geneesmiddel aanwezig zijn.

Telkens wanneer zulks noodzakelijk wordt geacht moet het produkt in zijn farmaceutische vorm worden onderworpen aan een acute-toxiciteitsproef.

De proef inzake toxiciteit bij eenmalige toediening moet op ten minste twee soorten zoogdieren van een bepaalde stam worden uitgevoerd, waarbij het produkt normaliter langs ten minste twee wegen wordt toegediend. De studie op twee soorten zoogdieren kan worden vervangen door de studie op één zoogdierensoort en een diersoort van een

andere klasse, waarvoor het geneesmiddel bestemd is. Eén van de vormen van toediening moet gelijk aan of van dezelfde aard zijn als die welke wordt aanbevolen voor het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is, terwijl bij de andere de zekerheid moet bestaan dat het produkt wordt geresorbeerd. De studie moet worden verricht op een gelijk aantal mannelijke en vrouwelijke dieren.

Deze studie moet de waargenomen symptomen beschrijven, met inbegrip van de lokale verschijnselen, en, voor zover mogelijk, de LD₅₀ aangeven met het 95 %-betrouwbaarheidsinterval. De duur van de waarneming van de proefdieren moet door degene die de proef verricht worden gepreciseerd en mag niet minder dan één week bedragen.

In geval van combinatie van werkzame bestanddelen moet worden nagegaan of er zich al dan niet potentialisatieverschijnselen of nieuwe toxische effecten voordoen.

2. Toxiciteit bij herhaalde toediening

De proeven inzake toxiciteit bij herhaalde toediening hebben ten doel de functionele en/of anatomisch-pathologische veranderingen bij herhaalde toediening van het onderzochte werkzame bestanddeel of van de onderzochte combinatie van werkzame bestanddelen vast te stellen en te bepalen in welke omstandigheden, afhankelijk van de doseringen, deze veranderingen zich voordoen.

In het algemeen is het wenselijk ten minste één proef te nemen waarvan de duur afhankelijk is van de klinische toepassingsomstandigheden en die ten doel heeft de experimentele onschadelijkheidsgrenzen van het onderzochte produkt tijdens de proef vast te stellen. Degene die de proef verricht moet omvang en duur van de proeven alsmede de gekozen doses verantwoorden.

Indien degene die verantwoordelijk is voor de te nemen proeven het, in het bijzonder in verband met de gebruiksaanwijzing van het geneesmiddel, dienstig acht dit onderzoek niet te verrichten, is hij verplicht zulks voldoende te motiveren.

De toxiciteitsproeven met herhaalde toediening moeten op twee soorten zoogdieren worden uitgevoerd waarvan er één niet tot de orde der knaagdieren mag behoren. De studie op twee soorten zoogdieren kan worden vervangen door de studie op een zoogdierensoort en een andere diersoort waarvoor het geneesmiddel bestemd is. Bij de keuze van de wijze(n) van toediening moet rekening worden gehouden met de wijzen van toediening die voor therapeutisch gebruik zijn voorgeschreven en met de resorptiemogelijkheden. De wijze en het tijdschema van toediening alsmede de duur van de proeven moeten duidelijk worden aangegeven.

Het is raadzaam de hoogste dosis zodanig te kiezen dat zij schadelijke gevolgen heeft; met behulp van de geringere doses kan dan de tolerantie marge van het nieuwe produkt bij het dier worden bepaald.

De beoordeling van de toxische werking geschiedt op basis van het onderzoek van het gedrag, de groei, het bloedbeeld en de functieproeven, in het bijzonder die welke betrekking hebben op de excretieorganen, alsmede eventueel op basis van autopsieverslagen en de resultaten van het daar-

mede verband houdende histologische onderzoek. Bij de keuze van het type en de omvang van elke onderzoekscategorie dient rekening te worden gehouden met de gebruikte diersoort en met de stand van de wetenschappelijke kennis.

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens de voorschriften van deze richtlijn bestudeerde stoffen kunnen de toxiciteitsproeven bij herhaalde toediening op gepaste en door de proefnemer verantwoorde wijze worden vereenvoudigd, behalve wanneer bij het onderzoek van de toxiciteit potentialisatieverschijnselen of nieuwe toxische effecten aan de dag zijn getreden. Met deze reeds bekende en volgens de onderhavige voorschriften bestudeerde stoffen worden die stoffen gelijkgesteld welke na een ten minste driejarige en zeer verbreide toepassing bij de behandeling van zieke mensen of zieke dieren en na gecontroleerde onderzoeken onschadelijk zijn gebleken.

3. Tolerantie bij het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is

Deze studie moet worden uitgevoerd bij alle diersoorten waarvoor het geneesmiddel bestemd is. Zij is erop gericht op de diersoort(en) waarvoor het geneesmiddel bestemd is, proeven inzake lokale en algemene tolerantie te verrichten waarbij een getolereerde dosis die groot genoeg is om een adequate veiligheidsmarge te bepalen en de klinische intolerantiesymptomen bij toediening langs de aanbevolen weg(en) worden vastgesteld, voor zover dat kan worden bereikt door verhoging van de therapeutische dosis. In het protocol van de proefnemingen moeten zoveel mogelijk bijzonderheden worden verstrekt over de verwachte farmacologische effecten en de ongewenste neveneffecten, waarbij deze laatste moeten worden geraamd met inachtneming van de eventueel zeer hoge waarde van de proefdieren.

Het geneesmiddel wordt toegediend langs de wegen waarmee de nagestreefde farmacologische effecten kunnen worden bereikt.

Indien de proeven moeten worden verricht op dieren waarvan de prijs per stuk zeer hoog is, mag de in het aanhangsel beschreven sequentiële methode worden toegepast bij de proeven.

4. Toxiciteit voor de foetus

Deze proef bestaat in het onderzoeken van de ongeboren vrucht op toxische en abortieve verschijnselen wanneer het onderzochte geneesmiddel ook bestemd is om aan het wijfje te worden toegediend tijdens de dracht. Wanneer uit de experimentele onderzoeken die in verband met de effecten van de residuen zijn verricht, toxiciteit bij de foetus is gebleken of wanneer andere waarnemingen naast deze studies twijfel dienaangaande doen ontstaan, kunnen proeven worden verlangd op het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is. Deze kunnen in het kader van de klinische proeven worden verricht.

5. Onderzoek van de voortplantingsfunctie

Indien de resultaten van de andere verrichte experimenten aanwijzingen bevatten op grond waarvan veranderingen in

de vruchtbaarheid van het mannetje of het wijfje dan wel schadelijke gevolgen voor het nageslacht kunnen worden vermoed, dient de vruchtbaarheid op adequate wijze te worden gecontroleerd.

Een excipiëns dat voor de eerste maal op farmaceutisch gebied wordt gebruikt, moet als een werkzaam bestanddeel worden behandeld.

C. STUDIE VAN DE FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

1. Farmacodynamica

Onder farmacodynamica wordt verstaan het onderzoek naar de door het geneesmiddel teweeggebrachte normale of langs experimentele weg veroorzaakte veranderingen in het functioneren van het organisme.

Dit onderzoek moet op tweeërlei wijze worden verricht.

In de eerste plaats moeten op toereikende wijze de werkingen worden omschreven die aan de aanbevolen praktische toepassingen ten grondslag liggen, waarbij de resultaten in kwantitatieve vorm worden uitgedrukt (curven dosis — uitwerking, tijd — uitwerking of andere) en, zoveel mogelijk, in vergelijking met een produkt waarvan de werkzaamheid goed bekend is. Indien voor een produkt een hogere therapeutische coëfficiënt wordt aangegeven, moet het verschil worden aangetoond aan de hand van het betrouwbaarheidsinterval.

In de tweede plaats moet een algemene farmacologische beoordeling van de stof worden verstrekt, waarbij bijzondere aandacht dient te worden geschonken aan de mogelijkheid van neveneffecten. In het algemeen behoren de voornaamste functies te worden onderzocht, en dit des te grondiger naarmate de doses die de bedoelde neveneffecten teweeg kunnen brengen dicht bij de doses die de therapeutische werkingen veroorzaken waarvoor het produkt wordt aanbevolen.

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

Behoudens aannemelijke motivering moeten ook de eventuele kwantitatieve wijzigingen van de werking na herhaalde toediening der doses worden onderzocht.

Combinaties van werkzame stoffen kunnen het resultaat zijn van hetzij farmacologische premissen, hetzij klinische indicaties. In het eerste geval moet het farmacodynamische onderzoek de interacties aantonen die de combinatie als zodanig voor klinisch gebruik aanbevelenswaardig maken. In het tweede geval, waarin de wetenschappelijke rechtvaardiging van de combinatie op de klinische beproeving gebaseerd moet zijn, dient te worden nagegaan of de van de combinatie verwachte uitwerkingen kunnen worden aangetoond bij het dier; hierbij moet ten minste de belang-

rijkheid van de neveneffecten worden gecontroleerd. Indien een combinatie een nieuwe werkzame stof bevat, moet deze vooraf grondig zijn bestudeerd.

2. Farmacokinetica

Onder farmacokinetica wordt verstaan het onderzoek naar de verandering die stoffen in het organisme ondergaan. Zij omvat het onderzoek naar de absorptie, de verdeling, de biochemische omzetting (metabolisme) en de eliminatie.

De bestudering van deze verschillende fasen kan geschieden met behulp van fysische, chemische of biologische methoden, alsmede door waarneming van de farmacodynamische werking van het geneesmiddel zelf.

De gegevens betreffende de verdeling en de eliminatie zijn noodzakelijk voor chemo-therapeutische produkten (antibiotica, enz.) en voor produkten waarvan het gebruik op niet-farmacodynamische effecten berust, alsmede in alle gevallen waarin de verkregen gegevens onmisbaar zijn voor de toepassing bij het dier of voor kennis van de residuen in levensmiddelen.

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens de bepalingen van deze richtlijn bestudeerde stoffen kunnen de farmacokinetische onderzoeken achterwege blijven, indien de toxicologische effecten en de klinische proefnemingen zulks rechtvaardigen. Met deze reeds bekende en volgens deze normen bestudeerde stoffen worden die stoffen gelijkgesteld welke na een ten minste driejarige en zeer uitgebreide toepassing bij de behandeling van zieke mensen of dieren en na gecontroleerde onderzoeken doelmatig en onschadelijk zijn gebleken.

D. STUDIE VAN DE RESIDUEN

Bij de toepassing van deze richtlijn wordt onder „residu” verstaan alle werkzame bestanddelen of de metaboliëten daarvan die overblijven in vlees of andere levensmiddelen afkomstig van het dier waaraan het betrokken geneesmiddel is toegediend.

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

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

1. Bepaling van de residuen

Bij de vaststelling van de residuen moet met name rekening worden gehouden met de resultaten van de farmacokinetische proeven. Op veranderlijke tijden na de laatste toediening van het geneesmiddel aan het proefdier worden de aanwezige hoeveelheden residuen bepaald door middel

van geschikte fysische, chemische of biologische methoden; de technische modaliteiten, de betrouwbaarheid en de gevoeligheid van de toegepaste methoden moeten worden aangegeven. De resultaten moeten zoveel mogelijk worden gecontroleerd als dit praktische waarde heeft, op zijn minst door middel van steekproeven op zieke dieren waarvoor het betrokken geneesmiddel wordt aanbevolen.

Het is volstrekt noodzakelijk om bij een routineonderzoek toepasbare controlemethoden voor te stellen, met een gevoeligheidsgrens die het mogelijk maakt om in eetbare producten van dierlijke oorsprong met zekerheid concentraties van residuen aan te tonen waarvan kan worden gevreesd dat zij de gezondheid kunnen schaden.

2. Studie van de effecten van de residuen

a) Toxiciteit van de residuen bij orale toediening

De studie van de toxiciteit van de residuen bij orale toediening wordt op een verschillende wijze uitgevoerd naar gelang het gaat om een geneesmiddel dat zonder te zijn omgezet wordt geëlimineerd dan wel om een gemetaboliseerd geneesmiddel. In het eerstgenoemde geval is het mogelijk de proeven direct op het geneesmiddel uit te voeren. In het tweede geval moeten de proeven eveneens worden uitgevoerd op de voornaamste metabolieten die voornamelijk worden aangetroffen in levensmiddelen. Indien deze niet kunnen worden geïsoleerd of gesynthetiseerd, moet de toxiciteit op andere wijze worden bestudeerd; in dat geval kan worden overgegaan tot bestudering van de „relaistoxiciteit“.

De proefnemingen moeten via orale toediening op twee soorten zoogdieren worden uitgevoerd, waarvan er één niet tot de orde der knaagdieren mag behoren. De gebruikelijke duur ervan bedraagt 3 tot 6 maanden. Indien de proeven direct op het geneesmiddel of op een metaboliet worden uitgevoerd, moeten de doses worden vastgesteld met inachtneming van de werkelijk aanwezige residuen en zodanig worden gekozen dat de grootste dosis zoveel mogelijk schadelijke effecten aan het licht brengt, waarbij dan aan de hand van geringere doses de tolerantie marge bij het dier kan worden bepaald. Indien wordt overgegaan tot bestudering van de „relaistoxiciteit“, wordt de gradatie van de doses naar boven beperkt door de hoeveelheid residuen die werkelijk aanwezig zijn.

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

b) Andere effecten van de residuen bij orale toediening

De effecten van de residuen op de voortplantingsfuncties moeten worden gecontroleerd bij mannelijke en vrouwelijke knaagdieren.

Proeven die kankerverwekkende effecten aan het licht kunnen brengen zijn onontbeerlijk:

1. bij stoffen die een nauwe chemische verwantschap vertonen met verbindingen waarvan is gebleken dat ze kankerverwekkend of medekankerverwekkend zijn;
2. bij stoffen die bij de bestudering van toxiciteit bij herhaalde toediening verdachte verschijnselen hebben veroorzaakt;
3. wanneer uit de resultaten van de bestudering van de mutagene effecten blijkt dat er gevaar voor kanker bestaat.

Proeven die teratogene effecten aan het licht kunnen brengen zijn onontbeerlijk bij:

1. stoffen die een nauwe chemische verwantschap vertonen met producten waarvan is gebleken dat zij teratogeen zijn;
2. stoffen die bij de bestudering van de effecten op de voortplantingsfuncties verdachte verschijnselen hebben veroorzaakt;
3. nieuwe moleculen met een chemische structuur die geen verwantschap vertoont met die van bekende producten.

De bestudering van de teratogene effecten moet geschieden aan de hand van ten minste twee diersoorten: het konijn (van een ras dat gevoelig is voor stoffen waarvan is gebleken dat zij toxisch zijn voor de foetus) en de rat of de muis (waarbij de stam moet worden aangegeven). De modaliteiten van de proef (aantal dieren, doses, moment van toediening en criteria voor de beoordeling van de resultaten) worden bepaald met inachtneming van de stand van de wetenschappelijke kennis bij de indiening van het dossier en van de statistische significantie die bij de resultaten moet worden bereikt.

Voorts is bestudering van de mutagene effecten door middel van een passende proef (bij voorbeeld Ames-test) ter beoordeling van de risico's noodzakelijk. Bestudering van de allergieverschijnselen is gewenst.

c) Nadelen voor de industriële verwerking van levensmiddelen

In bepaalde gevallen kan het noodzakelijk zijn proeven te verrichten aan de hand waarvan kan worden uitgemaakt of aan de residuen nadelen verbonden zijn voor de technologische processen tijdens de industriële verwerking van levensmiddelen.

3. Afwijkingen

De bestudering van de effecten van de residuen overeenkomstig de punten a) tot en met c) is niet noodzakelijk indien is vastgesteld dat het geneesmiddel snel en volledig wordt geëlimineerd of er slechts occasioneel gebruik van wordt gemaakt. In die gevallen zal de wachttijd worden bepaald op grond van de beschikbare gegevens zodat geen enkel gevaar hoeft te worden gevreesd voor de gebruikers van de levensmiddelen.

E. GENEESMIDDELEN VOOR LOKALE TOEPASSING

In geval een geneesmiddel voor lokale toepassing is bestemd, dient de resorptie te worden bestudeerd bij het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is. Wanneer is bewezen dat de resorptie te verwaarlozen is, kan worden afgezien van de proeven inzake toxiciteit bij herhaalde toepassing, de proeven inzake toxiciteit voor de foetus en de controle van de voortplantingsfunctie, die worden genoemd in de punten B. 2, B. 4 en B. 5.

Indien het geneesmiddel wordt geresorbeerd in een hoeveelheid die significant is uit een oogpunt van residuen of uit een oogpunt van farmacodynamica (concentratie) of indien bij de voorgeschreven wijze van gebruik een orale absorptie van het geneesmiddel door het dier kan worden verwacht, moet het geneesmiddel worden bestudeerd overeenkomstig de voorschriften van de punten B tot en met D.

In alle gevallen moeten proeven tot vaststelling van de lokale tolerantie na herhaalde toediening worden uitgevoerd en histologische controles omvatten. Indien een niet-geresorbeerd geneesmiddel kan overgaan in een levensmiddel afkomstig van het behandelde dier (uier-implant, enz.) moeten telkens de residuen worden opgespoord overeenkomstig punt D.

F. RESISTENTIE

In geval van geneesmiddelen (met name antibiotica) die worden gebruikt ter voorkoming of behandeling van besmettelijke dierziekten, moeten gegevens worden verstrekt inzake het verschijnen van resistente organismen.

HOOFDSTUK II

OVERLEGGING VAN DE GEGEVENS EN BESCHEIDEN

Zoals bij ieder wetenschappelijk werk, moet het dossier inzake de toxicologische en farmacologische proeven bevatten:

- a) een inleiding ter bepaling van het onderwerp, eventueel met de nodige literatuuropgave;
- b) een gedetailleerde beschrijving van de opzet der proeven, met een motivering voor het eventueel ontbreken van sommige van de hierboven voorgeschreven proeven, een omschrijving van de gevolgde methoden, de apparaten en het materiaal waarvan gebruik wordt gemaakt, de soort, het ras of de stam der dieren, hun herkomst, hun aantal en de omstandigheden waaronder ze leven en worden gevoederd, waarbij onder meer wordt vermeld of ze vrij zijn van specifieke (SPF) of banale ziektekiemen;
- c) alle gunstige en ongunstige resultaten die zijn verkregen, de oorspronkelijke gegevens, zo gedetailleerd dat een kritische beoordeling mogelijk is, onafhankelijk van de interpretatie die de auteur eraan geeft; ter verklaring en als voorbeeld kunnen de resultaten vergezeld gaan van kymogrammen, microfoto's, enz.;
- d) een statistische beoordeling van de resultaten, indien de opzet der proeven zulks impliceert, en de variabiliteit;
- e) een objectieve beschouwing over de verkregen resultaten met de conclusies omtrent de toxicologische en farmacologische eigenschappen van het produkt, de veiligheidsmarges bij het proefdier en het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is en eventuele neveneffecten, de toepassingsgebieden, de werkzame doses en de mogelijke onverenigbaarheden;
- f) inlichtingen waaruit blijkt of de in het geneesmiddel vervatte stoffen als geneesmiddel in de menselijke geneeskunde worden gebruikt; indien dat het geval is, moeten alle geconstateerde effecten (met inbegrip van de neveneffecten) voor de mens en de oorzaak ervan, voor zover ze van belang kunnen zijn voor de beoordeling van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik worden gerapporteerd, eventueel in het licht van de resultaten van proeven of van bibliografische documenten; indien in het geneesmiddel vervatte stoffen niet of niet meer als geneesmiddel in de menselijke geneeskunde worden gebruikt, moeten de redenen daarvoor worden opgegeven;
- g) een gedetailleerde beschrijving en een diepgaande bespreking van de resultaten van de studie inzake de eventuele aanwezigheid van residuen in levensmiddelen en de beoordeling van de gevaren die zij inhouden voor de mens. Er dient rekening te worden gehouden met alle elementen die van belang kunnen zijn, met name gelet op de voedingsgewoonten en de omvang van de besmetting met vreemde stoffen ten gevolge van het milieu. Voor iedere aanbevolen toepassing moet deze beschrijving leiden tot de formulering van voorstellen in verband met de wachttijden, die, rekening houdend met een adequate veiligheidsmarge, zodanig moeten worden bepaald dat er geen enkel residu meer overblijft in de levensmiddelen of, indien dat onmogelijk is, zodanig dat alle gevaar voor de mens wordt uitgeschakeld door toepassing van op internationaal vlak erkende beoordelingscriteria: dosis zonder effect bij het dier, aanvaardbare dagelijkse dosis, veiligheidsmarge 1:100 of \leq 1:100 volgens de beschikbare informatie, enz.;
- h) alle gegevens die nodig zijn om de clinicus zo goed mogelijk voor te lichten omtrent het nut van het voorgedachte produkt; de bespreking moet worden aangevuld met suggesties aangaande de neveneffecten en de behandelingsmogelijkheden in geval van acute intoxicatie bij het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is;
- i) een samenvatting en nauwkeurige bibliografische verwijzingen.

DEEL 3

KLINISCHE PROEVEN

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

HOOFDSTUK I

UITVOERING VAN DE PROEVEN

De klinische proeven hebben tot doel de therapeutische werking van het geneesmiddel te laten uitkomen of te controleren, de indicaties en contra-indicaties ervan per soort, leeftijd, aan te geven, alsmede de wijze van gebruik, de eventuele neveneffecten en de onschadelijkheid ervan onder normale gebruiksvoorwaarden.

Aan de klinische proeven moeten toereikende toxicologische en farmacologische proeven voorafgaan die volgens de voorschriften van deze richtlijn zijn uitgevoerd en, voor zover uitvoerbaar, proeven die bij voorkeur zijn uitgevoerd op de diersoort(en) waarvoor het geneesmiddel bestemd is. Degene die de proeven verricht, dient kennis te nemen van de conclusies van die voorafgaande proeven.

Voor zover mogelijk moet bij de klinische proeven gebruik worden gemaakt van controledieren (gecontroleerde proeven); indien zulks economisch gerechtvaardigd is, verdient het aanbeveling de verkregen (therapeutische) werking te vergelijken zowel met de werking van een „placebo” als met de situatie waarin geen behandeling wordt toegepast en/of met de werking van een reeds toegepast geneesmiddel waarvan de therapeutische werking bekend is. Alle verkregen resultaten, zowel de positieve als de negatieve, dienen te worden vermeld.

De voor het stellen van de diagnose toegepaste methoden moeten worden aangegeven. De resultaten moeten worden overgelegd door middel van kwantitatieve of conventionele criteria (door middel van kruisen, enz.).

HOOFDSTUK II

GEGEVENS EN BESCHIEDEN

De overgelegde gegevens betreffende de klinische proeven moeten voldoende gedetailleerd zijn om een objectief oordeel mogelijk te maken.

1. Kaarten met klinische waarnemingen

Alle gegevens dienen door iedere onderzoeker te worden verstrekt op kaarten met klinische waarnemingen, individuele kaarten voor individuele behandelingen en verzamelfiches voor collectieve behandelingen.

De verstrekte gegevens worden als volgt ingedeeld:

- a) naam, adres, functie, universitaire titels van degene die de proef verricht;
- b) plaats en datum van de toegepaste behandeling, alsmede naam en adres van de eigenaar van de dieren;
- c) bij individuele behandelingen en, voor zover zij worden verricht, bij collectieve behandelingen, volledige identificatie van de dieren waarop de proef wordt verricht, naam of inschrijvingsnummer, soort, ras of stam, leeftijd, gewicht, geslacht (bij de wijfjes moet de situatie op het gebied van dracht, lactatie, leg, enz. worden vermeld);
- d) fok- en voedingswijze, met vermelding van de aard en de hoeveelheid additieven die eventueel in het voeder zijn verwerkt;
- e) zo volledig mogelijke anamnese; optreden en ontwikkeling van eventuele intercurrente ziekten;
- f) diagnose en voor het stellen van de diagnose aangevonden middelen;
- g) symptomen en ernst van de ziekte, indien mogelijk volgens de conventionele criteria (door middel van kruisen, enz.);
- h) dosering van het geneesmiddel, gebruiksaanwijzing en wijze van toediening, frequentie van de toediening en, eventueel, daarbij genomen voorzorgen (injectieduur, enz.);
- i) duur van de behandeling en daarop aansluitende observeringsperiode;
- j) alle bijzonderheden over andere dan aan de proef onderworpen geneesmiddelen die tijdens de onderzoeksperiode, hetzij eerder, hetzij gelijktijdig werden toegediend en in laatstgenoemd geval over de geconstateerde interacties;
- k) alle resultaten van de klinische proeven (inclusief ongunstige of negatieve resultaten), met volledige opgave van de klinische waarnemingen en van de resultaten van voor de beoordeling van de aanvraag noodzakelijke objectieve proeven met betrekking tot de werkzaamheid (laboratoriumanalyses, functieproeven); de gevolgde methodes moeten worden opgegeven, evenals de betekenis van de verschillende waargenomen afwijkingen (variantie van de methode, individuele variantie, invloed van de medicatie); het aantonen van de farmacodynamische werking bij het dier is op zichzelf niet voldoende om conclusies omtrent een eventuele therapeutische werking te rechtvaardigen;
- l) alle informatie betreffende de geconstateerde, al dan niet schadelijke neveneffecten, evenals de naar aanleiding daarvan getroffen maatregelen; het oorzakelijke verband moet zo mogelijk worden onderzocht;
- m) invloed op de prestaties van de dieren (bij voorbeeld leg, lactatie, vruchtbaarheid);
- n) een conclusie voor elk bijzonder geval of, bij collectieve behandelingen, voor elk collectief geval.

Indien één of meer van de sub a) tot en met sub n) genoemde gegevens ontbreken, moet dit worden gemotiveerd.

Wanneer de aanvrager voor bepaalde therapeutische indicaties kan aantonen dat hij geen nadere inlichtingen kan verstrekken over de therapeutische werking omdat:

- a) de indicaties waarvoor de betrokken geneesmiddelen bestemd zijn, zo zelden voorkomen dat de aanvrager redelijkerwijs niet verplicht kan worden tot het verstrekken van volledige inlichtingen;
- b) de stand van de wetenschap het niet mogelijk maakt volledige inlichtingen te verstrekken,

kan de vergunning voor het in de handel brengen worden afgegeven met de volgende beperkingen:

- a) het betrokken geneesmiddel mag slechts worden afgeleverd op voorschrift van een dierenarts en in voorkomende gevallen mag de toediening ervan slechts onder strenge controle van een dierenarts plaatsvinden;
- b) in de bijsluiters en alle overige informatie dient de aandacht van de dierenarts te worden gevestigd op het feit dat bepaalde, met name te noemen aspecten van het betrokken geneesmiddel, nog onvoldoende bekend zijn.

Degene die verantwoordelijk is voor het op de markt brengen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik treft alle nodige maatregelen ten einde ervoor te zorgen dat de oorspronkelijke documenten die ten grondslag hebben gelegen aan de overgelegde gegevens, gedurende ten minste vijf jaar worden bewaard, te rekenen vanaf de dag van toezending van het dossier aan de bevoegde autoriteit.

2. Samenvatting en conclusies

De in punt 1 genoemde klinische waarnemingen moeten worden samengevat, waarbij een overzicht wordt gegeven

van de proeven en de resultaten daarvan; hierbij moeten met name worden vermeld:

- a) het aantal individueel of collectief behandelde dieren, met opgave van de verdeling naar soort, ras of stam, leeftijd en geslacht;
- b) het aantal dieren waarbij de behandeling voortijdig werd afgebroken, alsmede de redenen daarvoor;
- c) mededeling of de controledieren
 - niet aan enige therapie onderworpen zijn geweest,
 - een „placebo” hebben ontvangen,
 - een geneesmiddel hebben ontvangen waarvan de werking bekend is;
- d) de frequentie van de waargenomen neveneffecten;
- e) opmerkingen over de invloed op de prestaties (bij voorbeeld: leg, lactatie, vruchtbaarheid), wanneer het geneesmiddel bestemd is om te worden toegepast op dieren waarvan het rendement van belang is;
- f) nadere gegevens over proefdieren met een zekere gevoeligheid voor bepaalde aandoeningen wegens hun leeftijd, de wijze waarop zij gefokt of gevoed worden, het doel waarvoor zij zijn bestemd, of proefdieren waarvan de fysiologische of pathologische toestand in aanmerking moet worden genomen;
- g) een statistische beoordeling van de resultaten, indien de opzet van de proeven hiertoe noopt.

De proefnemer moet ten slotte algemene conclusies trekken, waarbij hij zich binnen het kader van het uitgevoerde experimentele onderzoek uitspreekt over de onschadelijkheid bij normaal gebruik, de therapeutische werking van het geneesmiddel, met alle nuttige bijzonderheden over indicaties en contra-indicaties, dosering, gemiddelde duur van de behandeling en, eventueel, geconstateerde interacties met andere geneesmiddelen of voederadditieven, bijzondere voorzorgen bij het gebruik en klinische symptomen van overdosering.

Aanhangsel

SEQUENTIËLE METHODE

Deze methode bestaat erin een theoretische dosis te berekenen die voor het betrokken dier niet dodelijk is; voor de berekening hiervan wordt uitgegaan van doeltreffende farmacologische doses die werden bepaald bij de experimentele proeven met het geneesmiddel en wordt voorts rekening gehouden met de maximaal getolereerde doses waargenomen tijdens de studie van de toxiciteit bij eenmalige toediening, overeenkomstig punt B, sub 1. Die dosis wordt vervolgens toegediend aan een dier, dat zeer aandachtig wordt gadeslagen ten einde zoveel mogelijk informatie te verkrijgen met betrekking tot de effecten van het geneesmiddel. Indien het dier geen intolerantie-symptomen vertoont, wordt het experiment op een ander dier herhaald met een sterkere dosis waarvan het niveau mag worden bepaald door degene die de proef verricht. Indien het dier die nieuwe dosis goed verdraagt, wordt het experiment voortgezet met een nieuwe en sterkere dosis. Het op een gegeven moment optreden van toxiciteitssymptomen maakt het mogelijk de dosis te vinden, die niet mag worden overschreden. Indien het dier sterft, wordt het experiment herhaald met een zwakkere dosis, enz. In alle gevallen moet een unieke dosering worden bepaald, aan de hand waarvan een gunstig farmacologisch effect kan worden verkregen zonder schade voor het dier.