

Publicatieblad

van de Europese Gemeenschappen

ISSN 0378-7087

L 311

44e jaargang

28 november 2001

Uitgave
in de Nederlandse taal

Wetgeving

Inhoud

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

- ★ **Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik** 1
- ★ **Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik** 67

Prijs: 24,50 EUR



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.

I

(Besluiten waarvan de publicatie voorwaarde is voor de toepassing)

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

van 6 november 2001

tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD VAN DE EUROPESE UNIE,

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

Gezien het voorstel van de Commissie,

Gezien het advies van het Economisch en Sociaal Comité ⁽¹⁾,

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

Overwegende hetgeen volgt:

(1) Richtlijn 81/851/EEG van de Raad van 28 september 1981 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der lidstaten inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik ⁽³⁾, Richtlijn 81/852/EEG van de Raad van 28 september 1981 inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik ⁽⁴⁾, Richtlijn 90/677/EEG van de Raad van 13 december 1990 tot uitbreiding van de werkingssfeer van Richtlijn 81/851/EEG betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der lidstaten inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, en houdende aanvullende bepalingen voor immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik ⁽⁵⁾, alsmede Richtlijn 92/74/EEG van de Raad van 22 september 1992 tot uitbreiding van het toepassingsgebied van Richtlijn 81/851/EEG betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake geneesmiddelen en tot vaststelling van aanvullende bepalingen voor homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik ⁽⁶⁾ zijn herhaaldelijk en ingrijpend gewijzigd. Zij dienen derhalve zowel om redenen van rationele ordening van de tekst als om redenen van duidelijkheid te worden gecodificeerd door deze in één tekst samen te brengen.

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

⁽¹⁾ PB C 75 van 15.3.2000, blz. 11.

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

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

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

⁽⁵⁾ PB L 373 van 31.12.1990, blz. 26.

⁽⁶⁾ PB L 297 van 13.10.1992, blz. 12.

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

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

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

⁽¹⁾ PB L 184 van 17.7.1999, blz. 23.

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

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

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

HEBBEN DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

TITEL I

DEFINITIES

Artikel 1

Voor de doeleinden van de onderhavige richtlijn wordt verstaan onder:

1. *farmaceutische specialiteit*

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

2. *geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik*

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

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

3. *afgepakt geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik*

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

4. *substantie*

elke stof, ongeacht haar oorsprong, zijnde:

- menselijke oorsprong, zoals:

menselijk bloed en daarvan afgeleide producten;

- dierlijke oorsprong, zoals:

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

- plantaardige oorsprong, zoals:

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

5. *voormengsel voor diervoeders met medicinale werking*

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

6. *diervoeders met medicinale werking*

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

7. *immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik*

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

8. *homeopathisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik*

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

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

9. *wachttijd*

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

10. *bijwerking*

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

11. *bijwerking bij de mens*

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

12. *ernstige bijwerking*

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

13. *onverwachte bijwerking*

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

14. *periodiek veiligheidsverslag*

het periodieke verslag met de in artikel 75 vermelde gegevens;

15. *veiligheidsonderzoek na toelating*

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

16. *afwijkend gebruik*

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

17. *groothandel in geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik*

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

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

18. *Bureau*

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

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

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

TITEL II

TOEPASSINGSGBIED

Artikel 2

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

Artikel 3

Deze richtlijn is niet van toepassing op:

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

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

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

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

Artikel 4

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

⁽¹⁾ PB L 92 van 7.4.1990, blz. 42.

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

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

TITEL III

HET IN DE HANDEL BRENGEN

HOOFDSTUK 1

Vergunning voor het in de handel brengen

Artikel 5

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

Artikel 6

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

Artikel 7

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

Artikel 8

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

Artikel 9

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

Artikel 10

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

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

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

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

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

⁽¹⁾ Zie blz. 67 van dit Publicatieblad.

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

Artikel 11

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

Artikel 12

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

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

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

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

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

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

Artikel 13

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

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

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

Artikel 14

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

1. benaming van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik;

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

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

Artikel 15

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

Deze bescheiden en gegevens worden door die deskundigen ondertekend.

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

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

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

HOOFDSTUK 2

Voor homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik geldende bijzondere bepalingen

Artikel 16

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

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

Artikel 17

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

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

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

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

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

Artikel 18

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

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

Artikel 19

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

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

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

Artikel 20

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

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

HOOFDSTUK 3

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

Artikel 21

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

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

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

Artikel 22

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

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

Artikel 23

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

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

Artikel 24

De lidstaten treffen de nodige maatregelen om te bewerkstelligen:

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

Artikel 25

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

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

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

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

Artikel 26

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

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

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

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

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

Artikel 27

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

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

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

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

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

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

Artikel 28

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

Artikel 29

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

Artikel 30

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

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

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

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

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

HOOFDSTUK 4

Wederzijdse vergunningerkenning

Artikel 31

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

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

3. Het Comité stelt zijn reglement van orde vast.

Artikel 32

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

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

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

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

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

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

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

Artikel 33

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

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

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

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

Artikel 34

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

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

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

Artikel 35

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

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

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

Artikel 36

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Artikel 37

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

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

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

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

Artikel 38

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

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

Deze wijzigingen houden in dat:

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

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

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

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

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

Artikel 39

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

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

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

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

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

Artikel 40

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

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

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

Artikel 41

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

Artikel 42

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

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

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

Artikel 43

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

TITEL IV

VERVAARDIGING EN INVOER

Artikel 44

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

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

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

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

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

Artikel 45

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

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

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

Artikel 46

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

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

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

Artikel 47

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

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

Artikel 48

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

Artikel 49

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

Artikel 50

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

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

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

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

Artikel 51

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

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

Artikel 52

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

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

Artikel 53

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Artikel 54

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

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

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

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

Artikel 55

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

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

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

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

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

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

Artikel 56

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

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

Artikel 57

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

TITEL V

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Artikel 58

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

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

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

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

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

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

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

Artikel 59

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

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

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

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

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

Artikel 60

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

Artikel 61

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

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

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

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

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

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

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

Artikel 62

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

Artikel 63

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

Artikel 64

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

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

TITEL VI

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

Artikel 65

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

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

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

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

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

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

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

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

Artikel 66

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

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

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

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

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

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

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

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

Artikel 67

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

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

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

Artikel 68

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

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

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

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

Artikel 69

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

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

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

Artikel 70

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

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

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

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

Artikel 71

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

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

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

TITEL VII

GENEESMIDDELENBEWAKING

Artikel 72

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

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

Artikel 73

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

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

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

Artikel 74

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

Deze laatste is belast met:

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

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

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

Artikel 75

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

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

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

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

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

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

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

Artikel 76

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

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

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

Artikel 77

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

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

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

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

Artikel 78

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

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

Artikel 79

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

TITEL VIII

TOEZICHT EN SANCTIES

Artikel 80

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

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

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

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

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

Artikel 81

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

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

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

Artikel 82

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

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

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

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

Artikel 83

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

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

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

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

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

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

Artikel 84

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

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

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

Artikel 85

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

Artikel 86

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

Artikel 87

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

TITEL IX

PERMANENT COMITÉ

Artikel 88

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

Artikel 89

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

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

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

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

TITEL X

ALGEMENE BEPALINGEN

Artikel 90

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

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

Artikel 91

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

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

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

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

Artikel 92

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

Artikel 93

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

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

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

Artikel 94

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

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

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

Artikel 95

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

TITEL XI

SLOTBEPALINGEN

Artikel 96

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

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

Artikel 97

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

Artikel 98

Deze richtlijn is gericht tot de lidstaten.

Gedaan te Brussel, 6 november 2001.

Voor het Europees Parlement

De Voorzitter

N. FONTAINE

Voor de Raad

De Voorzitter

D. REYNDERS

BIJLAGE I

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

INLEIDING

De gegevens en bescheiden waarvan een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen krachtens artikel 12 en artikel 13, lid 1, vergezeld moet gaan, dienen te worden ingediend overeenkomstig de eisen die in deze bijlage zijn beschreven en rekening houdend met de aanwijzingen in de *Mededeling aan de aanvragers van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in de lidstaten van de Europese Gemeenschap*, door de Commissie gepubliceerd in *Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap*, deel V: *Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik*.

Bij het samenstellen van het dossier voor een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen, dienen de aanvragers rekening te houden met de richtsnoeren van de Gemeenschap met betrekking tot de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, door de Commissie gepubliceerd in *Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap*.

Alle informatie die van belang is voor de beoordeling van het betrokken geneesmiddel, ongeacht of zij voor het geneesmiddel gunstig dan wel ongunstig is, moet bij de aanvraag worden gevoegd. Met name moeten alle relevante bijzonderheden worden verstrekt over elke onvoltooide of gestaakte controle of proef met betrekking tot het geneesmiddel. Voorts moet ook, wanneer de vergunning voor het in de handel brengen is verleend, alle informatie over voordelen/risicobeoordeling, die niet bij de oorspronkelijke aanvraag was gevoegd, onverwijld aan de bevoegde autoriteit worden medegedeeld.

De lidstaten zien erop toe dat alle dierproeven worden uitgevoerd overeenkomstig Richtlijn 86/609/EEG van de Raad van 24 november 1986 inzake de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten betreffende de bescherming van dieren die voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt ⁽¹⁾.

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

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

TITEL I

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

DEEL 1

Samenvatting van het dossier

A. GEGEVENS VAN ADMINISTRATIEVE AARD

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

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

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

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

B. SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

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

⁽¹⁾ PB L 358 van 18.12.1986, blz. 1.

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

C. RAPPORTEN VAN DESKUNDIGEN

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

Elk deskundigenrapport dient te bestaan uit een kritische beoordeling van de verschillende proeven en/of onderzoeken die overeenkomstig deze richtlijn zijn uitgevoerd, waarbij alle voor beoordeling relevante gegevens moeten worden vermeld. De deskundige dient mede te delen of er naar zijn mening voldoende garanties bestaan met betrekking tot de kwaliteit, de veiligheid en werkzaamheid van het desbetreffende geneesmiddel. Een loutere samenvatting van de feiten is ontoereikend.

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

Elk deskundigenrapport dient te worden opgesteld door een persoon met voldoende kwalificaties en ervaring. Het rapport dat door de deskundige wordt gedateerd en ondertekend, dient vergezeld te gaan van beknopte informatie omtrent de diploma's, de opleiding en de beroepsactiviteiten van de deskundige. Banden die er beroepshalve tussen de deskundige en de aanvrager mochten bestaan, dienen te worden gemeld.

DEEL 2

Analytisch (fysisch-chemisch, biologisch of microbiologisch) onderzoek van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, met uitzondering van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

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

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

A. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN DE BESTANDELEN

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder c), bij de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gevoegd, dienen overeenkomstig de volgende voorschriften te worden overgelegd.

1. Kwalitatieve samenstelling

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

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

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

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

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

- voor de overige geneesmiddelen: de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming, die gecombineerd kan worden met een andere algemene benaming of, indien deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; geneesmiddelen zonder algemene internationale of exacte wetenschappelijke benaming dienen te worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van verkrijging, zo nodig aangevuld met alle andere dienstige vermeldingen,
- voor kleurstoffen: het „E-nummer”, zoals dat aan deze stoffen is toegekend in Richtlijn 78/25/EEG van de Raad van 12 december 1977 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lidstaten inzake stoffen die kunnen worden toegevoegd aan geneesmiddelen om deze te kleuren ⁽¹⁾.

3. **Kwantitatieve samenstelling**

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

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

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

Deze gegevens dienen te worden aangevuld:

- bij injecteerbare preparaten: met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elke werkzame stof per recipiënt, rekening houdend met het volume dat, eventueel na oplossen e.d., kan worden gebruikt,
 - bij geneesmiddelen die in druppelvorm worden toegediend: met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elke werkzame stof corresponderend met het aantal druppels per milliliter of per gram van de bereiding,
 - bij siropen, emulsies, granula en andere farmaceutische vormen van geneesmiddelen die volgens een bepaalde maat moeten worden toegediend: met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elke werkzame stof per maateenheid.
- 3.2. Werkzame stoffen in de vorm van verbindingen of van derivaten dienen kwantitatief te worden aangegeven met hun totale massa en, indien zulks noodzakelijk of belangrijk is, met de massa van het werkzame moleculegedeelte of van de werkzame moleculegedeelten.
- 3.3. Voor geneesmiddelen die een werkzame stof bevatten, waarvoor voor het eerst in één van de lidstaten een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend, dient de kwantitatieve samenstelling voor een werkzame stof dat een zout of een hydraat is, systematisch te worden uitgedrukt in de massa van het werkzame deel of de werkzame delen van het molecule. Voor alle later in de lidstaten toegelaten geneesmiddelen moet de kwantitatieve samenstelling voor dezelfde werkzame stof op dezelfde wijze worden vermeld.

4. **Farmaceutisch onderzoek**

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

B. **BESCHRIJVING VAN DE FABRICAGEWIJZE**

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

Hiertoe moet de beschrijving tenminste bevatten:

- de verschillende fabricagefasen, zodat men kan nagaan of de voor de farmaceutische vorm gebruikte methoden niet kunnen leiden tot verandering van de bestanddelen,
- in geval van continuproductie, alle inlichtingen over de waarborgen betreffende de homogeniteit van het eindproduct,
- het daadwerkelijk gebruikte fabricagevoorschrift, met kwantitatieve opgaven van alle gebruikte stoffen, waarbij de hoeveelheden excipiënten evenwel bij benadering kunnen worden opgegeven, voorzover de farmaceutische vorm dit nodig maakt; stoffen die gedurende de fabricage verdwijnen, moeten worden vermeld; overdosering moet worden vermeld en gerechtvaardigd,

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

- de opgave van de fabricagestadia waarin monsternemingen plaatsvinden met het oog op procesbewaking, wanneer dit blijkt anders gegevens uit het dossier noodzakelijk is voor de kwaliteitscontrole van het eindproduct,
- experimentele studies die, indien een niet-standaard fabricagemethode is toegepast of indien dit essentieel is voor het geneesmiddel, de juistheid van het fabricageproces aantonen,
- voor steriele geneesmiddelen moeten details worden opgenomen ten aanzien van de gebruikte sterilisatieprocédés en/of aseptische procedures.

C. CONTROLE VAN DE GRONDSTOFFEN

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

Wanneer een werkzame stof,

- die niet wordt beschreven in de Europese Farmacopee noch in de farmacopee van een lidstaat, of
- die wel wordt beschreven in de Europese Farmacopee of in de farmacopee van een lidstaat, maar wordt bereid volgens een methode die ertoe kan leiden dat niet in de monografie van de desbetreffende farmacopee vermelde verontreinigingen achterblijven, en waarvoor de kwaliteitscontrole niet afdoende aan de hand van de monografie kan worden uitgevoerd,

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

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder i) en j), en artikel 13, lid 1, bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, omvatten met name de resultaten van het onderzoek, voor werkzame stoffen met inbegrip van chargeanalyses, dat betrekking heeft op de kwaliteitscontrole van alle bestanddelen die zijn gebruikt. Zij worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

1.1. *In farmacopees opgenomen grondstoffen*

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

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

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

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

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

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

Wanneer de specificatie in een monografie van de Europese Farmacopee of in de nationale farmacopee van een lidstaat onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van het geneesmiddel te waarborgen, kunnen de bevoegde autoriteiten van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een meer passende specificatie eisen.

Zij stellen de voor de betrokken farmacopee verantwoordelijke autoriteiten hiervan op de hoogte. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verschafft de voor deze farmacopee verantwoordelijke autoriteiten de bijzonderheden omtrent de opgegeven ontoereikendheid en de gebruikte aanvullende specificaties.

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

1.2. *Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 2.2. Zaaismaterialen, celbanken en serumpools, alsmede ander materiaal van biologische oorsprong en, indien mogelijk, de uitgangsstoffen waaruit deze zijn verkregen, dienen te worden onderzocht op vreemd materiaal.

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

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

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

E. CONTROLES OP DE TUSSENPRODUCTEN TIJDENS DE VERVAARDIGING

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder i) en j), en artikel 13, lid 1, bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles die men op de tussenproducten tijdens de vervaardiging kan verrichten teneinde zich van de bestendigheid van de technologische eigenschappen en het regelmatige verloop van de vervaardiging te vergewissen.

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

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

F. CONTROLE OP HET EINDPRODUCT

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

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

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder i) en j), en artikel 13, lid 1, bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles op het eindproduct bij vrijgeving. Zij worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

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

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

1.1. *Algemene eigenschappen van het eindproduct*

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

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

Bovendien worden de langs orale weg toe te dienen farmaceutische bereidingen in vaste vorm onderworpen aan onderzoek *in vitro* naar het vrijkomen en de oplosnelheid van de werkzame stof(fen); dit onderzoek wordt ook uitgevoerd in geval van toediening langs een andere weg, indien de bevoegde autoriteiten van de betrokken lidstaat dit nodig achten.

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

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

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

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

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

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

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

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

Voorzover zulks noodzakelijk is, dienen de bestanddelen van de excipiëns tenminste kwalitatief te worden bepaald.

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

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

1.4. *Proeven betreffende de veiligheid*

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

G. HOUDBAARHEIDSPROEVEN

De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 12, lid 3, onder f) en i), bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende voorschriften verstrekt.

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

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

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

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

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

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

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

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

DEEL 3

Controle op veiligheid en residuen

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

De lidstaten zorgen ervoor dat het onderzoek wordt uitgevoerd in overeenstemming met de bepalingen ten aanzien van goede laboratoriumpraktijken die zijn vastgelegd in Richtlijn 87/18/EEG van de Raad van 18 december 1986 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de toepassing van de beginselen van goede laboratoriumpraktijken en het toezicht op de toepassing ervan voor tests op chemische stoffen ⁽¹⁾ en Richtlijn 88/320/EEG van de Raad van 9 juni 1988 inzake de inspectie en de verificatie van de goede laboratoriumpraktijken (GLP) ⁽²⁾.

A. VEILIGHEIDSONDERZOEK

Hoofdstuk I

Uitvoering van het onderzoek

1. Inleiding

Uit de veiligheidsdocumentatie moet(en) blijken:

- 1) de mogelijke toxiciteit van het geneesmiddel en de eventuele gevaarlijke of ongewenste bijwerking ervan in de voor dierlijk gebruik aangegeven omstandigheden; bij de beoordeling van deze bijwerkingen wordt rekening gehouden met de ernst van de ziekte-toestand;
- 2) de mogelijke schadelijke uitwerking op de mens van residuen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik of stoffen in voedingsmiddelen die zijn verkregen uit behandelde dieren, en de problemen die deze residuen bij de industriële verwerking van levensmiddelen kunnen veroorzaken;
- 3) de mogelijke risico's van blootstelling van de mens aan het geneesmiddel, bijvoorbeeld bij toediening aan het dier;
- 4) de mogelijke risico's voor het milieu als gevolg van het gebruik van het geneesmiddel.

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

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

Een excipiënt dat voor de eerste keer voor farmaceutische doeleinden wordt gebruikt, dient als een werkzame stof te worden behandeld.

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

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

2. **Farmacologie**

Farmacologisch onderzoek is van fundamenteel belang voor het verkrijgen van inzicht in de mechanismen via welke geneesmiddelen hun therapeutische werking uitoefenen; derhalve is het op proefdieren en de soort dieren waarvoor het bestemd is gerichte onderzoek in deel 4 opgenomen.

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

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

3. **Toxicologie**

3.1. *Toxiciteit bij eenmalige toediening*

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

- de mogelijke uitwerking van acute overdosering bij de soort waarvoor het geneesmiddel bestemd is,
- de mogelijke uitwerking van ongewilde toediening aan de mens,
- de doses die bruikbaar kunnen zijn voor het onderzoek bij herhaalde toediening.

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

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

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

3.2. *Toxiciteit bij herhaalde toediening*

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

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

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

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

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

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

3.3. *Tolerantie bij het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is*

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

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

3.4.1. *Onderzoek naar de uitwerking op de voortplanting*

Het doel van dit onderzoek is de mogelijke beschadiging van de mannelijke of vrouwelijke voortplantingsfunctie of schadelijke gevolgen voor de nakomelingen ten gevolge van de toediening van de onderzochte geneesmiddelen of stoffen te analyseren.

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

De beoordeling van de uitwerking op de voortplanting moet zijn gebaseerd op de vruchtbaarheid, dracht en moederlijk gedrag; het zogen en de groei en ontwikkeling van de F1-generatie vanaf de bevruchting tot de volgroeidheid; de ontwikkeling van de F2-generatie tot het spenen.

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

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

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

3.5. *Mutagene werking*

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

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

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

3.6. *Carcinogene werking*

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

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

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

3.7. Uitzonderingen

Wanneer een geneesmiddel voor lokale toepassing moet dienen, dient de systemische absorptie in het dier waarvoor het middel bestemd is, te worden onderzocht. Indien de systemische absorptie gering blijkt te zijn, kunnen de proeven inzake toxiciteit bij herhaalde toediening, toxiciteit bij voortplanting en de carcinogeniteitsproeven achterwege worden gelaten, tenzij:

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

4. Overige voorschriften

4.1. Immunotoxiciteit

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

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

4.2. Microbiologische eigenschappen van residuen

4.2.1. Mogelijke uitwerking op de menselijke darmflora

Het door residuen van antimicrobiële verbindingen voor de darmflora van de mens ontstane microbiologische risico dient te worden onderzocht met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend.

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

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

4.3. Waarnemingen bij de mens

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

5. Ecotoxiciteit

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

5.2. Beoordeling van de ecotoxiciteit is verplicht bij elke aanvraag voor het in de handel brengen van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, met uitzondering van aanvragen die worden ingediend overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder j), en artikel 13, lid 1.

5.3. De beoordeling omvat normaliter twee fasen.

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

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

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

5.5. Naar behoefte kan verder onderzoek nodig zijn van:

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

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

Hoofdstuk II

Overlegging van de gegevens en bescheiden

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

- a) een inleiding ter bepaling van het onderwerp, eventueel met de nodige literatuuropgave;
- b) een gedetailleerde beschrijving van de onderzochte stof, met vermelding van:
 - de internationale algemene benaming (INN),
 - de naam volgens de International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC),
 - het nummer volgens de Chemical Abstract Service (CAS),
 - de therapeutische en farmacologische indeling,
 - de synoniemen en afkortingen,
 - de structuurformule,
 - de moleculeformule,
 - het moleculegewicht,
 - de mate van zuiverheid,
 - de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van verontreinigingen,

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

- de beschrijving van fysische eigenschappen,
 - het smeltpunt,
 - het kookpunt,
 - de dampspanning,
 - de oplosbaarheid in water en organische oplosmiddelen, uitgedrukt in g/l, met aanduiding van de temperatuur,
 - de dichtheid,
 - de brekingsindex, het rotatiespectrum, enz.;
- c) een gedetailleerde beschrijving van de opzet der proeven, met een motivering voor het eventueel ontbreken van sommige van de hierboven voorgeschreven proeven, een omschrijving van de gevolgde methoden, de apparaten en het materiaal waarvan gebruik werd gemaakt, de soort, het ras of de stam der dieren, hun herkomst, hun aantal en de omstandigheden waaronder ze werden gehuisvest en gevoederd, waarbij onder meer wordt vermeld of ze vrij waren van specifieke ziektekiemen (SPF);
- d) alle gunstige en ongunstige resultaten die zijn verkregen, de oorspronkelijke gegevens, zo gedetailleerd dat een kritische beoordeling mogelijk is, onafhankelijk van de interpretatie die de auteur eraan geeft; ter verklaring en als voorbeeld kunnen de resultaten vergezeld gaan van illustraties;
- e) een statistische analyse van de resultaten, indien de opzet der proeven zulks impliceert, en de variatie van de gegevens;
- f) een objectieve beschouwing over de verkregen resultaten met de conclusies omtrent de veiligheid van het geneesmiddel, de veiligheidsmarges bij het proefdier en het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is en eventuele neveneffecten, de toepassingsgebieden, de werkzame doses en de mogelijke onverenigbaarheden;
- g) een gedetailleerde beschrijving en een diepgaande bespreking van de resultaten van de studie inzake de veiligheid van residuen in levensmiddelen en de samenhang met de beoordeling van de gevaren die zij inhouden voor de mens. De bespreking moet worden gevolgd door voorstellen die waarborgen dat elk gevaar voor de mens wordt uitgeschakeld door toepassing van op internationaal vlak erkende criteria, bijvoorbeeld de dosis zonder waargenomen effect (NOEL) op dieren, voorstellen betreffende de keuze van een veiligheidsfactor en een aanvaardbare dagelijkse opname (ADI);
- h) een diepgaande bespreking van eventuele risico's voor personen die het geneesmiddel bereiden of het aan dieren toedienen, gevolgd door voorstellen voor passende maatregelen ter vermindering van de risico's;
- i) een diepgaande bespreking van de risico's die het gebruik van het diergeneesmiddel in praktijkomstandigheden kan inhouden voor het milieu, gevolgd door voorstellen voor vermindering van de risico's;
- j) alle gegevens die nodig zijn om de clinicus zo goed mogelijk voor te lichten omtrent het nut van het voorgelegde geneesmiddel; de bespreking moet worden aangevuld met suggesties aangaande de neveneffecten en de behandelingsmogelijkheden in geval van acute toxische reacties bij het dier waaraan het geneesmiddel wordt toegediend;
- k) een afrondend deskundigenrapport dat een gedetailleerde kritische analyse bevat van de hierboven vermelde gegevens, opgesteld met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend, alsmede een gedetailleerde samenvatting van alle resultaten van het relevante veiligheidsonderzoek en nauwkeurige literatuuropgave.

B. ONDERZOEK AAN RESIDUEN

Hoofdstuk I

Uitvoering van het onderzoek

1. **Inleiding**

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

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

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

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

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

2. Metabolisme en kinetiek van residuen

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

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

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

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

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

De routes voor uitscheiding van het geneesmiddel in het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is, moeten worden beschreven. De belangrijkste metabolieten dienen te worden geïdentificeerd en gekarakteriseerd.

2.2. Depletie van residuen

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

Op verschillende tijden nadat het proefdier de laatste dosis van het geneesmiddel heeft gekregen, moeten de aanwezige hoeveelheden residu worden bepaald via fysische, chemische of biologische methoden; de technische procedures en de betrouwbaarheid en gevoeligheid van de toegepaste methoden moeten worden vermeld.

3. Gebruikelijke analysemethoden voor de detectie van residuen

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

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

De volgende eigenschappen moeten worden beschreven:

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

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

Hoofdstuk II

Overlegging van de gegevens en bescheiden

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

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

DEEL 4

Pre-klinische en klinische proeven

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

Hoofdstuk I

Pre-klinische eisen

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

A. FARMACOLOGIE

A.1. *Farmacodynamica*

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

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

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

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

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

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

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

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

A.2. *Farmacokinetica*

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

Farmacokinetische doelstellingen kunnen in twee hoofdgebieden worden verdeeld:

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

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

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

A.2.1. **Biologische beschikbaarheid/bio-equivalentie**

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

- in geval van vergelijking van een opnieuw geformuleerd geneesmiddel met het bestaande geneesmiddel,
- in geval van vergelijking van een nieuwe met een reeds bestaande wijze of route van toediening,
- in alle gevallen vermeld in artikel 13, lid 1.

B. TOLERANTIE BIJ HET DOELDIER

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

Het geneesmiddel wordt tenminste via de aanbevolen toedieningsmethode toegediend.

C. RESISTENTIE

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

Hoofdstuk II

Klinische eisen

1. Algemene principes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Uitvoering van de proeven

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

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

Voor het begin van elk onderzoek dient, nadat deze is geïnformeerd, toestemming van de eigenaar van de bij de proeven te gebruiken dieren te worden verkregen en vastgelegd. De eigenaar van de dieren dient in het bijzonder schriftelijk te worden ingelicht omtrent de consequenties van deelneming aan de proeven voor de latere beschikbaarstelling van de behandelde dieren en het gebruik van deze dieren voor voedingsmiddelen. Een door de eigenaar van de dieren medeondertekende en gedateerde kopie van deze mededeling moet bij de documentatie over de proeven worden gevoegd.

Tenzij de proef als een blind onderzoek wordt uitgevoerd, zijn de bepalingen van de artikelen 58, 59 en 60 betreffende de etikettering van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik op dezelfde wijze van toepassing op de etikettering van formuleringen voor gebruik bij diergeneeskundige klinische proeven. In alle gevallen moeten op het etiket duidelijk zichtbaar en onuitwisbaar de woorden „alleen voor diergeneeskundig klinisch onderzoek” worden vermeld.

Hoofdstuk III

Gegevens en bescheiden

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

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

1. **Verslagen over pre-klinisch onderzoek**

Waar mogelijk moeten gegevens worden overgelegd over de resultaten van:

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

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

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

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

Gehele of gedeeltelijke weglating van deze gegevens moet worden verklaard.

2.1. *Verslagen over klinisch onderzoek*

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

De volgende bijzonderheden dienen te worden vermeld:

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

- c) bijzonderheden over het proefprotocol, met een beschrijving van de gevolgde methoden, met inbegrip van methoden voor aselechte indeling en blind onderzoek, bijzonderheden over wijze en schema van toediening, de dosis, specificatie van de proefdieren, de soort, het ras of de stam, leeftijd, gewicht, geslacht en fysiologische status;
- d) de fok- en voedermethoden, met vermelding van de samenstelling van het voeder en de aard en hoeveelheid van eventuele toevoegingen in het voeder;
- e) (zo volledig mogelijke) anamnese, het vóórkomen en verloop van eventuele intercurrente ziekten;
- f) de diagnose en de manier waarop deze wordt gesteld;
- g) symptomen en ernst van de ziekte, indien mogelijk volgens de conventionele criteria;
- h) een exacte beschrijving van de bij het onderzoek toegepaste formulering;
- i) de dosering van het geneesmiddel, de methode, wijze en frequentie van toediening en eventuele tijdens de toediening (duur van de injectie, enz.) getroffen voorzorgsmaatregelen;
- j) de duur van de behandeling en de daaropvolgende observatieperiode;
- k) alle bijzonderheden betreffende andere geneesmiddelen dan die welke in onderzoek zijn, die tijdens de onderzoeksperiode hetzij vóór of tegelijkertijd met het testproduct zijn toegediend en, in het laatste geval, bijzonderheden over waargenomen interacties;
- l) alle resultaten van de klinische proeven (inclusief ongunstige of negatieve resultaten) met volledige vermelding van de klinische waarnemingen en de resultaten van de objectieve proeven inzake de werking (laboratoriumanalyses, fysiologische proeven) die voor beoordeling van de toepassing zijn vereist; de toegepaste technieken dienen te worden aangegeven en de significantie van eventuele variaties in de resultaten te worden verklaard (zoals variaties in methoden, tussen de diverse dieren of in de effecten van de medicatie); aantonen van de farmacodynamische werking in dieren is op zich niet voldoende om conclusies betreffende enig therapeutisch effect te rechtvaardigen;
- m) alle bijzonderheden betreffende alle waargenomen secundaire effecten, schadelijk of onschadelijk, en alle als gevolg daarvan genomen maatregelen; het verband tussen oorzaak en gevolg dient, indien mogelijk, te worden onderzocht;
- n) de uitwerking op het functioneren van de dieren (bijvoorbeeld leg, melkproductie en voortplantingsfunctie);
- o) effecten op de kwaliteit van voedingsmiddelen die van behandelde dieren worden verkregen, vooral wanneer het gaat om geneesmiddelen die bedoeld zijn om te worden gebruikt om de resultaten te verbeteren;
- p) een conclusie over elk afzonderlijk geval of, in geval van collectieve behandeling, over elk collectief geval.

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

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

2.2. *Samenvatting en conclusies van klinische waarnemingen*

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

- a) het aantal controledieren, het aantal individueel of collectief behandelde dieren, met verdeling naar soort, ras of stam, leeftijd en geslacht;
- b) het aantal voortijdig uit de proeven teruggetrokken dieren en de redenen van de terugtrekking;
- c) in geval van controledieren, of zij:
 - geen behandeling hebben ondergaan,
 - een placebo hebben gekregen,
 - een ander toegelaten geneesmiddel met een bekende werking hebben gekregen,
 - de onderzochte werkzame stof in een andere formulering of via een andere toedieningsweg hebben gekregen;

- d) de frequentie van waargenomen bijwerkingen;
- e) waarnemingen van de invloed op de prestatie (zoals leg, melkproductie, voortplantingsfunctie en voedselkwaliteit);
- f) bijzonderheden betreffende proefdieren die een verhoogd risico lopen vanwege de leeftijd, wijze van fokken of voederen of het doel waarvoor zij bestemd zijn, of dieren waarvan de fysiologische of pathologische toestand bijzondere aandacht vereist;
- g) een statistische beoordeling van de resultaten, indien het onderzoekprogramma dit vereist.

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

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

3. Afsluitend deskundigenrapport

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

TITEL II

Voorschriften voor immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

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

DEEL 5

Samenvatting van het dossier

A. ADMINISTRATIEVE GEGEVENS

Van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik waarvoor de aanvraag wordt ingediend, moeten de naam en de namen van de werkzame stoffen worden vermeld, alsmede de sterkte en de farmaceutische vorm ervan, de wijze en route van toediening en een beschrijving van de uiteindelijke vorm voor aanbidding voor de verkoop.

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

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

Bij de administratieve gegevens dienen kopieën van een document te worden gevoegd, waaruit blijkt dat de fabrikant vergunning is verleend voor het vervaardigen van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, zoals gedefinieerd in artikel 44 (met een korte beschrijving van de productielocatie). Bovendien moet een lijst van op de productielocatie gebruikte organismen worden verstrekt.

De aanvrager dient een lijst met de namen van landen waar vergunning is verleend, over te leggen, alsmede kopieën van alle samenvattingen van producteigenschappen, overeenkomstig artikel 14, zoals deze door de lidstaten zijn goedgekeurd, en een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend.

B. SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

De aanvrager dient in overeenstemming met artikel 14 een samenvatting van de kenmerken van het geneesmiddel over te leggen.

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

C. DESKUNDIGENRAPPORTEN

Overeenkomstig artikel 15, leden 2 en 3, moeten rapporten van deskundigen worden verstrekt over alle aspecten van de documentatie.

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

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

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

DEEL 6

Analytisch (fysisch-chemisch, biologisch of microbiologisch) onderzoek van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

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

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

A. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN DE BESTANDELEN

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder c), bij de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gevoegd, dienen overeenkomstig de volgende voorschriften te worden overgelegd.

1. **Kwalitatieve samenstelling**

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

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

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

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

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

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

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

3. **Kwantitatieve samenstelling**

Ter aanduiding van de „kwantitatieve samenstelling” van de werkzame stoffen van een immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dienen, waar mogelijk, te worden aangegeven het aantal organismen, het specifieke proteïnegehalte, de massa, het aantal IE of eenheden van biologische activiteit, per doseringseenheid of volume, en, wat het hulpmiddel en de bestanddelen van de excipiënten betreft, de massa of het volume van elk daarvan, waarbij rekening wordt gehouden met de in afdeling B hieronder gegeven bijzonderheden.

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

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

4. **Farmaceutisch onderzoek**

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

B. **BESCHRIJVING VAN DE FABRICAGEWIJZE VAN HET EINDPRODUCT**

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

Hiertoe moet de beschrijving ten minste bevatten:

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

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

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

Wanneer een:

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

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

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder i) en j), en artikel 13, lid 1, bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, moeten de resultaten van de proeven omvatten die betrekking hebben op de kwaliteitscontrole van alle bestanddelen die zijn gebruikt en moeten overeenkomstig de volgende voorschriften worden overgelegd.

1. In farmacopees opgenomen grondstoffen

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

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

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

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

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

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

Wanneer de specificatie of andere bepalingen in een monografie van de Europese Farmacopee of in de nationale farmacopee van een lidstaat onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van het geneesmiddel te waarborgen, kan de bevoegde autoriteit van de aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen een meer passende specificatie eisen.

Zij stellen de voor de betrokken farmacopee verantwoordelijke autoriteit hiervan op de hoogte. De aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen verschafft de voor deze farmacopee verantwoordelijke autoriteit de bijzonderheden omtrent de opgegeven ontoereikendheid en de gebruikte aanvullende specificaties.

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

2. Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen

2.1. Grondstoffen van biologische herkomst

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

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

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

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

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

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

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

Waar celbanken worden gebruikt, moet blijken dat de eigenschappen van de cellen onveranderd zijn gebleven tot en met de laatste passage waarin de overgang naar het productieproces plaatsvindt.

Bij levende verzwakte vaccins moet bewijs van de stabiliteit van de attenuering van het entmateriaal worden geleverd.

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

2.2. *Grondstoffen van niet-biologische herkomst*

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

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

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

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

E. CONTROLES TIJDENS DE VERVAARDIGING

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

2. Bij geïnactiveerde of gedetoxificeerde vaccins dient de inactivering of detoxificatie tijdens elke productiecycclus direct na het inactiverings- of detoxificatieproces te worden onderzocht.

F. CONTROLE OP HET EINDPRODUKT

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

1. Algemene eigenschappen van het eindproduct

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

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

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

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

De bepaling van de biologische werkzaamheid van de werkzame stof(fen) moet op een representatief monster uit de productiebatch of op een aantal afzonderlijk geanalyseerde doseringseenheden worden uitgevoerd.

Indien nodig dient tevens een specifieke analysemethode te worden uitgevoerd.

In bepaalde uitzonderlijke gevallen waarbij de gehaltebepaling van de werkzame stoffen, doordat er veel zijn of hun gehalte gering is, een gecompliceerd onderzoek vereist, dat bezwaarlijk voor elke batch uitvoerbaar is, wordt toegestaan dat een of meer werkzame stoffen niet in het eindproduct worden bepaald, onder de uitdrukkelijke voorwaarde evenwel dat deze gehaltebepalingen plaatsvinden in een zo laat mogelijke tussenfase tijdens de verwerking. Deze uitzondering mag niet worden uitgebreid tot de kwalitatieve analyse van genoemde stoffen. Deze vereenvoudigde methode dient te worden aangevuld met een methode voor kwantitatieve beoordeling, die de bevoegde autoriteiten in staat stelt na te gaan of het in de handel gebrachte geneesmiddel overeenstemt met de formule.

3. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van hulpstoffen

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

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

Voorzover zulks noodzakelijk is, dienen de bestanddelen van het excipiënt tenminste kwalitatief te worden bepaald.

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

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

5. Proeven betreffende onschadelijkheid

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

6. Steriliteits- en zuiverheidsproef

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

7. Inactivering

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

8. Vochtresiduen

Elke batch drooggevroren product dient op vochtresiduen te worden gecontroleerd.

9. Consistentie van elke batch

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

G. HOUDBAARHEIDSPROEVEN

De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 12, lid 3, onder f) en i), bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, moeten overeenkomstig de volgende voorschriften worden verstrekt.

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

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

In geval van in voeder toegediende producten moeten voorzover nodig gegevens worden verstrekt over de houdbaarheidstermijn van het geneesmiddel in de verschillende mengfasen, wanneer het mengen overeenkomstig de aanbevolen voorschriften plaatsvindt.

Wanneer het eindproduct alvorens te worden toegediend, moet worden gereconstitueerd, dienen gegevens over de voorgestelde houdbaarheidstermijn van het op de aanbevolen wijze gereconstitueerde geneesmiddel te worden verstrekt. Gegevens ter staving van de voorgestelde houdbaarheidstermijn van het gereconstitueerde geneesmiddel moeten worden overgelegd.

DEEL 7**Veiligheidsonderzoek****A. INLEIDING**

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

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

2. De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 12, lid 3, onder j), en artikel 13, lid 1, bij de aanvraag voor een vergunning voor het op de markt brengen moeten worden gevoegd, dienen te worden overgelegd overeenkomstig de voorschriften van de onderstaande rubriek B.
3. Lidstaten dienen erop toe te zien dat de laboratoriumproeven worden uitgevoerd overeenkomstig de beginselen van goede laboratoriumpraktijk zoals neergelegd in Richtlijn 87/18/EEG en Richtlijn 88/320/EEG.

B. ALGEMENE EISEN

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

C. LABORATORIUMONDERZOEK**1. Onschadelijkheid bij toediening van één dosis**

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

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

2. Onschadelijkheid bij één toediening van een overdosis

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

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

3. Onschadelijkheid bij herhaalde toediening van één dosis

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

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

4. Onderzoek van de voortplantingsfunctie

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

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

5. Onderzoek van immunologische functies

Wanneer het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik de immunrespons van het gevaccineerde dier of de nakomelingen ervan nadelig kan beïnvloeden, dient er passend onderzoek naar de immunologische functies te worden uitgevoerd.

6. Speciale voorschriften betreffende levende vaccins**6.1. Verspreiding van de vaccinstam**

Verspreiding van de vaccinstam van gevaccineerde naar niet-gevaccineerde dieren waarvoor het geneesmiddel bestemd is, dient te worden onderzocht, waarbij gebruik wordt gemaakt van de aanbevolen wijze van toediening die het meest waarschijnlijk tot verspreiding leidt. Bovendien kan het nodig zijn een onderzoek naar verspreiding te doen bij soorten waarvoor het geneesmiddel niet is bestemd en welke zeer gevoelig voor een levende vaccinstam zouden kunnen zijn.

6.2. *Verspreiding in het gevaccineerde dier*

Faeces, urine, melk, eieren, afscheidingsproducten uit mond en neus, alsmede andere afscheidingsproducten moeten op de aanwezigheid van het organisme worden gecontroleerd. Bovendien kan onderzoek naar de verspreiding van de vaccinstam in het lichaam noodzakelijk zijn, waarbij speciaal aandacht dient te worden besteed aan de voorkeurplaatsen voor voortplanting van de organismen. Dit onderzoek dient te worden verricht in het geval dat levende vaccins voor de bestrijding van bekende zoönotische ziekten bestemd zijn voor dieren die bestemd zijn voor de productie van levensmiddelen.

6.3. *Terugkeer naar virulentie van verzwakte vaccins*

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

6.4. *Biologische eigenschappen van de vaccinstam*

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

6.5. *Recombinatie of genoom-herschikking van stammen*

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

7. **Onderzoek van residuen**

Bij immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik zal het normaliter niet nodig zijn de residuen te onderzoeken. Waar echter hulpstoffen en/of conserveermiddelen worden gebruikt bij de vervaardiging van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, dient aandacht te worden geschonken aan de mogelijkheid dat er residuen in de voedingsmiddelen achterblijven. Indien nodig moet de uitwerking van zulke residuen worden onderzocht. Bovendien kan, in geval van levende vaccins ter bestrijding van zoönotische ziekten, behalve het bij punt 6.2 beschreven onderzoek, ook bepaling van residuen op de plaats van injectie nodig zijn.

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

8. **Interacties**

Alle bekende interacties met andere producten moeten worden vermeld.

D. ONDERZOEK IN DE PRAKTIJK

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

E. ECOTOXICITEIT

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

Beoordeling van de ecotoxiciteit is verplicht bij elke aanvraag voor het in de handel brengen van een immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik met uitzondering van aanvragen die worden ingediend overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder j), en artikel 13, lid 1.

De beoordeling omvat normaliter twee fasen.

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

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

- de wijze van toediening, in het bijzonder de vermoedelijke omvang waarin het geneesmiddel rechtstreeks in het milieu terecht komt,
- de mogelijke uitscheiding van het geneesmiddel, de werkzame stoffen of relevante metabolieten in het milieu door behandelde dieren; de persistentie van deze stoffen,
- het opruimen van ongebruikte of afvalproducten.

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

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

DEEL 8

Onderzoek naar werkzaamheid

A. INLEIDING

1. Het doel van de in dit deel beschreven onderzoek is de werkzaamheid van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik aan te tonen of te bevestigen. Alle beweringen van de aanvrager met betrekking tot de eigenschappen, de werking en het gebruik van het geneesmiddel dienen volledig te worden gestaafd door de resultaten van specifiek in de aanvraag voor een vergunning voor het op de markt brengen vermeld onderzoek.
2. Alle gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder j), en artikel 13, lid 1, bij de aanvraag voor een vergunning voor het op de markt brengen moeten worden gevoegd, dienen overeenkomstig de hieronder vermelde voorschriften te worden overgelegd.
3. Alle klinische diergeneeskundige proeven moeten worden uitgevoerd overeenkomstig een weloverwogen gedetailleerd voorschrift dat voor het begin van de proeven schriftelijk moet worden vastgelegd. Het toezicht op het welzijn van de proefdieren valt onder de verantwoordelijkheid van de dierenarts; bij het uitwerken van alle voorschriften inzake proeven en gedurende de volledige uitvoering van de proef dient hiermede volledig rekening te worden gehouden.

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

4. Vóór het begin van elk onderzoek dient, nadat deze is geïnformeerd, toestemming van de eigenaar van de bij de proeven te gebruiken dieren te worden verkregen en vastgelegd. De eigenaar van de dieren dient in het bijzonder schriftelijk te worden ingelicht omtrent de consequenties van deelneming aan de proeven voor de latere beschikbaarstelling van de behandelde dieren en het gebruik van deze dieren voor voedingsmiddelen. Een door de eigenaar van de dieren medeondertekende en gedateerde kopie van deze mededeling moet bij de documentatie over de proeven worden gevoegd.
5. Tenzij de proef als een blind onderzoek wordt uitgevoerd, zijn de bepalingen van de artikelen 58, 59 en 60 op dezelfde wijze van toepassing op de etikettering van formuleringen voor gebruik bij diergeneeskundige klinische proeven. In alle gevallen moeten op het etiket duidelijk zichtbaar en onuitwisbaar de woorden „alleen voor diergeneeskundig klinisch onderzoek” worden vermeld.

B. ALGEMENE EISEN

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

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

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

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

3. De werkzaamheid van een immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik moet voor elke categorie van elke soort doeldieren waarvoor vaccinatie is aanbevolen, worden aangetoond via elke aanbevolen wijze van toediening en met gebruikmaking van het voorgestelde toedieningsschema. De invloed van passief verkregen en van de moeder meegekregen antilichamen op de werkzaamheid van een vaccin dient op afdoende wijze te worden beoordeeld. Elke bewering met betrekking tot het begin en de duur van de bescherming dient door onderzoekgegevens te worden ondersteund.
4. De werkzaamheid van elk der componenten van polyvalente en gecombineerde immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moet worden aangetoond. Indien het geneesmiddel wordt aanbevolen voor toediening in combinatie met of op dezelfde tijd als een ander diergeneesmiddel, moet de verenigbaarheid hiervan worden aangetoond.
5. Wanneer een geneesmiddel een onderdeel vormt voor een door de aanvrager aanbevolen vaccinatieschema, dient het „priming“- of „booster“-effect of de bijdrage van het geneesmiddel aan de doeltreffendheid van het schema als geheel te worden aangetoond.
6. De toe te passen dosis moet dezelfde hoeveelheid geneesmiddelen bevatten als voor gebruik wordt aanbevolen en de minimale titer of potentie te hebben waarvoor de aanvraag is ingediend.
7. De voor het onderzoek naar de werkzaamheid gebruikte monsters dienen te worden genomen uit een of meer charges die vervaardigd zijn overeenkomstig het fabricageprocédé als beschreven in de aanvraag voor een vergunning voor het op de markt brengen van het geneesmiddel.
8. Met betrekking tot aan dieren toegediende diagnostische immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, dient de aanvrager aan te geven hoe de reacties op het geneesmiddel dienen te worden geïnterpreteerd.

C. LABORATORIUMPROEVEN

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

D. ONDERZOEK IN DE PRAKTIJK

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

DEEL 9

Gegevens en documenten betreffende onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

A. INLEIDING

Zoals voor elk wetenschappelijk werk geldt, moet ook het dossier over onderzoek naar veiligheid en werkzaamheid een inleiding bevatten waarin het onderwerp van onderzoek wordt gedefinieerd en de proeven die overeenkomstig deel 7 en deel 8 zijn uitgevoerd, worden vermeld; tevens dient het dossier een samenvatting en verwijzing naar de gepubliceerde literatuur te bevatten. Het eventueel achterwege laten van in deel 7 en deel 8 genoemde onderzoeken en proeven dient te worden vermeld en gemotiveerd.

B. LABORATORIUMONDERZOEK

Van elk onderzoek dienen de volgende gegevens te worden verstrekt:

- 1) een samenvatting;
- 2) de namen van de instantie die het onderzoek heeft verricht;

- 3) een gedetailleerd onderzoeksprotocol, met een beschrijving van de gevolgde methoden, de gebruikte apparatuur en materialen, bijzonderheden met betrekking tot soort, ras of stam van de dieren, de categorie dieren, de herkomst, de identificatie en het aantal, de omstandigheden waaronder zij gehuisvest waren en gevoederd werden (met vermelding van onder andere of zij vrij waren van te vermelden pathogenen en/of te vermelden antilichamen, de aard en hoeveelheid van eventueel in het voeder aanwezige additieven), dosis, wijze, schema en data van toediening en een beschrijving van de toegepaste statistische methoden;
- 4) bij controledieren: of zij al dan niet een placebo hebben gekregen;
- 5) alle algemene en individuele observaties en verkregen gunstige of ongunstige resultaten (met gemiddelden en standaardafwijkingen). De gegevens moeten voldoende gedetailleerd worden beschreven, zodat de resultaten, onafhankelijk van de interpretatie door de auteur, kritisch kunnen worden beoordeeld. De onbewerkte gegevens dienen in tabelvorm te worden overgelegd. Ter verklaring en als voorbeeld kunnen de resultaten vergezeld zijn van kopieën van registraties, microfiches, enz.;
- 6) de aard, frequentie en duur van waargenomen bijwerkingen;
- 7) het aantal voortijdig uit het onderzoek teruggetrokken dieren en de motivering hiervoor;
- 8) een statistische analyse van de resultaten, indien het testprogramma zulks impliceert, en variantie in de gegevens;
- 9) het vóórkomen en verloop van eventuele intercurrente ziekten;
- 10) alle bijzonderheden betreffende andere geneesmiddelen dan die welke in onderzoek zijn, waarvan toediening in de loop van het onderzoek noodzakelijk was;
- 11) een objectieve discussie van de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel.

C. ONDERZOEK IN DE PRAKTIJK

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

- 1) een samenvatting;
- 2) naam, adres, functie en kwalificaties van de leider van het onderzoek;
- 3) plaats en datum van toediening; naam en adres van de eigenaar van het (de) dier(en);
- 4) bijzonderheden over het proefprotocol, met een beschrijving van de gevolgde methoden, de gebruikte apparaten en materialen, bijzonderheden betreffende de wijze van toediening, het toedieningsschema, de dosis, de categorieën dieren, de duur van de observatie, de serologische reactie en ander op de dieren na de toediening verricht onderzoek;
- 5) bij controledieren: of zij al dan niet een placebo hebben gekregen;
- 6) identificatie van de behandelde en de controledieren (collectief of individueel), zoals soort, ras of stam, leeftijd, gewicht, geslacht en fysiologische status;
- 7) een korte beschrijving van de fok- en voedermethoden, met opgave van de aard en hoeveelheid van eventueel in het voeder aanwezige additieven;
- 8) alle bijzonderheden over waarnemingen, prestaties en resultaten (met gemiddelden en standaardafwijkingen); individuele gegevens dienen te worden verstrekt wanneer proeven en metingen op individuele dieren zijn verricht;
- 9) alle observaties en gunstige of ongunstige onderzoekresultaten, met volledige vermelding van de observaties en de resultaten van de voor de beoordeling van het geneesmiddel noodzakelijke objectieve effectiviteitstesten; de toegepaste methoden dienen nauwkeurig te worden aangegeven en de betekenis van elke spreiding in de resultaten moet worden verklaard;
- 10) de uitwerking op de prestaties van de dieren (leg, melkproductie, voortplanting);
- 11) het aantal voortijdig uit het onderzoek teruggetrokken dieren en de motivering hiervoor;
- 12) de aard, frequentie en duur van waargenomen bijwerkingen;
- 13) het vóórkomen en verloop van eventuele intercurrente ziekten;

- 14) alle bijzonderheden betreffende andere geneesmiddelen dan die welke in onderzoek zijn, die óf voor óf gelijktijdig met het testproduct of tijdens de observatieperiode zijn toegediend; bijzonderheden over eventueel waargenomen interacties;
- 15) een objectieve discussie over de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel.

D. ALGEMENE CONCLUSIES

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

E. LITERATUUROPGAVE

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

—

BIJLAGE II

DEEL A

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

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

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

DEEL B

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

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

BIJLAGE III

CONCORDANTIETABEL

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

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

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

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

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

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

RICHTLIJN 2001/83/EG VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD**van 6 november 2001****tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik**

HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD VAN DE EUROPESE UNIE,

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

Gezien het voorstel van de Commissie,

Gezien het advies van het Economisch en Sociaal Comité ⁽¹⁾,

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

Overwegende hetgeen volgt:

(1) Richtlijn 65/65/EEG van de Raad van 26 januari 1965 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten ⁽³⁾, Richtlijn 75/318/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lidstaten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op geneesmiddelen ⁽⁴⁾, de Tweede Richtlijn 75/319/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten ⁽⁵⁾, Richtlijn 89/342/EEG van de Raad van 3 mei 1989 tot uitbreiding van de werkingssfeer van de Richtlijnen 65/65/EEG en 75/319/EEG en tot vaststelling van bijkomende bepalingen voor immunologische geneesmiddelen bestaande uit vaccins, toxinen, serums of allergenen ⁽⁶⁾, Richtlijn 89/343/EEG van de Raad van 3 mei 1989 tot uitbreiding van de werkingssfeer van de Richtlijnen 65/65/EEG en 75/319/EEG en tot vaststelling van bijkomende bepalingen voor radiofarmaceutica ⁽⁷⁾, Richtlijn 89/381/EEG van de Raad van 14 juni 1989 tot uitbreiding van de werkingssfeer van de Richtlijnen 65/65/EEG en 75/319/EEG betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten en tot vaststelling van bijzondere bepalingen voor uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen ⁽⁸⁾; Richtlijn 92/25/EEG van de Raad van 31 maart 1992 betreffende de groot-

handel in geneesmiddelen voor menselijk gebruik ⁽⁹⁾; Richtlijn 92/26/EEG van de Raad van 31 maart 1992 betreffende de indeling van geneesmiddelen voor menselijk gebruik ⁽¹⁰⁾; Richtlijn 92/27/EEG van de Raad van 31 maart 1992 betreffende de etikettering en de bijsluiters van geneesmiddelen voor menselijk gebruik ⁽¹¹⁾; Richtlijn 92/28/EEG van de Raad van 31 maart 1992 betreffende reclame voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik ⁽¹²⁾, alsmede Richtlijn 92/73/EEG van de Raad van 22 september 1992 tot uitbreiding van het toepassingsgebied van de Richtlijnen 65/65/EEG en 75/319/EEG betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake geneesmiddelen en tot vaststelling van aanvullende bepalingen voor homeopathische geneesmiddelen ⁽¹³⁾, zijn herhaaldelijk en ingrijpend gewijzigd. Derhalve dienen zij, zowel om redenen van rationele ordening van de tekst als om redenen van duidelijkheid, te worden gecodificeerd door deze in één tekst samen te brengen.

- (2) Elke regeling op het gebied van de productie, distributie en gebruik van geneesmiddelen moet de bescherming van de volksgezondheid tot voornaamste doelstelling hebben.
- (3) Evenwel moet dit doel worden bereikt door maatregelen die de ontwikkeling van de farmaceutische industrie en de handel in geneesmiddelen binnen de Gemeenschap niet mogen afremmen.
- (4) De verschillen tussen sommige nationale voorschriften, inzonderheid tussen de voorschriften inzake geneesmiddelen, uitgezonderd substanties of samengestelde substanties die levensmiddelen, voedsel voor dieren en cosmetische producten zijn, hebben ten gevolge dat de handel in geneesmiddelen binnen de Gemeenschap wordt belemmerd en daardoor rechtstreeks van invloed zijn op de werking van de interne markt.
- (5) Het is derhalve van belang deze belemmeringen op te heffen en, om deze doelstelling te verwezenlijken, is een aanpassing van de betreffende voorschriften noodzakelijk.
- (6) Het is van belang, ter vermindering van de nog bestaande verschillen, regels voor de controle op geneesmiddelen vast te stellen en voorts de taken te omschrijven die met het oog op het toezicht op de naleving van de wettelijke voorschriften op de bevoegde overheidsdiensten van de lidstaten rusten.

⁽¹⁾ PB C 368 van 20.12.1999, blz. 3.

⁽²⁾ Advies van het Europees Parlement van 3.7.2001 (nog niet bekendgemaakt in het Publicatieblad) en besluit van de Raad van 27 september 2001.

⁽³⁾ PB 22 van 9.2.1965, blz. 1. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 93/39/EEG (PB L 214 van 24.8.1993, blz. 22).

⁽⁴⁾ PB L 147 van 9.6.1975, blz. 1. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 1999/83/EG van de Commissie (PB L 243 van 15.9.1999, blz. 9).

⁽⁵⁾ PB L 147 van 9.6.1975, blz. 13. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 2000/38/EG van de Commissie (PB L 139 van 10.6.2000, blz. 28).

⁽⁶⁾ PB L 142 van 25.5.1989, blz. 14.

⁽⁷⁾ PB L 142 van 25.5.1989, blz. 16.

⁽⁸⁾ PB L 181 van 28.6.1989, blz. 44.

⁽⁹⁾ PB L 113 van 30.4.1992, blz. 1.

⁽¹⁰⁾ PB L 113 van 30.4.1992, blz. 5.

⁽¹¹⁾ PB L 113 van 30.4.1992, blz. 8.

⁽¹²⁾ PB L 113 van 30.4.1992, blz. 13.

⁽¹³⁾ PB L 297 van 13.10.1992, blz. 8.

- (7) De begrippen „schadelijk” en „therapeutische werking” kunnen slechts in onderling verband worden onderzocht en slechts een relatieve betekenis hebben, die wordt beoordeeld aan de hand van de stand van de wetenschap en met inachtneming van de bestemming van het geneesmiddel; uit de gegevens en bescheiden die bij de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gevoegd, moet blijken dat bij afweging van het belang van de therapeutische werking ten opzichte van mogelijke risico's, het therapeutische belang de doorslag geeft.
- (8) Normen en voorschriften voor het doen van proeven op geneesmiddelen zijn een doeltreffend middel voor de controle daarop en dus voor de bescherming van de volksgezondheid; zij vergemakkelijken bovendien het verkeer in geneesmiddelen, indien zij gemeenschappelijke regels geven voor het uitvoeren van de proeven, de samenstelling van de dossiers en het onderzoek van de aanvragen.
- (9) De ervaring heeft uitgewezen dat het dienstig is nog duidelijker de gevallen te omschrijven waarin voor het verkrijgen van een vergunning voor een geneesmiddel dat in wezen gelijkwaardig is aan een geneesmiddel waarvoor reeds een vergunning is verleend, de resultaten van de toxicologische, farmacologische of klinische proeven niet behoeven te worden verschaft, waarbij ervoor moet worden gewaakt dat innoverende ondernemingen worden benadeeld.
- (10) Evenwel verzetten redenen van openbare orde zich ertegen dat zonder dwingende noodzaak proeven op mens en dier worden herhaald.
- (11) Wanneer alle lidstaten dezelfde normen en voorschriften aanvaarden, zullen de bevoegde autoriteiten zich kunnen uitspreken op basis van eenvormige proeven, aan de hand van gemeenschappelijke criteria en mede daardoor kunnen verschillen in beoordeling worden voorkomen.
- (12) Een vergunning om een geneesmiddel voor menselijk gebruik in één lidstaat in de handel te brengen, behalve voor geneesmiddelen waarvoor de vergunning moet worden verleend volgens de gecentraliseerde communautaire procedure van Verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad van 22 juli 1993 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen voor en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling ⁽¹⁾, moet door de bevoegde autoriteiten van de overige lidstaten worden erkend, tenzij er gegronde redenen zijn om aan te nemen dat de vergunning voor het betrokken geneesmiddel voor menselijk gebruik gevaar voor de volksgezondheid kan opleveren. Bij een verschil van mening tussen lidstaten omtrent de kwaliteit, de veiligheid of de werkzaamheid van een geneesmiddel behoort er op gemeenschappelijk niveau een wetenschappelijke beoordeling te gebeuren om tot één enkele, voor de betrokken lidstaten bindende beslissing over de geschilpunten te komen. Deze beslissing moet tot stand komen met gebruikmaking van een snelle procedure, waarbij zorg wordt gedragen voor nauwe samenwerking tussen de Commissie en de lidstaten.
- (13) Daartoe dient een Comité voor farmaceutische specialiteiten te worden ingesteld dat onder het bij vorengenoemde Verordening (EEG) nr. 2309/93 opgerichte Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling ressorteert.
- (14) Deze richtlijn vormt een belangrijke stap op de weg naar het vrije verkeer van geneesmiddelen. Te dien einde kunnen, naar aanleiding van de met name in vorengenoemd Comité voor farmaceutische specialiteiten opgedane ervaring, nieuwe maatregelen nodig blijken teneinde de nog overblijvende belemmeringen van het vrije verkeer weg te nemen.
- (15) De lidstaten dienen, met het oog op een betere bescherming van de volksgezondheid en het voorkomen van nodeloze doublures bij het onderzoek van aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen, systematisch voor elk geneesmiddel waarvoor zij een vergunning verlenen, beoordelingsrapporten op te stellen die op verzoek door hen dienen te worden uitgewisseld. Een lidstaat moet bovendien de bestudering van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel, die op dat tijdstip in een andere lidstaat daadwerkelijk wordt behandeld, kunnen opschorten met de bedoeling de beslissing van laatstgenoemde lidstaat te erkennen.
- (16) Na de totstandkoming van de interne markt kan slechts van specifieke controles ter waarborging van de kwaliteit van uit derde landen ingevoerde geneesmiddelen worden afgezien indien door de Gemeenschap passende maatregelen zijn getroffen om te waarborgen dat de noodzakelijke controles in het uitvoerende land hebben plaatsgevonden.
- (17) Het is noodzakelijk specifieke bepalingen vast te stellen voor immunologische, homeopatische en radiofarmaceutische geneesmiddelen, alsook voor geneesmiddelen op basis van menselijk bloed of menselijk plasma.
- (18) Bij elke regeling met betrekking tot de radiofarmaceutica moet rekening worden gehouden met de bepalingen van Richtlijn 84/466/Euratom van de Raad van 3 september 1984 tot vaststelling van fundamentele maatregelen met betrekking tot de stralingsbescherming van personen die medisch worden onderzocht of behandeld ⁽²⁾. Eveneens moet rekening worden gehouden met Richtlijn 80/836/Euratom van de Raad van 15 juli 1980 houdende wijziging van de richtlijnen tot vaststelling van de basisnormen voor de bescherming van de gezondheid der bevolking en der werkers tegen de aan ioniserende

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

⁽²⁾ PB L 265 van 5.10.1984, blz. 1. Intrekking voorzien per 13.5.2000 bij Richtlijn 97/43/Euratom (PB L 180 van 9.7.1997, blz. 22).

- straling verbonden gevaren ⁽¹⁾, waarvan het doel is te voorkomen dat werknemers of patiënten worden blootgesteld aan buitensporige of onnodig hoge niveaus van ioniserende straling, en met name met artikel 5, onder c), daarvan, dat voorafgaande vergunning vereist voor de toevoeging van radioactieve stoffen bij de productie en de fabricage van medicijnen alsook bij de invoer van dergelijke medicijnen.
- (19) De Gemeenschap ondersteunt de inspanningen van de Raad van Europa ter bevordering van de vrijwillige en gratis afgifte van bloed of plasma, om in de gehele Gemeenschap te streven naar zelfvoorziening inzake het aanbod van uit bloed bereide producten en om te zorgen voor de inachtneming van ethische beginselen bij de handel in therapeutische stoffen van menselijke oorsprong, ten volle.
- (20) De voorschriften die zijn bedoeld om de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen te waarborgen, moeten op dezelfde wijze worden toegepast op openbare en particuliere bedrijven, alsmede op uit derde landen ingevoerd bloed en plasma.
- (21) Het is dienstig, gelet op de bijzondere eigenschappen van homeopathische geneesmiddelen, zoals de zeer lage concentratie werkzame bestanddelen en de geringe toepasbaarheid van conventionele statistische methoden voor klinische proeven, een speciale vereenvoudigde registratieprocedure in te voeren voor homeopathische geneesmiddelen die zonder therapeutische indicatie in een voor de patiënt ongevaarlijke farmaceutische vorm en dosering in de handel worden gebracht.
- (22) Antroposofische geneesmiddelen die beschreven zijn in een officiële farmacopee en die volgens een homeopathische methode zijn bereid, kunnen op het vlak van registratie en vergunning voor het in de handel brengen, worden gelijkgesteld met homeopathische geneesmiddelen.
- (23) Het is wenselijk de gebruikers van homeopathische geneesmiddelen in de eerste plaats zeer duidelijk te informeren over het homeopathische karakter ervan en hen voldoende garanties te bieden voor de kwaliteit en onschadelijkheid ervan.
- (24) De voorschriften voor de vervaardiging, controle en inspectie van homeopathische geneesmiddelen moeten worden geharmoniseerd, teneinde het vrije verkeer van veilige en kwalitatief goede geneesmiddelen in de gehele Gemeenschap mogelijk te maken.
- (25) Op homeopathische geneesmiddelen die in de handel worden gebracht onder vermelding van een therapeutische indicatie of in een vorm die mogelijke risico's meebrengt, waarbij deze risico's tegen de verwachte therapeutische werking moeten worden afgewogen, dient het gebruikelijke vergunningstelsel voor het in de handel brengen van geneesmiddelen te worden toegepast. Met name moeten de lidstaten met een homeopathische traditie bijzondere voorschriften kunnen toepassen met betrekking tot de beoordeling van de resultaten van proeven die erop zijn gericht de veiligheid en werkzaamheid van deze geneesmiddelen aan te tonen, op voorwaarde dat zij de Commissie hiervan in kennis stellen.
- (26) Het is dienstig, teneinde het verkeer van geneesmiddelen te vergemakkelijken en te voorkomen dat de controles die in één lidstaat hebben plaatsgevonden, in een andere lidstaat nogmaals worden uitgevoerd, minimale voorwaarden vast te stellen voor de vervaardiging, de invoer uit derde landen en de verlening van de desbetreffende vergunning.
- (27) Het is van belang dat in de lidstaten het toezicht en de controle op de vervaardiging van geneesmiddelen worden uitgeoefend door een persoon wiens kwalificatie aan minimumeisen voldoet.
- (28) Alvorens een vergunning voor het in de handel brengen van een immunologisch geneesmiddel of van een geneesmiddel op basis van menselijk bloed of menselijk plasma kan worden afgegeven, moet de fabrikant aantonen dat hij in staat is continu de homogeniteit van de partijen te waarborgen. Hij moet, wat geneesmiddelen op basis van menselijk bloed of van menselijk plasma betreft, bovendien aantonen, voorzover de stand van de wetenschap zulks mogelijk maakt, dat er geen specifieke virale besmetting is.
- (29) De voorwaarden voor het afleveren van geneesmiddelen aan het publiek dienen te worden geharmoniseerd.
- (30) In dat opzicht heeft eenieder die zich in de Gemeenschap verplaatst, het recht een redelijke hoeveelheid rechtmatig verkregen geneesmiddelen voor eigen gebruik mee te nemen. Het moet ook voor een in een lidstaat gevestigd persoon mogelijk zijn zich voor persoonlijk gebruik een redelijke hoeveelheid geneesmiddelen uit een andere lidstaat te laten toezenden.
- (31) Krachtens Verordening (EEG) nr. 2309/93 zijn bepaalde geneesmiddelen aan een communautaire vergunning voor het in de handel brengen ervan onderworpen. In dit verband moet het wettelijke regime voor het afleveren van geneesmiddelen onder communautaire vergunning voor het in de handel brengen worden vastgesteld. Derhalve moeten de criteria worden bepaald op grond waarvan de communautaire besluiten zullen worden genomen.
- (32) Derhalve moeten in eerste instantie, uitgaande van de terzake reeds door de Raad van Europa vastgestelde beginselen en van de harmonisatiewerkzaamheden in het kader van de Verenigde Naties met betrekking tot verdovende middelen en psychotrope stoffen, de basisbeginselen van het wettelijke regime voor het afleveren van geneesmiddelen in de Gemeenschap of in de betrokken lidstaat worden geharmoniseerd.

⁽¹⁾ PB L 246 van 17.9.1980, blz. 1. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 84/467/Euratom (PB L 265 van 5.10.1984, blz. 4); intrekking voorzien per 13.5.2000 bij Richtlijn 96/29/Euratom (PB L 314 van 4.12.1996, blz. 20).

- (33) De bepalingen met betrekking tot de verstrekking van geneesmiddelen doen geen afbreuk aan die van de nationale regelingen van sociale zekerheid betreffende de terugbetaling of de betaling van aan een recept onderworpen geneesmiddelen.
- (34) Talrijke groothandelsverrichtingen op het gebied van geneesmiddelen voor menselijk gebruik kunnen gelijktijdig verscheidene lidstaten bestrijken.
- (35) Controle dient te worden uitgeoefend op de gehele distributieketen van geneesmiddelen, van de fabricage of de invoer ervan in de Gemeenschap tot de aflevering aan het publiek, om te waarborgen dat de geneesmiddelen onder passende voorwaarden worden bewaard, vervoerd en behandeld. De daartoe vast te stellen voorschriften zullen het uit de handel nemen van ondeugdelijke producten aanzienlijk vergemakkelijken en zullen het mogelijk maken doeltreffender op te treden tegen namaak.
- (36) Ieder die aan de groothandel in geneesmiddelen deelneemt, moet een bijzondere vergunning bezitten. Apothekers en personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren en zich tot die activiteit beperken, dienen te worden ontheven van deze vergunningsplicht. Apothekers en personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren, moeten een register van de tot inslag van geneesmiddelen leidende transacties bijhouden teneinde de controle op de gehele distributieketen van geneesmiddelen mogelijk te maken.
- (37) Aan de vergunning moeten bepaalde essentiële eisen worden verbonden, op de naleving waarvan de betrokken lidstaat dient toe te zien. Iedere lidstaat moet de door de andere lidstaten verleende vergunningen erkennen.
- (38) Sommige lidstaten leggen bepaalde „verplichtingen inzake openbare dienstverlening” op aan groothandelaren die geneesmiddelen leveren aan apothekers en aan personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren. Deze lidstaten moeten die verplichtingen kunnen blijven toepassen ten aanzien van de op hun grondgebied gevestigde groothandelaren. Zij moeten die verplichtingen ook kunnen toepassen ten aanzien van groothandelaren uit andere lidstaten, op voorwaarde dat zij hun geen strengere verplichtingen opleggen dan aan hun eigen groothandelaren en voorzover deze verplichtingen omwille van de bescherming van de volksgezondheid als gerechtvaardigd kunnen worden beschouwd en in verhouding staan tot het doel van deze bescherming.
- (39) Het is wenselijk nader aan te geven op welke wijze de etikettering dient te geschieden en de bijsluiter dient te worden opgesteld.
- (40) De voorschriften inzake de voorlichting van patiënten moeten de gebruikers een hoog beschermingsniveau bieden, dat wil zeggen dat zij aan de hand van volledige en begrijpelijke informatie een juist gebruik van de geneesmiddelen mogelijk moeten maken.
- (41) Het in de handel brengen van geneesmiddelen waarvan de etikettering en de bijsluiter aan deze richtlijn voldoen, mag niet om redenen die verband houden met de etikettering of de bijsluiter worden verboden of verhinderd.
- (42) Deze richtlijn loopt niet vooruit op de toepassing van de maatregelen welke krachtens Richtlijn 84/450/EEG van de Raad van 10 september 1984 betreffende het nader tot elkaar brengen van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen der lidstaten inzake misleidende reclame ⁽¹⁾ worden genomen.
- (43) Alle lidstaten hebben bovendien bijzondere maatregelen betreffende geneesmiddelenreclame getroffen. Deze maatregelen verschillen onderling. Deze verschillen van invloed op de werking van de interne markt omdat reclame die in de ene lidstaat wordt verbreid, consequenties kan hebben in de andere lidstaten.
- (44) Krachtens Richtlijn 89/552/EEG van de Raad van 3 oktober 1989 betreffende de coördinatie van bepaalde wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen in de lidstaten inzake de uitoefening van televisieomroepactiviteiten ⁽²⁾ is televisiereclame verboden voor geneesmiddelen die in de lidstaat onder de bevoegdheid waarvan de televisieomroeporganisatie valt, uitsluitend op medisch recept verkrijgbaar zijn. Dit beginsel dient te worden veralgemeend door het ook voor andere media te laten gelden.
- (45) In een buitensporige en ondoordachte vorm gebrachte publieksreclame voor geneesmiddelen die zonder medisch recept kunnen worden afgeleverd, kan van invloed zijn op de volksgezondheid. Deze reclame, voorzover zij is toegestaan, moet bijgevolg voldoen aan bepaalde essentiële criteria die nader dienen te worden omschreven.
- (46) Bovendien moet het uitdelen van gratis monsters aan het publiek voor verkoopbevorderende doeleinden worden verboden.
- (47) Reclame voor geneesmiddelen die is gericht op personen die gemachtigd zijn om deze voor te schrijven of af te leveren, draagt tot de voorlichting van deze personen bij. Dergelijke reclame dient evenwel te worden onderworpen aan strenge voorwaarden en aan een doeltreffende controle, waarbij met name wordt aangehaakt bij de werkzaamheden die in het kader van de Raad van Europa zijn verricht.
- (48) Geneesmiddelenreclame moet aan afdoend en doeltreffend toezicht worden onderworpen. Het is dienstig daarbij uit te gaan van de toezichtmechanismen die bij Richtlijn 84/450/EEG zijn ingesteld.
- (49) Artsenbezoekers vervullen bij de afzetstimulering van geneesmiddelen een belangrijke rol. Hun moeten derhalve bepaalde verplichtingen worden opgelegd, in het bijzonder de verplichting aan de bezochte persoon een samenvatting van de kenmerken van het product ter hand te stellen.

⁽¹⁾ PB L 250 van 19.9.1984, blz. 17. Richtlijn gewijzigd bij Richtlijn 97/55/EG (PB L 290 van 23.10.1997, blz. 18).

⁽²⁾ PB L 298 van 17.10.1989, blz. 23. Richtlijn gewijzigd bij Richtlijn 97/36/EG (PB L 202 van 30.7.1997, blz. 60).

- (50) Personen die gemachtigd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven, moeten in staat zijn deze taken volkomen objectief te verrichten zonder te worden beïnvloed door rechtstreekse of onrechtstreekse financiële stimulansen.
- (51) Er moet worden toegestaan, mits aan bepaalde beperkende voorwaarden is voldaan, dat aan personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren, gratis monsters van geneesmiddelen worden verstrekt teneinde hen in staat te stellen met nieuwe geneesmiddelen vertrouwd te geraken en ervaring met het gebruik ervan te verkrijgen.
- (52) Het is, daar waar personen die gemachtigd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren, dienen te beschikken over neutrale en objectieve informatiebronnen met betrekking tot de geneesmiddelen die in de handel zijn, de taak van de lidstaten, afhankelijk van hun bijzondere situatie, passende maatregelen ter zake te nemen.
- (53) Elke onderneming die geneesmiddelen vervaardigt of invoert, moet beschikken over een dienst die het mogelijk maakt te waarborgen dat alle informatie die over een geneesmiddel wordt verstrekt, met de goedgekeurde gebruiksvoorwaarden in overeenstemming is.
- (54) Teneinde de veiligheid van geneesmiddelen bij het gebruik blijvend te waarborgen moet ervoor worden gezorgd dat de systemen voor geneesmiddelenbewaking in de Gemeenschap voortdurend worden aangepast aan de vorderingen op het gebied van wetenschap en techniek.
- (55) Er dient rekening te worden gehouden met wijzigingen ten gevolge van een internationale harmonisatie van definities, terminologie en technologische ontwikkelingen op het gebied van de geneesmiddelenbewaking.
- (56) Het toenemende gebruik van elektronische netwerken voor de communicatie van informatie over bijwerkingen van in de Gemeenschap in de handel gebrachte geneesmiddelen is bedoeld om het mogelijk te maken dat de bevoegde instanties tegelijkertijd over dezelfde informatie beschikken.
- (57) Het is in het belang van de Gemeenschap ervoor te zorgen dat de systemen voor geneesmiddelenbewaking voor centraal toegelaten geneesmiddelen en via andere procedures toegelaten geneesmiddelen verenigbaar zijn.
- (58) De houders van vergunningen voor het in de handel brengen dienen pro-actief verantwoordelijk te zijn voor de lopende geneesmiddelenbewaking bij de door hen in de handel gebrachte geneesmiddelen.
- (59) De voor de uitvoering van deze richtlijn vereiste maatregelen moeten worden vastgesteld overeenkomstig Besluit 1999/468/EG van de Raad van 28 juni 1999 tot vaststelling van de voorwaarden voor de uitoefening van de aan de Commissie verleende uitvoeringsbevoegdheden ⁽¹⁾.

- (60) De Commissie moet worden gemachtigd in bijlage I, teneinde deze aan te passen aan de vooruitgang van de wetenschap en van de techniek, elke daartoe benodigde wijziging aan te brengen.
- (61) Deze richtlijn laat de verplichtingen van de lidstaten wat de omzettingstermijnen van de in bijlage II, deel B, vermelde richtlijnen betreft, onverlet.

HEBBEN DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

TITEL I

DEFINITIES

Artikel 1

Voor de doeleinden van de onderhavige richtlijn wordt verstaan onder:

1. *Farmaceutische specialiteit:*

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

2. *Geneesmiddel:*

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

Elke enkelvoudige of samengestelde substantie, die aan de mens toegediend kan worden teneinde een medische diagnose te stellen of om fysiologische functies bij de mens te herstellen, te verbeteren of te wijzigen, wordt eveneens als geneesmiddel beschouwd.

3. *Substantie:*

elke stof, ongeacht haar oorsprong zijnde:

— menselijke oorsprong, zoals:

menselijk bloed en daarvan afgeleide producten;

— dierlijke oorsprong, zoals:

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

— plantaardige oorsprong, zoals:

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

— chemische oorsprong, zoals:

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

⁽¹⁾ PB L 184 van 17.7.1999, blz. 23.

4. *Immunologisch geneesmiddel:*

elk geneesmiddel bestaande uit vaccins, toxinen, serums of allergenen:

a) de vaccins, toxinen of serums omvattend met name:

i) de stoffen die worden gebruikt om een actieve immuniteit teweeg te brengen zoals het cholera-vaccin, het B.C.G.-vaccin, de vaccins tegen poliomyelitis en pokken;

ii) de stoffen die worden gebruikt om immuniteit vast te stellen; deze stoffen omvatten met name tuberculine en PPD-tuberculine, de Schick- en Dick-toxinen, brucelline;

iii) de stoffen die worden gebruikt om een passieve immuniteit teweeg te brengen zoals het difterie-antitoxine, de globulinen tegen pokken en tegen lymfocytosis;

b) de allergene producten, zijnde elk geneesmiddel, bestemd om een specifieke en verworven wijziging in de immunologische reactie op een allergie veroorzakend agens vast te stellen of teweeg te brengen.

5. *Homeopathisch geneesmiddel:*

elk geneesmiddel dat volgens een in de *Europese Farmacopee* of, bij ontstentenis daarvan, in de thans in de lidstaten officieel gebruikte farmacopees beschreven homeopathisch fabricageprocédé wordt verkregen uit homeopathische grondstoffen genoemde producten, substanties of mengsels.

Een homeopathisch geneesmiddel kan ook verscheidene werkzame bestanddelen bevatten.

6. *Radiofarmaceuticum:*

elk geneesmiddel dat, wanneer het gebruiksklaar is, een of meer radionucliden (radioactieve isotopen) bevat, welke daarin voor medische doeleinden is, respectievelijk zijn geïncorporeerd.

7. *Radionuclidegenerator:*

elk systeem dat een gebonden ouder-radionuclide bevat waaruit een dochter-radionuclide ontstaat, verkregen door elutie of enige andere methode en die in een radiofarmaceuticum wordt gebruikt.

8. *Radionuclidekit:*

elk preparaat dat moet worden gereconstrueerd of gecombineerd met radionucliden in het uiteindelijke radiofarmaceuticum, doorgaans vóór de toediening ervan.

9. *Radionuclideuitgangsstof:*

elke andere radionuclide voor het radioactief labelen van een andere stof, vóór de toediening ervan.

10. *Uit menselijk bloed of van menselijk plasma bereid geneesmiddel:*

geneesmiddel op basis van bloedbestanddelen die door openbare en particuliere bedrijven op industriële wijze worden bereid; tot dit geneesmiddel behoren inzonderheid albumine, stollingsfactoren en immoglobulinen van menselijke oorsprong.

11. *Bijwerking:*

een reactie op een geneesmiddel die schadelijk en onbedoeld is en die optreedt bij doses die normaal bij de mens voor de profylaxe, diagnose of behandeling van een ziekte of voor het herstel, de correctie of de wijziging van een fysiologische functie worden gebruikt.

12. *Ernstige bijwerking:*

een bijwerking die tot de dood leidt, levensgevaar oplevert, opname in een ziekenhuis of een verlenging van een verblijf in een ziekenhuis vereist, blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt of een aangeboren afwijking/geboortefwijking is.

13. *Onverwachte bijwerking:*

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

14. *Periodiek veiligheidsverslag:*

het periodieke verslag met de in artikel 104 vermelde gegevens.

15. *Veiligheidsonderzoek na toelating:*

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

16. *Misbruik van geneesmiddelen:*

een aanhoudend of incidenteel opzettelijk overmatig gebruik van geneesmiddelen dat gepaard gaat met schadelijke lichamelijke of psychische effecten.

17. *Groothandel in geneesmiddelen:*

iedere activiteit die erin bestaat geneesmiddelen aan te schaffen, te houden, te leveren of uit te voeren, uitgezonderd het verstrekken van geneesmiddelen aan het publiek; deze activiteiten worden verricht met fabrikanten of hun depothouders, met importeurs, met andere groothandelaars of met apothekers en personen die in de betrokken lidstaat gemachtigd of gerechtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren.

18. *Verplichting inzake openbare dienstverlening:*

de aan groothandelaars opgelegde verplichting om permanent over een assortiment geneesmiddelen te beschikken waarmee in de behoeften van een bepaald geografisch gebied kan worden voorzien en om in dit gehele gebied bestellingen op zeer korte termijn af te leveren.

19. *Medisch recept:*

elk recept voor geneesmiddelen dat uitgaat van een daartoe gerechtigd beoefenaar.

20. *Benaming van het geneesmiddel:*

de benaming, die een fantasienaam of een algemene of wetenschappelijke benaming kan zijn, vergezeld van een merk of van de naam van de fabrikant; bij gebruik van een fantasienaam mag geen verwarring ontstaan met de algemene benaming.

21. *Algemene benaming:*

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

22. *Concentratie van het geneesmiddel:*

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

23. *Primaire verpakking:*

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

24. *Buitenverpakking:*

de verpakking waarin de primaire verpakking wordt geplaatst.

25. *Etikettering:*

de vermeldingen op de buitenverpakking of op de primaire verpakking.

26. *Bijsluiter:*

het blaadje met informatie ten behoeve van de gebruiker, dat het geneesmiddel vergezelt.

27. *Bureau:*

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

28. *Risico voor de volksgezondheid:*

elk risico verbonden met de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van het geneesmiddel.

TITEL II

TOEPASSINGSGBIED

Artikel 2

De bepalingen van de onderhavige richtlijn zijn van toepassing op industrieel vervaardigde geneesmiddelen voor menselijk gebruik, bestemd om in de lidstaten in de handel te worden gebracht.

Artikel 3

Deze richtlijn is niet van toepassing op:

1. geneesmiddelen die in de apotheek volgens medisch recept voor een bepaalde patiënt worden bereid, algemeen *Formula magistralis* geheten;
2. geneesmiddelen die in de apotheek overeenkomstig de aanwijzingen van de farmacopee worden bereid en voor verstrekking rechtstreeks aan de klanten van die apotheek zijn bestemd, algemeen *Formula officinalis* geheten;
3. geneesmiddelen die voor proeven in het kader van onderzoek en ontwikkeling zijn bestemd;
4. tussenproducten die voor latere verwerking door een bevoegd fabrikant zijn bestemd;
5. radionucliden die in de vorm van verzegelde bronnen worden gebruikt;
6. volledig bloed, plasma of bloedcellen, van menselijke oorsprong.

Artikel 4

1. In geen enkele bepaling van deze richtlijn wordt afgeweken van de communautaire voorschriften met betrekking tot de stralingsbescherming van personen die medisch worden onderzocht of behandeld of van de communautaire voorschriften tot vaststelling van de fundamentele veiligheidsvoorschriften voor de bescherming van de gezondheid van de bevolking en van werknemers tegen de aan ioniserende straling verbonden gevaren.

2. Deze richtlijn laat Besluit 86/346/EEG ⁽¹⁾ onverlet.

3. De bepalingen van deze richtlijn laten de bevoegdheden van de autoriteiten van de lidstaten onverlet, zowel ten aanzien van de vaststelling van de prijzen van de geneesmiddelen als ten aanzien van de opneming van de geneesmiddelen in het toepassingsgebied van de nationale ziekteverzekeringssystemen op basis van gezondheids-, economische en sociale overwegingen.

4. Deze richtlijn laat de toepassing van de nationale wetgeving waarbij de verkoop, de verstrekking of het gebruik van geneesmiddelen als anticonceptivum of abortivum wordt verboden of beperkt, onverlet. De lidstaten delen de desbetreffende nationale wetgeving aan de Commissie mede.

Artikel 5

Een lidstaat mag, overeenkomstig de van kracht zijnde wetgeving en om te voorzien in speciale behoeften, de bepalingen van de onderhavige richtlijn niet van toepassing verklaren op geneesmiddelen die worden geleverd naar aanleiding van een bonafide bestelling op eigen initiatief van een officieel erkend beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, en die worden bereid volgens zijn specificaties en bestemd zijn voor gebruik door zijn eigen patiënten onder zijn rechtstreekse, persoonlijke verantwoordelijkheid.

TITEL III

HET IN DE HANDEL BRENGEN

HOOFDSTUK 1

Vergunning voor het in de handel brengen

Artikel 6

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

2. De in lid 1 vermelde vergunning is eveneens vereist voor generatoren van radionucliden, kits van radionucliden, uitgangsstoffen voor radiofarmaceutica van radionucliden en industrieel bereide radiofarmaceutica.

Artikel 7

Een vergunning voor het in de handel brengen is niet vereist voor een radiofarmaceuticum dat bereid wordt op het ogenblik van gebruik door een persoon of instelling die, overeenkomstig de nationale wetgeving, gerechtigd is dergelijke geneesmiddelen

te gebruiken in een erkend centrum voor gezondheidszorg en uitsluitend op basis van goedgekeurde radionuclidegeneratoren, radionuclidekits of radionuclideuitgangsstoffen, in overeenstemming met de voorschriften van de fabrikant.

Artikel 8

1. Ter verkrijging van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel die niet is voorzien in een bij Verordening (EEG) nr. 2309/93 ingestelde procedure, moet een aanvraag worden ingediend bij de bevoegde autoriteit van de lidstaat.

2. Een vergunning voor het in de handel brengen mag slechts aan een in de Gemeenschap gevestigde aanvrager worden afgegeven.

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

- a) naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de aanvrager en, in voorkomend geval, van de fabrikant;
- b) benaming van het geneesmiddel;
- c) kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van alle bestanddelen van het geneesmiddel in algemeen gebruikelijke termen zonder bruto chemische formules, en, wanneer deze benaming bestaat, onder de algemene internationale benaming die door de Wereldgezondheidsorganisatie is aanbevolen;
- d) beschrijving van de fabricagewijze;
- e) therapeutische indicaties, contra-indicaties en bijwerkingen;
- f) dosering, farmaceutische vorm, wijze van gebruik en wijze van toediening en vermoedelijke houdbaarheid;
- g) indien van toepassing, de redenen voor voorzorgs- en veiligheidsmaatregelen die bij de opslag van het geneesmiddel, de toediening van het geneesmiddel aan de patiënt en de verwijdering van afvalproducten moeten worden genomen, alsmede de gegevens omtrent mogelijke risico's die het geneesmiddel voor het milieu kan inhouden;
- h) beschrijving van de door de fabrikant toegepaste controlemethoden (kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de bestanddelen en van het eindproduct, bijzondere proeven, bijvoorbeeld steriliteitsproeven, proeven voor het opsporen van koortsverwekkende substanties, onderzoek naar zware metalen, houdbaarheidsproeven, biologische en giftigheidsproeven, controles op de tussenproducten van de vervaardiging);
- i) resultaten van de proeven:
 - van fysisch-chemische, biologische of microbiologische aard,
 - van toxicologische en farmacologische aard,
 - van klinische aard;

⁽¹⁾ PB L 207 van 30.7.1986, blz. 1.

- j) een samenvatting van de kenmerken van het product overeenkomstig artikel 11, één of meer monsters of maquettes van de buitenverpakking en van de primaire verpakking van het geneesmiddel en de bijsluiter;
- k) document waaruit blijkt dat de fabrikant in zijn land vergunning is verleend om geneesmiddelen te vervaardigen;
- l) een kopie van elke, in een andere lidstaat of in een derde land voor het geneesmiddel verkregen vergunning voor het in de handel brengen, alsmede een lijst van de lidstaten waar de in overeenstemming met deze richtlijn ingediende aanvraag voor een vergunning in behandeling is; een kopie van de samenvatting van de kenmerken van het product die overeenkomstig artikel 11 door de aanvrager is ingediend, respectievelijk overeenkomstig artikel 21 door de bevoegde autoriteit van de lidstaat is goedgekeurd; een kopie van de bijsluiter die overeenkomstig artikel 59 is voorgelegd of door de bevoegde autoriteit van de lidstaat overeenkomstig artikel 61 is goedgekeurd; bijzonderheden omtrent elke in de Gemeenschap of in een derde land genomen besluit waarbij een vergunning wordt geweigerd en de redenen van deze besluiten.

Deze gegevens dienen geregeld te worden bijgewerkt.

Artikel 9

Afgezien van de in artikel 8 en in artikel 10, lid 1, vermelde voorwaarden moet een aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen van een radio-nuclidegenerator eveneens de volgende gegevens en bescheiden bevatten:

- een algemene beschrijving van het systeem tezamen met een gedetailleerde beschrijving van de bestanddelen ervan die van invloed kunnen zijn op de samenstelling of de kwaliteit van het dochter-nuclidepreparaat,
- kwalitatieve en kwantitatieve gegevens van de elutie of van het sublimaat.

Artikel 10

1. In afwijking van artikel 8, lid 3, onder i), en onverminderd het recht met betrekking tot de bescherming van de industriële en commerciële eigendom:

- a) is de aanvrager niet gehouden de resultaten van de toxicologische, farmacologische en klinische proeven te verschaffen, wanneer hij kan aantonen dat:
- i) hetzij het geneesmiddel in wezen gelijkwaardig is aan een geneesmiddel dat in de lidstaat waarop de aanvraag betrekking heeft, is toegelaten en dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het oorspronkelijke geneesmiddel erin heeft toegestemd dat, met het oog op de behandeling van de betrokken aanvraag, de toxicologische, farmacologische en/of klinische documentatie in het dossier van het oorspronkelijke geneesmiddel wordt benut,

ii) hetzij het bestanddeel of de bestanddelen van het geneesmiddel reeds lang in de medische praktijk wordt, respectievelijk worden gebruikt en een erkende werkzaamheid alsmede een aanvaardbaar veiligheidsniveau biedt, respectievelijk bieden, zulks door middel van een gedetailleerde wetenschappelijke bibliografie,

iii) hetzij het geneesmiddel in wezen gelijkwaardig is aan een geneesmiddel dat al minstens zes jaar volgens de geldende communautaire bepalingen in de Gemeenschap is toegelaten en dat in de lidstaat waarop de aanvraag betrekking heeft, in de handel wordt gebracht; deze periode wordt op tien jaar gebracht als het gaat om een met behulp van hoogwaardige technieken vervaardigd geneesmiddel dat is toegelaten krachtens de bij artikel 2, lid 5, van Richtlijn 87/22/EEG van de Raad ⁽¹⁾ ingestelde procedure; bovendien kan een lidstaat deze periode eveneens tot tien jaar verlengen bij één enkel besluit dat betrekking heeft op alle op zijn grondgebied in de handel gebrachte geneesmiddelen, als die lidstaat zulks om redenen van volksgezondheid noodzakelijk acht. De lidstaten hebben de mogelijkheid de periode van zes jaar niet toe te passen na de vervaldatum van een octrooi dat het oorspronkelijke geneesmiddel beschermt.

Evenwel dienen, in het geval waarin het geneesmiddel bestemd is voor een ander therapeutisch gebruik of dient te worden toegediend langs andere wegen dan wel in andere doses dan de andere in de handel zijnde geneesmiddelen, de resultaten van geëigende toxicologische, farmacologische en/of klinische proeven te worden verschaft;

- b) dienen met betrekking tot een nieuw geneesmiddel met bekende, doch niet eerder met therapeutisch oogmerk samengevoegde bestanddelen de resultaten van toxicologische, farmacologische en klinische proeven met betrekking tot de samenvoeging te worden overgelegd, zonder dat het noodzakelijk is de documentatie betreffende ieder afzonderlijk bestanddeel te verschaffen.

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

Artikel 11

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

1. benaming van het geneesmiddel;
2. kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling wat werkzame stoffen en bestanddelen van het excipiëns betreft waarvan de kennis onmisbaar is voor de juiste toediening van het geneesmiddel; de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benamingen, wanneer zulke benamingen bestaan, dan wel, bij het ontbreken daarvan, de algemeen gebruikelijke benamingen, of de scheikundige benamingen moeten worden gebruikt;

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

3. farmaceutische vorm;
4. farmacologische eigenschappen en, voorzover nuttig voor de therapeutische toepassing, farmacokinetische elementen;
5. klinische gegevens:
 - 5.1. therapeutische indicaties,
 - 5.2. contra-indicaties,
 - 5.3. bijwerkingen (frequentie en ernst),
 - 5.4. bijzondere voorzorgen bij gebruik en, voor immunologische geneesmiddelen, bijzondere voorzorgen die moeten worden getroffen door degenen die met immunologische geneesmiddelen omgaan en door degenen die deze aan patiënten toedienen alsmede voorzorgen die eventueel door de patiënt moeten worden getroffen,
 - 5.5. gebruik tijdens zwangerschap en lactatie,
 - 5.6. interacties met andere geneesmiddelen en andere interacties,
 - 5.7. dosering en wijze van gebruik voor volwassenen en, voorzover noodzakelijk, voor kinderen,
 - 5.8. overdosering (symptomen, spoedbehandeling tegengiften),
 - 5.9. bijzondere waarschuwingen,
 - 5.10. invloed op de bekwaamheid om een voertuig te besturen en machines te gebruiken;
6. farmaceutische gegevens:
 - 6.1. voornaamste onverenigbaarheden,
 - 6.2. houdbaarheid, zo nodig na reconstitutie van het geneesmiddel of wanneer de primaire verpakking voor het eerst wordt geopend,
 - 6.3. bijzondere voorzorgsmaatregelen bij opslag,
 - 6.4. aard en inhoud van de primaire verpakking,
 - 6.5. bijzondere voorzorgsmaatregelen bij de verwijdering van niet gebruikte geneesmiddelen of van van die geneesmiddelen afgeleide afvalstoffen, indien van toepassing;
7. naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen;
8. voor radiofarmaceutica, alle nadere gegevens over de interne stralingsdosimetrie;
9. voor radiofarmaceutica, bijkomende gedetailleerde voorschriften voor *extempore*-bereiding en de kwaliteitscontrole van deze bereiding, alsmede, waar dienstig, de maximale opslagtijd gedurende welke elke intermediaire bereiding, zoals een elutie of het gebruiksklare radiofarmaceuticum, voldoet aan de erop betrekking hebbende specificaties.

Artikel 12

1. De lidstaten treffen de nodige maatregelen om te bewerkstelligen dat de in artikel 8, lid 3, punten h) en i), en in artikel 10, lid 1, genoemde bescheiden en gegevens die bij de bevoegde autoriteiten worden ingediend, worden opgesteld door deskundigen die de vereiste technische capaciteiten of beroepskwalificaties bezitten. Deze bescheiden en gegevens worden door de deskundigen ondertekend.
2. Naar gelang van hun kwalificaties hebben de deskundigen tot taak:
 - a) de werkzaamheden te verrichten waarvoor zij wetenschappelijke vorming bezitten (analyse, farmacologie en soortgelijke proefondervindelijke wetenschappen, klinisch onderzoek), en de verkregen kwalitatieve en kwantitatieve resultaten objectief te beschrijven;
 - b) hun bevindingen overeenkomstig bijlage I te beschrijven en met name te verklaren:
 - wat de analist betreft, of het geneesmiddel overeenkomt met de opgegeven samenstelling en daarbij de controlemethoden welke door de fabrikant zullen worden toegepast, te rechtvaardigen,
 - wat de farmacoloog of de specialist met een soortgelijke competentie op het gebied van het uitvoeren van proeven betreft, wat de giftigheid van het geneesmiddel is en welke farmacologische eigenschappen werden geconstateerd,
 - wat de clinicus betreft, of hij bij degenen die met het geneesmiddel werden behandeld, de werking heeft kunnen waarnemen welke beantwoordt aan de inlichtingen die krachtens de artikelen 8 en 10 door de aanvrager worden gegeven, of het geneesmiddel goed wordt verdragen, welke dosering hij aanraadt en wat de eventuele contra-indicaties en bijwerkingen zijn;
 - c) wanneer gebruik wordt gemaakt van de gedetailleerde wetenschappelijke bibliografie, bedoeld in artikel 10, lid 1, punt a), ii), zulks te rechtvaardigen.
3. Het dossier dat de aanvrager aan de bevoegde autoriteiten overlegt, moet mede de uitvoerige verslagen van de deskundigen bevatten.

HOOFDSTUK 2

Voor homeopathische geneesmiddelen geldende bijzondere bepalingen

Artikel 13

1. De lidstaten zien erop toe dat de in de Gemeenschap vervaardigde en aldaar in de handel gebrachte homeopathische geneesmiddelen overeenkomstig de artikelen 14, 15 en 16 worden geregistreerd of worden toegelaten, behalve wanneer

deze geneesmiddelen vallen onder een registratie of vergunning, verleend overeenkomstig de nationale wetgeving tot en met 31 december 1993 (en onafhankelijk van de verlenging van deze registratie of vergunning na deze datum). Elke lidstaat houdt naar behoren rekening met de door een andere lidstaat reeds geschiedte registraties, respectievelijk met de door deze reeds afgegeven vergunningen.

2. Een lidstaat mag ervan afzien een speciale vereenvoudigde procedure voor registratie van de in artikel 14 bedoelde homeopathische geneesmiddelen in te voeren. De lidstaat stelt de Commissie daarvan in kennis. Die lidstaat dient dan het gebruik van door andere lidstaten overeenkomstig de artikelen 14 en 15 geregistreerde geneesmiddelen op zijn grondgebied toe te staan.

Artikel 14

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

- het geneesmiddel is voor oraal of voor uitwendig gebruik bestemd,
- er is noch op het etiket noch in de informatie betreffende het geneesmiddel een specifieke therapeutische indicatie vermeld,
- de verdunningsgraad is zodanig dat de onschadelijkheid van het geneesmiddel gegarandeerd is; in het bijzonder mag het preparaat niet meer dan één deel per 10 000 van de oertinctuur bevatten en niet meer dan één honderdste van de kleinste, eventueel in de allopathische geneeskunde gebruikte dosis voor de werkzame stoffen waarvan de aanwezigheid in een allopathisch geneesmiddel met zich brengt dat een medisch recept moet worden overgelegd.

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

2. De criteria en procedurevoorschriften van artikel 4, lid 4, van artikel 17, lid 1, en van de artikelen 22 tot en met 26, 112, 116 en 125 zijn, met uitzondering van de bepalingen betreffende het bewijs van therapeutische werking, van overeenkomstige toepassing op de speciale vereenvoudigde registratieprocedure voor homeopathische geneesmiddelen.

3. Het bewijs van therapeutische werking wordt niet geëist voor homeopathische geneesmiddelen die overeenkomstig lid 1 van het onderhavige artikel worden geregistreerd of, in voorkomend geval, worden toegelaten volgens artikel 13, lid 2.

Artikel 15

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

- de wetenschappelijke benaming of een andere in een farmacopee voorkomende benaming van de homeopathische grondstof of grondstoffen, onder vermelding van de verschillende te registreren toedieningswijzen, farmaceutische vormen en verdunningsgraden,
- een dossier waarin wordt beschreven hoe de homeopathische grondstof of grondstoffen wordt, respectievelijk worden verkregen en gecontroleerd en waarin het homeopathische karakter door een gedegen bibliografie wordt geschraagd,
- het fabricage- en controledossier voor elke farmaceutische vorm en een beschrijving van de verdunnings- en potentiëeringsmethoden,
- de fabricagevergunning voor de betrokken geneesmiddelen,
- een kopie van de voor dezelfde geneesmiddelen in andere lidstaten eventueel verkregen registraties of vergunningen,
- één of meer monsters of modellen van de buitenverpakking en van de primaire verpakking van de te registreren geneesmiddelen,
- gegevens betreffende de houdbaarheid van het geneesmiddel.

Artikel 16

1. Andere homeopathische geneesmiddelen dan die bedoeld in artikel 14, lid 1, worden toegelaten en geëtiketteerd overeenkomstig de artikelen 8, 10 en 11.

2. Een lidstaat mag op zijn grondgebied overeenkomstig de beginselen en de bijzondere kenmerken van de aldaar bedreven homeopathische geneeskunde, bijzondere voorschriften voor de toxicologische, farmacologische en klinische beproeving van andere homeopathische geneesmiddelen dan die welke bedoeld zijn in artikel 14, lid 1, invoeren of handhaven.

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

3. Het bepaalde in titel IX is van toepassing op homeopathische geneesmiddelen, met uitzondering van de in artikel 14, lid 1, bedoelde geneesmiddelen.

HOOFDSTUK 3

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

Artikel 17

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

2. Wanneer een lidstaat constateert dat een aanvraag voor een vergunning reeds in een andere lidstaat daadwerkelijk in behandeling is, kan de betrokken lidstaat besluiten het gedetailleerde onderzoek van de aanvraag op te schorten en het beoordelingsrapport af te wachten dat door de andere lidstaat overeenkomstig artikel 21, lid 4, wordt opgesteld.

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

Artikel 18

Een lidstaat die overeenkomstig artikel 8, lid 3, punt l), ervan in kennis wordt gesteld dat een andere lidstaat een vergunning heeft afgegeven voor een geneesmiddel waarvoor in de betrokken lidstaat een aanvraag voor een vergunning is ingediend, doet aan de instantie van de lidstaat die de vergunning heeft verleend, onverwijld het verzoek om hem het in artikel 21, lid 4, genoemde beoordelingsrapport toe te zenden.

Binnen negentig dagen na ontvangst van het beoordelingsrapport erkent de betrokken lidstaat het besluit van de andere lidstaat alsmede de door deze laatste goedgekeurde samenvatting van de kenmerken van het product, of volgt hij de procedures van de artikelen 29 tot en met 34 indien hij van oordeel is dat er redenen zijn om aan te nemen dat de vergunning voor het betrokken geneesmiddel een risico voor de volksgezondheid kan opleveren.

Artikel 19

Voor het onderzoek van de overeenkomstig artikel 8 en artikel 10, lid 1, ingediende aanvraag:

1. dient de bevoegde autoriteit van een lidstaat na te gaan of het overgelegde dossier met artikel 8 en artikel 10, lid 1, in overeenstemming is en te onderzoeken of aan de voorwaarden voor de afgifte van de vergunning voor het in de handel brengen is voldaan;
2. kan de bevoegde autoriteit van een lidstaat het geneesmiddel, de grondstoffen en, indien nodig, de tussenproducten of andere bestanddelen daarvan aan een onderzoek door een laboratorium van de Staat of door een daartoe aangewezen laboratorium onderwerpen en zich ervan vergewissen dat de door de fabrikant toegepaste, overeenkomstig artikel 8, lid 3, punt h), in het dossier beschreven controlemethoden bevredigend zijn;
3. kan de bevoegde autoriteit van een lidstaat, in voorkomend geval, van de aanvrager verlangen dat hij het dossier met de in artikel 8, lid 3, en in artikel 10, lid 1, bedoelde gegevens aanvult. Wanneer de bevoegde autoriteit van deze bevoegdheid gebruik maakt, worden de in artikel 17 gestelde termijnen opgeschort totdat de verlangde aanvullende gegevens zijn verstrekt. Deze termijnen worden eveneens opgeschort voor de tijd die de aanvrager in voorkomend geval wordt gelaten om mondeling of schriftelijk toelichting te verschaffen.

Artikel 20

De lidstaten nemen de nodige maatregelen om te bewerkstelligen:

- a) dat de bevoegde autoriteiten nagaan of de fabrikanten en de importeurs van geneesmiddelen uit derde landen in staat zijn het geneesmiddel met inachtneming van de krachtens artikel 8, lid 3, punt d), verstrekte gegevens te vervaardigen, en/of de controle volgens de overeenkomstig artikel 8, lid 3, punt h), in het dossier beschreven methoden te verrichten;
- b) dat de bevoegde autoriteiten de fabrikanten en de importeurs van geneesmiddelen uit derde landen in uitzonderlijke en gerechtvaardigde gevallen kunnen toestaan bepaalde fases van de vervaardiging en/of sommige van de in punt a) bedoelde controles door derden te doen uitvoeren; in dat geval strekt het onderzoek van de bevoegde autoriteiten zich eveneens tot het aangewezen bedrijf uit.

Artikel 21

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

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

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

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

Artikel 22

In uitzonderlijke omstandigheden kunnen na overleg met de aanvrager aan de vergunning specifieke verplichtingen worden verbonden met als doel:

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

Deze uitzonderlijke beslissingen kunnen slechts op objectieve en controleerbare gronden worden genomen en dienen te berusten op een van de redenen bedoeld in bijlage I, deel 4, rubriek G.

Artikel 23

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet, na de afgifte van de vergunning, wat de in artikel 8, lid 3, onder d) en h), genoemde fabricage- en controlemethoden betreft, rekening houden met de vooruitgang van de wetenschap en techniek en de wijzigingen aanbrengen die nodig zijn om te waarborgen dat het geneesmiddel volgens algemeen aanvaarde wetenschappelijke methoden wordt vervaardigd en gecontroleerd.

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

Artikel 24

De vergunning is vijf jaar geldig en kan, indien de houder ervan uiterlijk drie maanden vóór de vervaldatum daarom verzoekt, na bestudering door de bevoegde autoriteit van een dossier waarin met name de stand van de gegevens van de geneesmiddelenbewaking en de overige informatie ter zake van het toezicht op het geneesmiddel zijn verwerkt, telkens met vijf jaar worden verlengd.

Artikel 25

De vergunning laat de gemeenschappelijke aansprakelijkheid van de fabrikant en, in voorkomend geval, van de vergunninghouder onverlet.

Artikel 26

De vergunning voor het in de handel brengen wordt geweigerd, wanneer na verificatie van de in artikel 8 en in artikel 10, lid 1, vermelde gegevens en bescheiden blijkt:

- a) dat het geneesmiddel in normale gebruiksomstandigheden schadelijk is, of
- b) dat de therapeutische werking van het geneesmiddel ontbreekt, of door de aanvrager onvoldoende wordt aangetoond, dan wel
- c) dat het geneesmiddel niet de opgegeven kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit.

De vergunning wordt eveneens geweigerd wanneer de tot staving van de aanvraag verstrekte bescheiden en gegevens niet in overeenstemming zijn met artikel 8 en met artikel 10, lid 1.

*HOOFDSTUK 4***Wederzijdse vergunningerkenning***Artikel 27*

1. Om het nemen van gemeenschappelijke beslissingen door lidstaten over het verlenen van vergunningen voor geneesmiddelen op grond van de wetenschappelijke criteria kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid te vergemakkelijken en aldus het vrije verkeer van geneesmiddelen binnen de Gemeenschap mogelijk

te maken, wordt een Comité voor farmaceutische specialiteiten ingesteld, hierna „Comité” genoemd. Het Comité wordt verbonden aan het Bureau.

2. Naast de andere taken die door de communautaire wetgeving aan het Comité zijn opgedragen, onderzoekt het alle vraagstukken in verband met de verlening, wijziging, schorsing of intrekking van vergunningen voor het in de handel brengen, die overeenkomstig de bepalingen van deze richtlijn aan het Comité worden voorgelegd.

3. Het Comité stelt zijn reglement van orde vast.

Artikel 28

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

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

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

2. Teneinde overeenkomstig de procedures van dit hoofdstuk in een of meer van de lidstaten erkenning te verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen die door een lidstaat is afgegeven, dient de houder van de vergunning bij de bevoegde instantie van de betrokken lidstaat, respectievelijk lidstaten, een aanvraag in, vergezeld van de in artikel 8, in artikel 10, lid 1, en in artikel 11 genoemde gegevens en bescheiden. Hij verklaart hierbij dat dit dossier volledig gelijk is aan het door de referentielidstaat aanvaarde dossier of geeft aan welke toevoegingen of wijzigingen daarin zijn aangebracht. In het laatste geval bevestigt hij dat de samenvatting van de kenmerken van het product die hij overeenkomstig artikel 11 heeft voorgesteld, volledig gelijk is aan die welke overeenkomstig artikel 21 door de referentielidstaat is aanvaard. Bovendien verklaart hij dat alle in het kader van deze procedure voorgelegde dossiers volledig gelijk zijn.

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

4. Behoudens in het in artikel 29, lid 1, bedoelde uitzonderlijke geval erkent elke lidstaat binnen negentig dagen na de ontvangst van de aanvraag en van het beoordelingsrapport de door de referentielidstaat verleende vergunning voor het in de handel brengen. Hij stelt de referentielidstaat, de overige bij de aanvraag betrokken lidstaten, het Bureau en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen hiervan in kennis.

Artikel 29

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

2. Alle betrokken lidstaten stellen alles in het werk om overeenstemming te bereiken omtrent de met betrekking tot de aanvraag te nemen maatregelen. Zij bieden de aanvrager de gelegenheid zijn standpunt mondeling of schriftelijk toe te lichten. Indien de lidstaten echter binnen de in artikel 28, lid 4, genoemde termijn niet erin zijn geslaagd tot overeenstemming te komen, stellen zij onverwijld het Bureau daarvan in kennis met het oog op de voorlegging aan het Comité en wordt de in artikel 32 bedoelde procedure gevolgd.

3. Binnen de in artikel 28, lid 4, genoemde termijn verstrekken de betrokken lidstaten het Comité een gedetailleerde beschrijving van de punten waarover zij geen overeenstemming hebben kunnen bereiken en de redenen voor het verschil van inzicht. Een kopie van deze gegevens wordt aan de aanvrager verstrekt.

4. Zodra de aanvrager ervan in kennis is gesteld dat de zaak aan het Comité is voorgelegd, zendt hij het Comité een afschrift van de in artikel 28, lid 2, genoemde gegevens en bescheiden.

Artikel 30

Indien voor een bepaald geneesmiddel verscheidene aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig artikel 8, artikel 10, lid 1, en artikel 11 zijn ingediend en door lidstaten over de verlening van deze vergunning, over de schorsing of de intrekking daarvan onderling afwijkende besluiten zijn genomen, kan elke lidstaat, de Commissie of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen deze aangelegenheid aan het Comité voorleggen om de in artikel 32 bedoelde procedure te volgen.

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

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

Artikel 31

De lidstaten, de Commissie of de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen kunnen in bijzondere gevallen, wanneer de belangen van de Gemeenschap in het geding zijn, de zaak aan het Comité voorleggen om de in artikel 32 bedoelde procedure te volgen alvorens een beslissing wordt genomen over een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen, over de schorsing of de intrekking van een vergunning of over wijziging in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen die noodzakelijk lijkt, zulks in het bijzonder om rekening te houden met de gegevens die overeenkomstig titel IX zijn verzameld.

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

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

Artikel 32

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

In de overeenkomstig de artikelen 30 en 31 aan het Comité voorgelegde gevallen kan die termijn echter met negentig dagen worden verlengd.

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

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

3. In de in de artikelen 29 en 30 genoemde gevallen stelt het Comité, alvorens advies uit te brengen, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in de gelegenheid een schriftelijke of mondelinge toelichting te geven.

In het in artikel 31 genoemde geval kan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen worden verzocht een mondelinge of schriftelijke toelichting te geven.

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

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

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

- de aanvraag niet aan de vergunningcriteria voldoet, of
- de overeenkomstig artikel 11 door de aanvrager ingediende samenvatting van de kenmerken van het product dient te worden gewijzigd, of
- aan de vergunning voorwaarden moeten worden verbonden die essentieel worden geacht voor het veilig en werkzaam gebruik van het geneesmiddel alsook voor de geneesmiddelenbewaking, of
- een vergunning voor het in de handel brengen dient te worden geschorst, gewijzigd of ingetrokken.

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

5. Binnen dertig dagen na de vaststelling van het definitieve advies van het Comité zendt het Bureau dit advies, alsmede een rapport met een beschrijving van de beoordeling van het geneesmiddel en van de redenen voor de genomen besluiten, naar de lidstaten, naar de Commissie en naar de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

- a) een ontwerpsamenvatting van de kenmerken van het product, als bedoeld in artikel 11;
- b) in voorkomend geval, de voorwaarden waaraan de vergunning wordt onderworpen in de zin van lid 4.

Artikel 33

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

Indien de ontwerpbeschikking inhoudt dat een vergunning voor het in de handel brengen wordt verleend, worden de in artikel 32, lid 5, punten a) en b), bedoelde documenten bijgevoegd.

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

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

Artikel 34

1. Een definitieve beschikking over de aanvraag wordt vastgesteld overeenkomstig de in artikel 121, lid 2, bedoelde procedure.

2. Het reglement van orde van het bij artikel 121, lid 1, ingestelde Permanent Comité wordt aangepast om rekening te houden met de taken waarmee het uit hoofde van dit hoofdstuk wordt belast.

Deze wijzigingen houden in dat:

- behalve in de in artikel 33, derde alinea, bedoelde gevallen, het advies van het Permanent Comité schriftelijk wordt uitgebracht;
- de lidstaten over een termijn van ten minste 28 dagen beschikken om schriftelijke opmerkingen over de ontwerpbeschikking bij de Commissie in te dienen;
- de lidstaten, naar behoren met redenen omkleed, kunnen schriftelijk verzoeken dat het Permanent Comité de ontwerpbeschikking bespreekt.

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

De voor de uitvoering van dit lid noodzakelijke bepalingen worden door de Commissie vastgesteld volgens de in artikel 121, lid 2, bedoelde procedure.

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

Artikel 35

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

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

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

Deze voorzieningen worden door de Commissie vastgesteld in de vorm van een uitvoeringsverordening overeenkomstig de in artikel 121, lid 2, bedoelde procedure.

2. In geval van arbitrage, onderworpen aan de Commissie, is de in de artikelen 32, 33 en 34 bedoelde procedure van overeenkomstige toepassing op de in de vergunning voor het in de handel brengen aangebrachte wijzigingen.

Artikel 36

1. Indien een lidstaat van oordeel is dat ter bescherming van de volksgezondheid de voorwaarden van een overeenkomstig dit hoofdstuk verleende vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gewijzigd of dat deze vergunning moet worden geschorst of ingetrokken, legt deze lidstaat die aangelegenheid onverwijld aan het Bureau voor en worden de in de artikelen 32, 33 en 34 bedoelde procedures gevolgd.

2. Onverminderd artikel 31 kan een lidstaat in uitzonderlijke gevallen, wanneer het ter bescherming van de volksgezondheid absoluut noodzakelijk is dringende maatregelen te nemen, het in de handel brengen en het gebruik van het betrokken geneesmiddel op zijn grondgebied opschorten totdat een definitieve beschikking wordt vastgesteld. De lidstaat stelt de Commissie en de andere lidstaten uiterlijk op de volgende werkdag van de redenen voor deze maatregel in kennis.

Artikel 37

De artikelen 35 en 36 zijn van overeenkomstige toepassing op geneesmiddelen waarvoor na een door het Comité overeenkomstig artikel 4 van Richtlijn 87/22/EEG uitgebracht advies, door de lidstaten vóór 1 januari 1995 vergunning is verleend.

Artikel 38

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

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

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

Artikel 39

De bepalingen van de artikelen 27 tot en met 34 zijn niet van toepassing op de in artikel 16, lid 2, bedoelde homeopathische geneesmiddelen.

TITEL IV

VERVAARDIGING EN INVOER

Artikel 40

1. De lidstaten treffen de dienstige maatregelen om te bewerkstelligen dat voor de vervaardiging, op hun grondgebied, van geneesmiddelen een vergunning is vereist. Deze vergunning is ook vereist indien het geneesmiddel wordt vervaardigd met het oog op uitvoer.

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

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

3. De in lid 1 bedoelde vergunning is eveneens vereist voor de invoer uit derde landen in een lidstaat; hiertoe geldt het bepaalde in deze titel en in artikel 118 volgens dezelfde wijze voor dergelijke invoer als voor de vervaardiging.

Artikel 41

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

- a) nauwkeurig de te vervaardigen of in te voeren geneesmiddelen en farmaceutische vormen alsmede de plaats van vervaardiging daarvan en/of van de controles daarop opgeven;
- b) voor de vervaardiging of de invoer ervan beschikken over lokalen, technische uitrusting en controlemogelijkheden, die geschikt en voldoende zijn en die voldoen aan de wettelijke eisen van de betrokken lidstaat zowel ten aanzien van de vervaardiging en de controle als met betrekking tot de bewaring van de geneesmiddelen, zulks met inachtneming van artikel 20;
- c) beschikken over ten minste één bevoegd persoon in de zin van artikel 48.

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

Artikel 42

1. De bevoegde autoriteit van de lidstaat geeft de vergunning voor de vervaardiging eerst af na zich van de juistheid der overeenkomstig artikel 41 verstrekte inlichtingen te hebben vergewist door middel van een door haar personeel uit te voeren onderzoek.

2. Om de naleving van de in artikel 41 gestelde voorwaarden te garanderen, kunnen aan de vergunning bij de verlening ervan of later bepaalde verplichtingen worden verbonden.

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

Artikel 43

De lidstaten treffen de nodige maatregelen opdat de duur van de procedure voor het verlenen van de vergunning voor de vervaardiging negentig dagen niet te boven gaat, te rekenen vanaf de datum van ontvangst van de aanvraag door de bevoegde autoriteit.

Artikel 44

In geval van een aanvraag tot wijziging van een van de in artikel 41, eerste alinea, onder a) en b), bedoelde elementen door de houder van de vergunning voor de vervaardiging, vergt de procedure met betrekking tot dit verzoek ten hoogste dertig dagen. In uitzonderlijke gevallen kan deze termijn tot negentig dagen worden verlengd.

Artikel 45

De bevoegde autoriteit van de lidstaat kan eisen dat de aanvrager nadere inlichtingen geeft over de krachtens artikel 41 verschaft inlichtingen alsmede over de in artikel 48 bedoelde bevoegde persoon; wanneer de bevoegde autoriteit van deze mogelijkheid gebruik maakt, worden de in de artikelen 43 en 44 genoemde termijnen opgeschort totdat de verlangde nadere inlichtingen zijn verstrekt.

Artikel 46

De houder van de vergunning voor de vervaardiging is ten minste verplicht:

- a) over personeel te beschikken dat voldoet aan de wettelijke eisen die de betrokken lidstaat aan vervaardiging en controle stelt;
- b) de toegelaten geneesmiddelen slechts af te leveren in overeenstemming met de wettelijke voorschriften van de betrokken lidstaten;
- c) de bevoegde autoriteit vooraf in kennis te stellen van elke wijziging die hij in één der krachtens artikel 41 verstrekte inlichtingen zou wensen aan te brengen; in geval van onverwachte vervanging van de in artikel 48 bedoelde bevoegde persoon, wordt de bevoegde autoriteit hiervan echter onverwijld in kennis gesteld;
- d) het personeel van de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat te allen tijde toegang te verlenen tot zijn lokalen;
- e) de in artikel 48 bedoelde bevoegde persoon in staat te stellen zijn taak te vervullen, onder meer door alle noodzakelijke middelen te zijner beschikking te stellen;
- f) de in het Gemeenschapsrecht neergelegde beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen na te leven.

Artikel 47

De beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen bedoeld in artikel 46, onder f), worden vastgesteld in de vorm van een richtlijn, overeenkomstig de in artikel 121, lid 2, bedoelde procedure.

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

Artikel 48

1. De lidstaten nemen de nodige maatregelen opdat de houder van de vergunning voor de vervaardiging te allen tijde beschikt over ten minste één bevoegde persoon die voldoet aan de in artikel 49 gestelde eisen en die onder meer verantwoordelijk is voor het uitvoeren van de in artikel 51 omschreven verplichtingen.

2. Indien de houder van de vergunning persoonlijk voldoet aan de in artikel 49 gestelde eisen, mag hij zelf de in lid 1 bedoelde verantwoordelijkheid dragen.

Artikel 49

1. De lidstaten zien erop toe dat de bevoegde persoon, bedoeld in artikel 48, aan de in de leden 2 en 3 bedoelde minimumeisen voldoet.

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

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

Wanneer in een lidstaat twee universitaire of door deze Staat als daarmee gelijkwaardig erkende opleidingen bestaan, waarvan de ene vier en de andere drie jaar bestrijkt, wordt het diploma, het certificaat of andere bewijsstukken ter afsluiting van de universitaire, of de daarmee gelijkwaardig erkende, opleiding van drie jaar geacht te voldoen aan de in de tweede alinea bedoelde eis inzake duur, voorzover de diploma's, certificaten of andere bewijsstukken ter afsluiting van de beide opleidingen door deze Staat als gelijkwaardig worden erkend.

De opleiding omvat theoretisch en praktisch onderricht in 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 natuurlijke werkzame stoffen van plantaardige of dierlijke oorsprong).

Het onderwijs in deze vakken dient zodanig te zijn gedoseerd dat de betrokkene de in artikel 51 genoemde werkzaamheden kan uitoefenen.

Indien bepaalde in de eerste alinea opgesomde diploma's, certificaten of andere bewijsstukken niet voldoen aan de in dit lid vastgestelde criteria, dient de bevoegde autoriteit van de lidstaat zich ervan te vergewissen dat de betrokkene voldoende kennis in de betrokken vakken bezit.

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

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

Artikel 50

1. Degene die in een lidstaat de werkzaamheden van de in artikel 48 bedoelde persoon verricht ten tijde van de tenuitvoerlegging van Richtlijn 75/319/EEG, en niet voldoet aan de bepalingen van artikel 49, is bevoegd om deze werkzaamheden in die staat te blijven verrichten.

2. De houder van een diploma, certificaat of ander bewijsstuk ter afsluiting van een universitaire opleiding, of van een door de betrokken lidstaat daarmee gelijkwaardig erkende opleiding, in een exacte wetenschap die hem de bevoegdheid verleent om de taak van de in artikel 48 bedoelde persoon uit te oefenen overeenkomstig de wetgeving van deze Staat, kan, wanneer hij zijn opleiding is begonnen vóór 21 mei 1975, als bevoegd worden beschouwd om in deze Staat de taak van de in artikel 48 bedoelde persoon uit te oefenen, op voorwaarde dat hij vooraf, vóór 21 mei 1985, gedurende ten minste twee

jaar in één of meer ondernemingen met een vergunning voor de vervaardiging toezicht op de productie heeft uitgeoefend en/of kwalitatieve analyses, kwantitatieve analyses van de werkzame stoffen, alsmede tests en controles die noodzakelijk zijn om de kwaliteit van geneesmiddelen te garanderen, onder het rechtstreeks gezag van een in artikel 48 bedoelde persoon heeft verricht.

Wanneer de betrokkene de in de eerste alinea bedoelde praktische ervaring vóór 21 mei 1965 heeft verworven, wordt van hem een extra jaar praktische ervaring worden geëist, dat aan de in de eerste alinea bedoelde eisen beantwoordt en onmiddellijk vóór de uitoefening van deze werkzaamheden wordt volbracht.

Artikel 51

1. De lidstaten nemen de nodige maatregelen opdat de in artikel 48 bedoelde bevoegde persoon, los van zijn relatie tot de houder van de vergunning voor de vervaardiging in het kader van de procedures van artikel 52, de verantwoordelijkheid ervoor draagt dat:

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

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

2. Voor uit een derde land ingevoerde geneesmiddelen kan de bevoegde persoon, indien tussen de Gemeenschap en het land van uitvoer passende afspraken zijn gemaakt om te waarborgen dat de fabrikant van het geneesmiddel normen voor goede vervaardigingspraktijken volgt die ten minste gelijkwaardig zijn aan die welke door de Gemeenschap zijn vastgesteld, en dat de in lid 1, eerste alinea, onder b), genoemde controles in het land van uitvoer zijn verricht, van de verantwoordelijkheid voor het verrichten van deze controles worden ontheven.

3. In alle gevallen en in het bijzonder wanneer de geneesmiddelen voor de verkoop worden afgeleverd, dient de bevoegde persoon in een daartoe bestemd register of gelijkwaardig document te verklaren dat elke fabricagepartij aan de bepalingen van dit artikel voldoet; dit register of gelijkwaardig document moet bij iedere verrichting worden bijgehouden en

gedurende een volgens de voorschriften van de betrokken lidstaat vereiste periode en ten minste gedurende vijf jaar voor het personeel van de bevoegde instantie toegankelijk zijn.

Artikel 52

Door passende administratieve of tuchtrechtelijke maatregelen waarborgen de lidstaten dat de in artikel 48 bedoelde persoon zijn verplichtingen nakomt.

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

Artikel 53

De bepalingen van deze titel zijn onder andere van toepassing op homeopatische geneesmiddelen.

TITEL V

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Artikel 54

Op de buitenverpakking of, indien deze ontbreekt, op de primaire verpakking van elk geneesmiddel moeten de volgende gegevens worden vermeld:

- a) de benaming van het geneesmiddel, gevolgd door de algemene benaming wanneer het geneesmiddel slechts één werkzame stof bevat en de benaming van het geneesmiddel een fantasienaam is; wanneer van een geneesmiddel verscheidene farmaceutische vormen en/of verscheidene concentraties bestaan, moet de farmaceutische vorm en/of de concentratie (in voorkomend geval: zuigelingen, kinderen, volwassenen) in de benaming van het geneesmiddel worden vermeld;
- b) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stoffen per doseringseenheid of, afhankelijk van de toedieningsvorm, voor een bepaald volume of gewicht, waarbij de algemene benamingen worden gebruikt;
- c) de farmaceutische vorm en de inhoud naar gewicht, volume of doseringseenheden;
- d) een lijst van de excipiënten met een algemeen bekende werking of een algemeen bekend effect die in de krachtens artikel 65 te publiceren richtsnoeren nader worden omschreven. Wanneer het evenwel gaat om een injecteerbaar product, een topicum of oogwater, moeten alle excipiënten vermeld worden;
- e) de wijze van gebruik en, zo nodig, de wijze van toediening;
- f) een speciale waarschuwing dat het geneesmiddel buiten het bereik van kinderen dient te worden gehouden;

- g) een speciale waarschuwing, indien deze voor het geneesmiddel noodzakelijk is;
- h) begrijpelijke aanduiding van de uiterste gebruiksdatum (maand/jaar);
- i) zo nodig, de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor bewaring;
- j) zo nodig, de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of van de van geneesmiddelen afgeleide afvalstoffen;
- k) naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen;
- l) het nummer van de vergunning voor het in de handel brengen;
- m) het nummer van de fabricagepartij;
- n) voor geneesmiddelen voor zelfmedicatie, een gebruiksaanwijzing.

Artikel 55

1. Op andere primaire verpakkingen dan de in de leden 2 en 3 genoemde, moeten de in de artikelen 54 en 62 voorgeschreven gegevens worden vermeld.

2. Op primaire blisterverpakkingen die geplaatst zijn in een buitenverpakking welke aan de voorschriften van de artikelen 54 en 62 voldoet, moeten ten minste de volgende gegevens worden vermeld:

- de benaming van het geneesmiddel, zoals voorgeschreven in artikel 54, onder a);
- de naam van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen;
- de uiterste gebruiksdatum;
- het nummer van de fabricagepartij.

3. Op primaire kleinverpakkingen waarop het niet mogelijk is de in de artikelen 54 en 62 bedoelde informatie aan te brengen, moeten ten minste de volgende gegevens worden vermeld:

- de benaming van het geneesmiddel en, zo nodig, de concentratie en de wijze van toediening;
- de wijze van gebruik;
- de uiterste gebruiksdatum;
- het nummer van de fabricagepartij;
- de inhoud, uitgedrukt in gewicht, in volume of in eenheden.

Artikel 56

De in de artikelen 54, 55 en 62 genoemde gegevens moeten duidelijk leesbaar, goed te begrijpen en onuitwisbaar zijn.

Artikel 57

In afwijking van artikel 60 kunnen de lidstaten eisen dat voldaan wordt aan bepaalde etiketteringsvoorschriften voor het geneesmiddel die de vermelding mogelijk maken van:

- de prijs van het geneesmiddel;
- de regeling voor vergoeding door de sociale-zekerheidsinstellingen;
- het wettelijke regime voor het afleveren aan de patiënt overeenkomstig titel VI;
- gegevens ter identificatie en authenticisering.

Artikel 58

De verpakking van elk geneesmiddel dient een bijsluiter te bevatten, tenzij alle uit hoofde van de artikelen 59 en 62 vereiste informatie rechtstreeks op de buitenverpakking of op de primaire verpakking is aangebracht.

Artikel 59

1. De bijsluiter wordt opgesteld overeenkomstig de samenvatting van de kenmerken van het product en bevat, in onderstaande volgorde, de volgende gegevens:

- a) ter identificatie van het geneesmiddel:
- de benaming van het geneesmiddel, gevolgd door de algemene benaming, wanneer het geneesmiddel slechts één werkzame stof bevat en de benaming van het geneesmiddel een fantasienaam is; wanneer van een geneesmiddel verscheidene farmaceutische vormen en/of verscheidene concentraties bestaan, moet de farmaceutische vorm en/of de concentratie (in voorkomend geval: zuigelingen, kinderen, volwassenen) in de benaming van het geneesmiddel worden vermeld;
 - voor elke aanbiedingsvorm van het geneesmiddel, de volledige kwalitatieve samenstelling (werkzame stoffen en excipiënten) en de kwantitatieve samenstelling (werkzame stoffen) van het geneesmiddel, met vermelding van de algemene benaming;
 - voor elke aanbiedingsvorm van het geneesmiddel, de farmaceutische vorm en de inhoud, uitgedrukt in gewicht, in volume of in doseringseenheden;
 - de farmacotherapeutische categorie of het soort werking, in voor de patiënt gemakkelijk te begrijpen bewoordingen;
 - naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en die van de fabrikant;

b) de therapeutische indicaties;

c) de informatie die noodzakelijk is voordat het geneesmiddel wordt gebruikt:

- contra-indicaties;
- de nodige voorzorgen bij gebruik;
- interacties met geneesmiddelen en andere interacties (bijvoorbeeld: alcohol, tabak, voedingsmiddelen) die de werking van het geneesmiddel kunnen beïnvloeden;
- speciale waarschuwingen.

Bij deze informatie:

- moet rekening worden gehouden met de bijzondere situatie van bepaalde gebruikersgroepen (kinderen, vrouwen tijdens de zwangerschap of de lactatie, bejaarden, personen die aan specifieke ziekten lijden);
- moeten, indien nodig, de mogelijke effecten van de behandeling op de rijvaardigheid of op het vermogen om bepaalde machines te bedienen, worden vermeld;
- moet de lijst van de excipiënten worden vermeld waarvan de kennis belangrijk is om het geneesmiddel doelmatig en veilig te kunnen gebruiken; deze lijst wordt in de krachtens artikel 65 gepubliceerde richtsnoeren nader omschreven;

d) de aanwijzingen die nodig en gebruikelijk zijn voor een goed gebruik, in het bijzonder:

- de dosering;
- de wijze van gebruik en, zo nodig, de wijze van toediening;
- de toedieningsfrequentie, waarbij zo nodig het juiste tijdstip waarop het geneesmiddel kan of moet worden toegediend, wordt vermeld;

en, in voorkomend geval, afhankelijk van de aard van het product:

- de duur van de behandeling, indien hiervoor een beperking geldt;
- maatregelen in geval van overdosering (bijvoorbeeld symptomen, eerste hulp);
- maatregelen indien een of meer doses niet zijn toegediend;
- aanduiding, indien nodig, dat er ontwenningssymptomen kunnen optreden;

e) een beschrijving van de bijwerkingen die kunnen optreden bij een normaal gebruik van het geneesmiddel en, in voorkomend geval, van de maatregelen die dan moeten worden getroffen; de patiënt wordt uitdrukkelijk verzocht zijn arts

of apotheker elke bewerking mede te delen die niet in de bijsluiter wordt genoemd;

- f) een verwijzing naar de uiterste gebruiksdatum op de verpakking met:
- een waarschuwing tegen overschrijding van deze datum,
 - zo nodig, bijzondere voorzorgsmaatregelen in verband met de bewaring,
 - in voorkomend geval, een waarschuwing tegen bepaalde zichtbare tekenen van bederf;
- g) de datum waarop de bijsluiter voor het laatst herzien is.

2. In afwijking van lid 1, onder b), kan de bevoegde autoriteit besluiten dat bepaalde therapeutische indicaties niet in de bijsluiter worden vermeld, indien verspreiding van deze informatie voor de patiënt ernstige nadelige gevolgen kan hebben.

Artikel 60

De lidstaten mogen het in de handel brengen van geneesmiddelen op hun grondgebied om redenen die verband houden met de etikettering of de bijsluiter, verbieden noch verhinderen, indien de etikettering en de bijsluiter aan de bepalingen van deze titel voldoen.

Artikel 61

1. Aan de op het gebied van vergunningen voor het in de handel brengen bevoegde autoriteit worden bij de aanvraag van vergunningen voor het in de handel brengen een of meer monsters of maquettes van de buitenverpakking en van de primaire verpakking alsmede het ontwerp van de bijsluiter voorgelegd.

2. De bevoegde autoriteit verzet zich niet tegen het in de handel brengen van een geneesmiddel, indien de etikettering en/of de bijsluiter voldoen aan de bepalingen van deze titel en in overeenstemming zijn met de gegevens die in de samenvatting van de kenmerken van het product zijn vermeld.

3. Aan de op het gebied van vergunningen voor het in de handel brengen bevoegde autoriteit wordt elk ontwerp van wijziging van een onder deze titel vallend element van de etikettering of van de bijsluiter voorgelegd die geen verband houdt met de samenvatting van de kenmerken van het product. Indien de bevoegde autoriteit binnen een termijn van negentig dagen na de indiening van de aanvraag zich niet tegen de voorgestelde wijzigingen heeft uitgesproken, mag de aanvrager tot wijziging overgaan.

4. Het feit dat de bevoegde autoriteit zich niet heeft verzet tegen het in de handel brengen van een geneesmiddel op grond van lid 2, of tegen een wijziging van de etikettering of van de bijsluiter op grond van lid 3, laat de uit het gemeen recht voortvloeiende aansprakelijkheid van de fabrikant of, in voorkomend geval, van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, onverlet.

Artikel 62

De buitenverpakking en de bijsluiter kunnen ter verduidelijking van de in artikel 54 en in artikel 59, lid 1, genoemde gegevens tekens of pictogrammen bevatten, alsmede andere informatie die strookt met de samenvatting van de kenmerken van het product en tot de gezondheidsvoorlichting bijdraagt, met uitzondering van al hetgeen een afzetbevorderend karakter kan hebben.

Artikel 63

1. De in de artikelen 54, 59 en 62 genoemde gegevens voor de etikettering moeten worden gesteld in de officiële taal of talen van de lidstaat waar in de handel wordt gebracht.

De bepaling van de eerste alinea belet niet dat deze gegevens in meer talen worden gesteld, mits in alle talen dezelfde gegevens worden vermeld.

2. De bijsluiter moet gemakkelijk leesbaar in voor de gebruiker duidelijke en begrijpelijke bewoordingen worden opgesteld in de officiële taal of talen van de lidstaat waar in de handel wordt gebracht.

De bepaling van de eerste alinea belet niet dat de bijsluiter in meer talen wordt opgesteld, mits in alle talen dezelfde gegevens worden vermeld.

3. Wanneer het geneesmiddel niet bestemd is om aan de patiënt te worden geleverd voor zelfmedicatie, kan de bevoegde autoriteit ontheffing verlenen van de verplichting om bepaalde gegevens op het etiket en in de bijsluiter van het betrokken geneesmiddel te vermelden en van die om de bijsluiter op te stellen in de officiële taal of talen van de lidstaat waar het geneesmiddel in de handel wordt gebracht.

Artikel 64

Indien de bepalingen van deze titel niet worden nageleefd, kunnen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten, na de betrokkene zonder resultaat te hebben aangemaand, besluiten tot schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen, totdat de etikettering en de bijsluiter van het betrokken geneesmiddel met de bepalingen van deze titel in overeenstemming zijn gebracht.

Artikel 65

Zo nodig publiceert de Commissie richtsnoeren voor, met name:

- de formulering van bepaalde speciale waarschuwingen voor bepaalde categorieën geneesmiddelen,
- de bijzondere informatiebehoefte in verband met zelfmedicatie,
- de leesbaarheid van de vermeldingen op het etiket en in de bijsluiter,

- de methodes ter identificatie en authenticering van geneesmiddelen,
- de lijst van de excipiënten die moeten voorkomen in de etikettering van geneesmiddelen, alsmede de wijze waarop deze vermeld moeten worden.

Deze richtsnoeren worden aangenomen in de vorm van een richtlijn, overeenkomstig de in artikel 121, lid 2, bedoelde procedure.

Artikel 66

1. De buitenverpakking en de recipiënt waarin zich geneesmiddelen bevinden die radionucliden bevatten, moeten worden geëtiketteerd in overeenstemming met de voorschriften voor het veilig vervoer van radioactieve stoffen, die zijn vastgesteld door het Internationaal Agentschap voor Atoomenergie. Daarenboven moet de etikettering aan de bepalingen van de leden 2 en 3 voldoen.

2. Het etiket op de beschermende verpakking moet de in artikel 54 genoemde gegevens bevatten. Daarenboven moet op dit etiket een volledige toelichting worden gegeven op de codes die op de ampul worden gebruikt en moet, zo nodig, voor een bepaalde tijd en datum, worden vermeld welke de hoeveelheid radioactiviteit per dosis of per ampul is alsook hoeveel capsules of, voor vloeistoffen, hoeveel millimeter zich in het recipiënt bevindt.

3. Op de ampul moet een etiket zijn aangebracht met de volgende informatie:

- de naam of de code van het geneesmiddel, daarbij inbegrepen de naam of het scheikundig symbool van de radionuclide,
- de identificatie en uiterste gebruiksdatum van de partij,
- het internationale symbool voor radioactiviteit,
- de naam van de fabrikant,
- de hoeveelheid radioactiviteit, zoals aangegeven in lid 2.

Artikel 67

De bevoegde autoriteit vergewist zich ervan dat een gedetailleerde bijsluiter is gevoegd bij de verpakking van radiofarmaceutica, radionuclidegeneratoren, radionuclidekits en uitgangsstoffen voor radiofarmaceutica. De tekst van deze bijsluiter wordt opgesteld overeenkomstig het bepaalde in artikel 59. Daarenboven moeten op de bijsluiter alle voorzorgsmaatregelen zijn vermeld die door de gebruiker en de patiënt gedurende de bereiding en toediening van het geneesmiddel moeten worden getroffen alsook speciale voorzorgsmaatregelen voor de vernietiging van de verpakking en van de niet gebruikte inhoud ervan.

Artikel 68

Onverminderd artikel 69 moeten homeopathische geneesmiddelen geëtiketteerd worden overeenkomstig deze titel en moet op het etiket duidelijk leesbaar worden vermeld dat het om een homeopathisch geneesmiddel gaat.

Artikel 69

1. Op het etiket en, in voorkomend geval, in de bijsluiter van de in artikel 14, lid 1, bedoelde geneesmiddelen worden, behalve de zeer duidelijke vermelding „homeopathisch geneesmiddel”, verplicht en uitsluitend de volgende vermeldingen aangebracht:

- de wetenschappelijke benaming van de homeopathische grondstof of grondstoffen, gevolgd door de verdunningsgraad, waarvoor gebruik wordt gemaakt van de symbolen van een overeenkomstig artikel 1, punt 5, gebruikte farmaceutische,
- naam en adres van de titularis van de registratie en, in voorkomend geval, van de fabrikant,
- de wijze van gebruik en, indien noodzakelijk, die van toediening,
- een begrijpelijke aanduiding van de uiterste gebruiksdatum (maand, jaar),
- de farmaceutische vorm,
- de inhoud van het handelsspecimen,
- zo nodig de bijzondere voorzorgen voor bewaring,
- zo nodig een bijzondere waarschuwing,
- het chargenummer,
- het registratienummer,
- „homeopathisch geneesmiddel zonder goedgekeurde therapeutische indicaties”,
- een waarschuwing waarbij de gebruiker wordt geadviseerd een arts te raadplegen indien de klachten aanhouden gedurende het gebruik van het geneesmiddel.

2. In afwijking van lid 1 kunnen de lidstaten eisen dat voldaan wordt aan bepaalde etiketteringsvoorschriften die de vermelding mogelijk maken van:

- de prijs van het geneesmiddel,
- de regeling voor vergoeding door de sociale-zekerheidsinstellingen.

TITEL VI

INDELING VAN DE GENEESMIDDELEN

Artikel 70

1. In de vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel vermelden de bevoegde autoriteiten de indeling van het geneesmiddel als:

- aan medisch recept onderworpen geneesmiddel,
- niet aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

Zij passen daarbij de in artikel 71, lid 1, vermelde criteria toe.

2. Voor geneesmiddelen die alleen op medisch recept mogen worden afgeleverd, kunnen de bevoegde autoriteiten subcategorieën vaststellen. Zij baseren zich op de onderstaande indeling:

- a) geneesmiddelen op, al dan niet verlengbaar, medisch recept;
- b) geneesmiddelen die aan een bijzonder medisch recept zijn onderworpen;
- c) geneesmiddelen op beperkt medisch recept die voor bepaalde groepen specialisten zijn gereserveerd.

Artikel 71

1. Geneesmiddelen worden aan medisch recept onderworpen indien zij:

- ook bij normaal gebruik, direct of indirect gevaar kunnen opleveren wanneer zij zonder toezicht van een arts worden gebruikt, of
- vaak en in zeer ruime mate onder abnormale omstandigheden gebruikt worden, en daardoor de gezondheid direct of indirect in gevaar kan komen, of
- substanties of bereidingen op basis van dergelijke substanties bevatten waarvan de werking en/of bijwerkingen nader bestudeerd moeten worden, of
- behoudens uitzondering, door een arts worden voorgeschreven om parenteraal te worden toegediend.

2. Wanneer de lidstaten in de subcategorie van aan een bijzonder medisch recept onderworpen geneesmiddelen voorzien, houden zij rekening met het volgende:

- het geneesmiddel bevat, in een dosis waarvoor geen vrijstelling is verleend, een substantie welke volgens de internationale verdragen, zoals die van de Verenigde Naties van 1961 en 1971 als verdovend middel of psychotrope stof is ingedeeld, of
- het geneesmiddel kan, bij abnormaal gebruik, belangrijke risico's van geneesmiddelenmisbruik, geneesmiddelenverslaafdheid of oneigenlijk gebruik voor onwettige doeleinden opleveren, of
- het geneesmiddel bevat een substantie die vanwege haar nieuwheid of eigenschappen uit voorzorg als behorend tot de in het tweede streepje bedoelde groep zou kunnen worden beschouwd.

3. Wanneer de lidstaten in de subcategorie aan een beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddelen voorzien, houden zij rekening met het volgende:

- het geneesmiddel wordt, wegens zijn farmacologische eigenschappen, zijn nieuwheid, of om redenen van volksgezondheid, gereserveerd voor behandelingen die alleen in een ziekenhuismilieu kunnen worden gevolgd, of
- het geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van ziektes waarvan de diagnose moet worden gesteld in een ziekenhuismilieu, of in instellingen die beschikken over adequate diagnostische middelen, hoewel de toediening en de begeleiding buiten het ziekenhuis kunnen gebeuren, of
- het geneesmiddel is bestemd voor ambulante patiënten, maar het gebruik ervan kan ernstige bijwerkingen opleveren, zodat een zo nodig door een specialist voorgeschreven recept vereist is en bijzondere waakzaamheid tijdens de behandeling geboden is.

4. Een bevoegde instantie kan afwijkingen toestaan voor de toepassing van de leden 1, 2 en 3 ten aanzien van:

- a) de eenmalige of dagelijkse maximale dosis, de dosering, de farmaceutische vorm, bepaalde verpakkingen en/of
- b) andere toepassingsvoorwaarden die zij heeft omschreven.

5. Indien een bevoegde autoriteit een geneesmiddel niet indeelt in een van de in artikel 70, lid 2, genoemde subcategorieën, moet zij evenwel rekening houden met de in de leden 2 en 3 van het onderhavige artikel bedoelde criteria om te bepalen of een geneesmiddel moet worden ingedeeld in de categorie van de alleen op medisch recept afgeleverde geneesmiddelen.

Artikel 72

Niet aan een recept onderworpen geneesmiddelen zijn geneesmiddelen die niet aan de in artikel 71 vermelde criteria voldoen.

Artikel 73

De bevoegde autoriteiten stellen de lijst op van geneesmiddelen die op hun grondgebied uitsluitend op medisch recept mogen worden afgeleverd en geven daarbij zo nodig de indelingscategorie aan. Deze lijst wordt door hen jaarlijks bijgewerkt.

Artikel 74

Bij de vijfjaarlijkse hernieuwing van de vergunning voor het in de handel brengen of wanneer nieuwe gegevens ter kennis van de bevoegde autoriteiten worden gebracht, onderzoeken deze de indeling van het betrokken geneesmiddel opnieuw en gaan in voorkomend geval tot wijziging van die indeling over, waarbij zij de in artikel 71 vermelde criteria toepassen.

Artikel 75

Jaarlijks delen de lidstaten de Commissie en de andere lidstaten de wijzigingen mee die zij in de in artikel 73 bedoelde lijst hebben aangebracht.

TITEL VII

GROOTHANDEL IN GENEESMIDDELEN*Artikel 76*

Onverminderd artikel 6 nemen de lidstaten de nodige maatregelen opdat op hun grondgebied slechts geneesmiddelen worden gedistribueerd waarvoor overeenkomstig het Gemeenschapsrecht een vergunning voor het in de handel brengen is verleend.

Artikel 77

1. De lidstaten nemen de nodige maatregelen om te bewerkstelligen dat de groothandel in geneesmiddelen wordt onderworpen aan het bezit van een vergunning voor het uitoefenen van de activiteit van groothandelaar in geneesmiddelen, waarin de plaats waarvoor die vergunning geldt, wordt vermeld.

2. Wanneer de personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren, krachtens hun nationale wetgeving ook de activiteit van groothandelaar mogen uitoefenen, moeten zij de in lid 1 bedoelde vergunning bezitten.

3. Het bezit van een vergunning voor de vervaardiging omvat tevens die voor de uitoefening van de groothandel in de onder die vergunning vallende geneesmiddelen. De bezitter van een vergunning voor de uitoefening van de activiteit van groothandelaar in geneesmiddelen is niet ontheven van de verplichting een vergunning voor de vervaardiging te bezitten en de terzake vastgestelde voorwaarden na te leven, ook indien vervaardiging of invoer als bijberoep wordt uitgeoefend.

4. Op verzoek van de Commissie of een lidstaat moeten de lidstaten alle relevante gegevens verstrekken over de door hen krachtens lid 1 verleende individuele vergunningen.

5. De controle op de personen die gemachtigd zijn de activiteit van groothandelaar in geneesmiddelen uit te oefenen, en de inspectie van de bedrijfsruimten waarover zij beschikken, worden uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van de lidstaat die de vergunning heeft verleend.

6. De lidstaat die de in lid 1 bedoelde vergunning heeft verleend, schorst deze of trekt deze in, wanneer niet meer aan de vergunningsvoorwaarden wordt voldaan. Hij stelt de andere lidstaten en de Commissie daarvan onverwijld in kennis.

7. Indien een lidstaat oordeelt dat met betrekking tot de houder van een door een andere lidstaat op grond van lid 1 verleende vergunning niet of niet meer aan de vergunningsvoorwaarden wordt voldaan, stelt hij de Commissie en de betrokken lidstaat daarvan onverwijld in kennis. Laatst-

genoemde lidstaat neemt de nodige maatregelen en deelt de Commissie en de eerste lidstaat de genomen besluiten en de redenen daarvan mede.

Artikel 78

De lidstaten dragen er zorg voor dat de procedure voor de behandeling van de aanvraag van de groothandelsvergunning niet meer dan negentig dagen in beslag neemt, te rekenen vanaf de ontvangst van de aanvraag door de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat.

In voorkomend geval kan de bevoegde autoriteit van de aanvrager eisen dat hij alle noodzakelijke informatie verstrekt met betrekking tot de vergunningsvoorwaarden. Wanneer de bevoegde autoriteit gebruik maakt van deze mogelijkheid, wordt de in de eerste alinea gestelde termijn opgeschort totdat de gevraagde aanvullende gegevens zijn verstrekt.

Artikel 79

Om de groothandelsvergunning te verkrijgen moet de aanvrager ten minste aan de volgende eisen voldoen:

- a) beschikken over gepaste en voldoende bedrijfsruimten, installaties en uitrusting, zodat een goede bewaring en een goede distributie van de geneesmiddelen wordt gewaarborgd;
- b) beschikken over gekwalificeerd personeel en met name een gekwalificeerde persoon die de verantwoordelijkheid draagt, volgens de voorwaarden die in de wetgeving van de betrokken lidstaat zijn voorgeschreven;
- c) zich ertoe verbinden de uit artikel 80 voortvloeiende verplichtingen na te leven.

Artikel 80

De houder van een groothandelsvergunning moet ten minste aan de volgende eisen voldoen:

- a) de in artikel 79, onder a), bedoelde bedrijfsruimten, installaties en uitrusting te allen tijde toegankelijk stellen voor de met de inspectie daarvan belaste ambtenaren;
- b) zijn geneesmiddelen slechts bij personen betrekken die hetzij zelf de groothandelsvergunning bezitten, hetzij krachtens artikel 77, lid 3, van die vergunning zijn vrijgesteld;
- c) geneesmiddelen slechts aan personen leveren die hetzij zelf de groothandelsvergunning bezitten, hetzij in de betrokken lidstaat gemachtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren;

- d) over een urgentieplan beschikken waardoor de daadwerkelijke tenuitvoerlegging van elke actie tot het uit de handel nemen op last van de bevoegde autoriteiten of in samenwerking met de fabrikant van het betrokken geneesmiddel of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van dat geneesmiddel, wordt gewaarborgd;
- e) een documentatie bewaren, die in gecomputeriseerde vorm dan wel in de vorm van aankoop- en verkoopfacturen of in enige andere vorm mag worden bijgehouden, waarin voor elke tot in- en uitslag van geneesmiddelen leidende transactie ten minste de volgende gegevens zijn opgenomen:
- datum,
 - benaming van het geneesmiddel,
 - ontvangen of geleverde hoeveelheid,
 - naam en adres van de leverancier of de ontvanger naar gelang van het geval;
- f) de in onder e) bedoelde documentatie gedurende vijf jaar voor inspectie ter beschikking houden van de bevoegde autoriteiten;
- g) zich richten naar de beginselen en richtsnoeren inzake goede distributiepraktijken als bedoeld in artikel 84.

Artikel 81

Voor het leveren van geneesmiddelen aan apothekers en personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren, leggen de lidstaten, met name wat de verplichtingen inzake openbare dienstverlening betreft, aan de houder van een door een andere lidstaat verleende groothandelsvergunning geen strengere verplichtingen op dan aan personen die zij zelf gemachtigd hebben om een overeenkomstige activiteit uit te oefenen.

Deze verplichtingen moeten bovendien, in overeenstemming met het Verdrag, gerechtvaardigd zijn, gelet op de bescherming van de volksgezondheid, en in verhouding staan tot het met die bescherming beoogde doel.

Artikel 82

Voor elke leverantie van geneesmiddelen aan een persoon die gemachtigd is in de betrokken lidstaat geneesmiddelen aan het publiek af te leveren, moet de in het bezit van een vergunning zijnde groothandelaar alle documenten bijvoegen waaraan de onderstaande gegevens kunnen worden ontleend:

- de datum,
- de benaming en farmaceutische vorm van het geneesmiddel,
- de geleverde hoeveelheid,
- de naam en het adres van de leverancier en de ontvanger.

De lidstaten nemen de nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat de personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren, de informatie kunnen verstrekken

waarmee de distributieroute van elk geneesmiddel kan worden gereconstrueerd.

Artikel 83

Het bepaalde in deze titel doet geen afbreuk aan de strengere eisen die door de lidstaten worden toegepast op de groothandel in:

- narcotische of psychotrope stoffen op hun grondgebied,
- uit bloed bereide geneesmiddelen,
- immunologische geneesmiddelen,
- radiofarmaceutica.

Artikel 84

De Commissie maakt richtsnoeren bekend inzake goede distributiepraktijken. Daartoe raadpleegt zij het Comité voor farmaceutische specialiteiten en het Geneesmiddelencomité, ingesteld bij Beschikking 75/320/EEG van de Raad ⁽¹⁾.

Artikel 85

Het bepaalde in deze titel is van toepassing op homeopathische geneesmiddelen, met uitzondering van de in artikel 14, lid 1, bedoelde geneesmiddelen.

TITEL VIII

RECLAME

Artikel 86

1. Voor de doeleinden van deze titel wordt onder „reclame voor geneesmiddelen” verstaan, alle vormen van colportage, marktverkenning of stimulering, die bedoeld zijn ter bevordering van het voorschrijven, het afleveren, de verkoop of het verbruik van geneesmiddelen. Deze reclame houdt met name in:

- reclame voor geneesmiddelen, die gericht is op het publiek,
- reclame voor geneesmiddelen, die gericht is op degenen die gemachtigd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren,
- bezoeken van artsenbezoekers aan personen die gemachtigd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren,
- verstrekking van monsters,

⁽¹⁾ PB L 187 van 9.6.1975, blz. 23.

- aansporing om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren door voordelen in geld of in natura toe te kennen, aan te bieden of in het vooruitzicht te stellen, tenzij de intrinsieke waarde van die voordelen zeer gering is,
 - sponsoring van bijeenkomsten voor verkoopbevordering die worden bijgewoond door personen die gemachtigd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren,
 - sponsoring van wetenschappelijke congressen waaraan wordt deelgenomen door personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren, met name de vergoeding van hun reis- en verblijfkosten in dit verband.
2. Niet onder deze titel begrepen zijn:
- de etikettering en de bijsluiter, welke onder titel V vallen,
 - brieven, eventueel vergezeld van documentatie waarmee geen reclamedoeleinden worden nagestreefd, ter inwilliging van een specifiek verzoek om informatie over een bepaald geneesmiddel,
 - concrete informatie en de bijbehorende documentatie, bijvoorbeeld over wijziging van de verpakking, waarschuwingen voor ongewenste bijwerkingen in het kader van de geneesmiddelenbewaking, en over verkoopcatalogi en prijslijsten, voorzover daarin geen gegevens over het geneesmiddel staan,
 - informatie betreffende de volksgezondheid of menselijke ziekten, voorzover die geen verwijzing, zelfs niet indirect, naar een geneesmiddel bevat.

Artikel 87

1. De lidstaten verbieden reclame voor een geneesmiddel waarvoor geen vergunning voor het in de handel brengen volgens de communautaire wetgeving is afgegeven.
2. Alle aspecten van de reclame voor een geneesmiddel moeten in overeenstemming zijn met de gegevens die in de samenvatting van de kenmerken van het product worden verstrekt.
3. Reclame voor een geneesmiddel:
 - moet het rationele gebruik van een geneesmiddel bevorderen door het objectief voor te stellen zonder de eigenschappen ervan te overdrijven,
 - mag niet misleidend zijn.

Artikel 88

1. De lidstaten verbieden publieksreclame voor geneesmiddelen:
 - die overeenkomstig titel VI uitsluitend op medisch recept mogen worden afgeleverd,

— die psychotrope stoffen of verdovende middelen in de zin van de internationale verdragen zoals die van de Verenigde Naties van 1961 en 1971, bevatten,

— waarvoor geen publieksreclame overeenkomstig lid 2, tweede alinea, kan worden gemaakt.

2. Publieksreclame kan worden gemaakt voor geneesmiddelen die qua samenstelling en doel zijn bedoeld en ontwikkeld om zonodig met het advies van de apotheker maar zonder diagnose, voorschrift of toezicht van een arts te worden gebruikt.

De lidstaten verbieden de vermelding in publieksreclame van therapeutische indicaties, zoals:

- tuberculose,
- seksueel overdraagbare ziekten,
- andere ernstige infectieziekten,
- kanker en andere tumorziekten,
- chronische slapeloosheid,
- diabetes en andere stofwisselingsziekten.

3. De lidstaten kunnen verbieden dat op hun grondgebied publieksreclame wordt gemaakt voor geneesmiddelen die voor vergoeding in aanmerking komen.

4. Het in lid 1 bedoelde verbod geldt niet voor door het bedrijfsleven gevoerde inentingscampagnes die door de bevoegde autoriteiten van de lidstaten zijn goedgekeurd.

5. Het in lid 1 bedoelde verbod geldt onverminderd artikel 14 van Richtlijn 89/552/EEG.

6. De lidstaten verbieden dat geneesmiddelen door het bedrijfsleven rechtstreeks aan het publiek worden verstrekt voor verkoopbevorderende doeleinden; zij kunnen in uitzonderingsgevallen deze verstrekking wel voor andere doeleinden toestaan.

Artikel 89

1. Onverminderd artikel 88 moet publieksreclame voor een geneesmiddel:

a) zodanig worden opgezet dat de boodschap als reclame overkomt en het product duidelijk als geneesmiddel wordt onderkend;

b) ten minste de volgende gegevens bevatten:

- de benaming van het geneesmiddel en de algemeen gebruikelijke benaming, indien het geneesmiddel slechts één werkzame stof bevat,

- de gegevens die voor een goed gebruik van het geneesmiddel onontbeerlijk zijn,
- een uitdrukkelijk en leesbaar verzoek om aandachtig de aanwijzingen op, naar gelang van het geval, de bijsluiters of de buitenverpakking te lezen.

2. De lidstaten kunnen bepalen dat publieksreclame voor een geneesmiddel in afwijking van lid 1 slechts de benaming van het geneesmiddel behoeft te behelzen, indien de reclame uitsluitend ten doel heeft deze benaming in herinnering te brengen.

Artikel 90

Publieksreclame voor een geneesmiddel mag geen enkel gegeven bevatten:

- a) waaruit zou blijken dat een medisch onderzoek of chirurgische ingreep overbodig is, in het bijzonder door een diagnose aan te bieden of een behandeling per briefwisseling aan te bevelen;
- b) dat suggereert dat de werking van het geneesmiddel niet met bijwerking gepaard gaat en beter is dan of gelijk is aan de werking van een andere behandeling of van een ander geneesmiddel;
- c) dat suggereert dat de normale goede gezondheid van een persoon door gebruik van het geneesmiddel kan worden verbeterd;
- d) dat suggereert dat de normale goede gezondheid van een persoon kan worden aangetast wanneer het geneesmiddel niet wordt gebruikt; dit verbod geldt niet voor de in artikel 88, lid 4, bedoelde inentingcampagnes;
- e) dat uitsluitend of voornamelijk op kinderen is gericht;
- f) waarbij wordt verwezen naar een aanbeveling door wetenschappers, beroepsbeoefenaren uit de gezondheidssector of personen die weliswaar geen wetenschappers of beroepsbeoefenaren uit de sector gezondheidszorg zijn, maar toch door hun reputatie het gebruik van geneesmiddelen zouden kunnen stimuleren;
- g) dat het geneesmiddel gelijkstelt met een voedingsmiddel, een cosmetisch product of andere consumptiegoederen;
- h) dat suggereert dat de veiligheid of de werkzaamheid van het geneesmiddel te danken is aan het feit dat het om een natuurlijke stof gaat;
- i) dat door een beschrijving of een gedetailleerde uitbeelding van de anamnese tot een verkeerde autodiagnose kan leiden;
- j) waarin ten onrechte op afschrikwekkende of bedrieglijke wijze wordt verwezen naar genezenverklaringen;
- k) waarin ten onrechte op afschrikwekkende of bedrieglijke wijze gebruik wordt gemaakt van uitbeeldingen van veranderingen van het menselijk lichaam ten gevolge van ziekte of letsel of van de werking van een geneesmiddel in het menselijk lichaam of in delen daarvan;
- l) waarin wordt gemeld dat voor het geneesmiddel een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven.

Artikel 91

1. Reclame voor een geneesmiddel die gericht is op personen die gerechtigd zijn om het voor te schrijven of af te leveren, moet de volgende gegevens inhouden:

- de essentiële gegevens die verenigbaar zijn met de samenvatting van de kenmerken van het product,
- de indeling van het geneesmiddel met betrekking tot de aflevering.

De lidstaten kunnen tevens eisen dat deze reclame de verkoopprijs of het indicatieve tarief van de verschillende aanbiedingen en de voorwaarden voor terugbetaling door instellingen voor sociale zekerheid inhoudt.

2. De lidstaten kunnen bepalen dat reclame voor een geneesmiddel die gericht is op personen die gerechtigd zijn om het voor te schrijven of af te leveren, in afwijking van lid 1, slechts de benaming van het geneesmiddel behoeft te behelzen, indien de reclame uitsluitend ten doel heeft deze benaming in herinnering te brengen.

Artikel 92

1. In alle documentatie betreffende een geneesmiddel die in het kader van de bevordering van de verkoop van dat geneesmiddel wordt verstrekt aan personen die gerechtigd zijn om het voor te schrijven of af te leveren, moeten ten minste de in artikel 91, lid 1, bedoelde gegevens zijn opgenomen en moet tevens worden vermeld op welke datum de documentatie is opgesteld of voor het laatst werd herzien.

2. Alle gegevens die in de in lid 1 bedoelde documentatie zijn opgenomen, moeten exact, actueel, verifieerbaar en voldoende volledig zijn om de ontvanger in staat te stellen zich een eigen oordeel over de therapeutische waarde van het geneesmiddel te vormen.

3. Citaten, tabellen en andere illustraties die aan medische tijdschriften of wetenschappelijke werken zijn ontleend en die in de in lid 1 bedoelde documentatie worden gebruikt, moeten getrouw worden weergegeven met de juiste bronvermelding.

Artikel 93

1. Artsenbezoekers moeten door de firma waar zij in dienst zijn, adequaat worden opgeleid en moeten over voldoende wetenschappelijke kennis beschikken om over de geneesmiddelen die zij aanbieden, nauwkeurige en zo volledig mogelijke inlichtingen te verstrekken.

2. Bij elk bezoek dienen artsenbezoekers voor elk geneesmiddel dat zij aanbieden, de samenvatting van de kenmerken van het product, aangevuld, indien dit in de betrokken lidstaat wettelijk is toegestaan, met de in artikel 91, lid 1, bedoelde gegevens over de prijs en de voorwaarden voor terugbetaling, aan de bezochte persoon ter hand te stellen of tot diens beschikking te houden.

3. Artsenbezoekers zijn verplicht aan de in artikel 98, lid 1, bedoelde wetenschappelijke dienst alle hun door de bezochte personen meegedeelde informatie, in het bijzonder met betrekking tot bijwerkingen, te melden die op het gebruik van de geneesmiddelen waarvoor zij reclame maken, betrekking heeft.

Artikel 94

1. In het kader van de bevordering van de verkoop van geneesmiddelen aan personen die gerechtigd zijn om deze voor te schrijven of af te leveren, is het verboden hun premies of voordelen in geld of in natura toe te kennen, aan te bieden of in het vooruitzicht te stellen, tenzij deze een zeer geringe waarde hebben of relevant zijn voor de uitoefening van de geneeskunde of de farmacie.

2. De gastvrijheid die in het kader van manifestaties voor verkoopbevordering wordt geboden, moet steeds binnen redelijke perken blijven en ondergeschikt zijn aan het hoofddoel van de bijeenkomst; zij mag zich niet uitstrekken tot anderen dan de beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector.

3. Het aannemen van of vragen om zaken die verboden zijn krachtens lid 1 of strijdig zijn met lid 2, is aan personen die gerechtigd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren, niet toegestaan.

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

Artikel 95

De bepalingen van artikel 94, lid 1, vormen geen belemmering voor de gastvrijheid die direct of indirect wordt geboden tijdens manifestaties met een uitsluitend beroepsmatig en wetenschappelijk karakter; deze gastvrijheid dient steeds binnen redelijke perken te blijven en bijkomstig te zijn ten opzichte van het wetenschappelijke hoofddoel van de bijeenkomst; zij mag zich niet uitstrekken tot anderen dan de beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector.

Artikel 96

1. Gratis monsters mogen aan personen die gerechtigd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven, alleen bij uitzondering en onder de volgende voorwaarden worden verstrekt:

- a) het aantal monsters voor elk geneesmiddel per jaar en per persoon die mag voorschrijven dient beperkt te zijn;
- b) aan elke levering van monsters moet een schriftelijk, gedaateerd en ondertekend verzoek van de persoon die mag voorschrijven, vooraf zijn gegaan;

c) degene die de monsters levert moet hiervoor een passend controlesysteem hebben en is terzake verantwoording schuldig;

d) elk monster moet identiek zijn met de kleinste verpakking die in de handel is;

e) op elk monster moet de vermelding „gratis medisch monster — mag niet worden verkocht” of enige andere vermelding met een overeenkomstige betekenis voorkomen;

f) bij elk monster moet een exemplaar van de samenvatting van de kenmerken van het product zijn gevoegd;

g) van geneesmiddelen die psychotrope stoffen of verdovende middelen in de zin van de internationale verdragen, zoals die van de Verenigde Naties van 1961 en 1971 bevatten, mag geen enkel monster worden afgeleverd.

2. De lidstaten kunnen de verspreiding van monsters van bepaalde geneesmiddelen verder beperken.

Artikel 97

1. De lidstaten zorgen voor passende en doeltreffende middelen om toezicht uit te oefenen op reclame voor geneesmiddelen. Deze middelen, die gebaseerd kunnen zijn op een stelsel van voorafgaande controle, dienen in elk geval bepalingen te behelzen op grond waarvan personen of organisaties die volgens de nationale wetgeving bij het verbieden van met deze titel strijdige reclame een rechtmatig belang hebben, tegen dergelijke reclame in rechte kunnen optreden of deze reclame kunnen voorleggen aan een administratief orgaan dat bevoegd is zelf uitspraak te doen over een klacht dan wel een passende gerechtelijke procedure in te leiden.

2. In het kader van de in lid 1 bedoelde bepalingen verlenen de lidstaten aan rechterlijke of administratieve instanties bevoegdheden om, ingeval zij deze maatregelen, rekening houdend met alle belangen die op het spel staan en met name het algemeen belang, nodig achten:

— te bevelen dat de misleidende reclame wordt gestaakt dan wel een gerechtelijke procedure in te leiden ter verkrijging van dat bevel, of

— indien de misleidende reclame nog niet onder het publiek is gebracht, doch zulks op het punt staat te gebeuren, de publicatie te verbieden of een gerechtelijke procedure in te leiden ter verkrijging van dat verbod,

ook zonder bewijs van daadwerkelijk geleden verlies of schade dan wel van opzet of onachtzaamheid van de adverteerder.

3. De lidstaten bepalen dat de in lid 2 bedoelde maatregelen in het kader van een versnelde procedure kunnen worden getroffen bij wege van voorlopige voorziening of bij wege van definitieve voorziening.

Elke lidstaat dient te bepalen welke van de in de eerste alinea genoemde twee mogelijkheden wordt gekozen.

4. De lidstaten kunnen aan rechterlijke of administratieve instanties bevoegdheden verlenen om, ter ondervanging van het voortdurende effect van misleidende reclame, waarvan de staking bij een definitieve beslissing is bevolen:

— de volledige of gedeeltelijke bekendmaking van die beslissing te gelasten in een door hen passend geachte vorm,

— bovendien de publicatie van een rechtzetting te gelasten.

5. De leden 1 tot en met 4 sluiten vrijwillig toezicht op reclame voor geneesmiddelen door zelfreguleringsorganen en het inschakelen van deze organen niet uit, indien naast de in lid 1 bedoelde rechterlijke of administratieve procedures de mogelijkheid van behandeling door zulke organen bestaat.

Artikel 98

1. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen richt binnen zijn onderneming een wetenschappelijke dienst op die wordt belast met de voorlichting betreffende de geneesmiddelen die hij in de handel brengt.

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

— houdt een exemplaar van elke reclameboodschap die van de onderneming is uitgegaan met vermelding van de ontvangers, de wijze van verspreiding en de datum van eerste verspreiding, ter beschikking van de autoriteiten of lichamen die met het toezicht op reclame voor geneesmiddelen zijn belast, of zendt hun dit toe,

— vergewist zich ervan dat de reclame die zijn onderneming voor geneesmiddelen maakt, in overeenstemming is met de voorschriften van deze titel,

— controleert of de artsenbezoekers die voor zijn onderneming werken, over een adequate opleiding beschikken en de hun krachtens artikel 93, leden 2 en 3, opgelegde verplichtingen nakomen,

— verleent de autoriteiten of lichamen die met het toezicht op reclame voor geneesmiddelen zijn belast, de informatie en bijstand die zij nodig hebben om hun bevoegdheden uit te oefenen,

— ziet erop toe dat de besluiten die worden genomen door de autoriteiten of lichamen die met het toezicht op reclame voor geneesmiddelen zijn belast, onmiddellijk en volledig in acht worden genomen.

Artikel 99

De lidstaten treffen passende maatregelen om de toepassing van de bepalingen van deze titel te waarborgen, en stellen met

name de sancties vast die in geval van inbreuk op de ter uitvoering van deze titel aangenomen bepalingen moeten worden toegepast.

Artikel 100

Reclame voor de in artikel 13, lid 2, en in artikel 14, lid 1, bedoelde homeopathische geneesmiddelen is onderworpen aan de bepalingen van deze titel, met uitzondering van artikel 87, lid 1.

In reclame voor deze geneesmiddelen mogen echter alleen de in artikel 69, lid 1, genoemde gegevens worden gebruikt.

Bovendien kan een lidstaat op zijn grondgebied alle reclame voor de in artikel 13, lid 2, en in artikel 14, lid 1, bedoelde homeopathische geneesmiddelen verbieden.

TITEL IX

GENEESMIDDELENBEWAKING

Artikel 101

De lidstaten nemen alle nodige maatregelen om artsen en andere beroepsbeoefenaren in de sector gezondheidszorg ertoe aan te zetten vermoedelijke bijwerkingen bij de bevoegde autoriteit te melden.

De lidstaten kunnen aan artsen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg specifieke eisen stellen ten aanzien van de melding van vermoedelijke ernstige of onverwachte bijwerkingen, met name wanneer deze melding een voorwaarde is van de vergunning voor het in de handel brengen.

Artikel 102

Teneinde te waarborgen dat inzake binnen de Gemeenschap toegelaten geneesmiddelen de geëigende administratieve besluiten worden genomen, rekening houdend met de verkregen gegevens over bijwerkingen van geneesmiddelen bij normaal gebruik, voeren de lidstaten een systeem voor geneesmiddelenbewaking in. Dit systeem zal worden gebruikt voor de verzameling van voor het toezicht op geneesmiddelen nuttige gegevens, met name over bijwerkingen van geneesmiddelen bij de mens en voor de wetenschappelijke beoordeling van deze gegevens.

De verzamelde gegevens moeten gerelateerd worden aan de gegevens over de geneesmiddelenconsumptie.

Dit systeem dient ook rekening te houden met alle beschikbare informatie over verkeerd gebruik en misbruik van geneesmiddelen die gevolgen kan hebben voor de beoordeling van hun baten en risico's.

Artikel 103

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

Deze laatste is belast met:

- a) de totstandbrenging en het beheer van een systeem dat waarborgt dat gegevens over alle vermoedelijke bijwerkingen die aan het personeel van de onderneming, waaronder het verkooppersoneel en de artsenbezoekers, worden gemeld, zodanig worden verzameld en geordend dat zij op ten minste één plaats in de Gemeenschap toegankelijk zijn;
- b) de voorbereiding van de in artikel 104 genoemde verslagen voor de bevoegde autoriteiten in de vorm die door deze autoriteiten wordt voorgeschreven, overeenkomstig de in artikel 106, lid 1, bedoelde richtsnoeren;
- c) de taak ervoor te zorgen dat aan elk verzoek van de bevoegde autoriteiten om verstrekking van voor de beoordeling van de aan een geneesmiddel verbonden voordelen en risico's benodigde aanvullende gegevens, snel en volledig wordt voldaan, met inbegrip van gegevens over het afzetvolume van of het aantal recepten voor het betrokken geneesmiddel;
- d) de verstrekking aan de bevoegde instanties van alle andere informatie die relevant is voor de beoordeling van de baten en risico's van een geneesmiddel, met inbegrip van relevante informatie over veiligheidsonderzoek na toelating.

Artikel 104

1. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is verplicht alle vermoedelijke bijwerkingen die zich in de Gemeenschap of in een derde land voordoen, gedetailleerd te registreren.
2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is verplicht alle vermoedelijke ernstige bijwerkingen waarvan hij door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg in kennis wordt gesteld, te registreren en deze onmiddellijk en uiterlijk binnen 15 kalenderdagen na ontvangst van de informatie te melden aan de bevoegde instantie van de lidstaat op welks grondgebied het voorval zich heeft voorgedaan.
3. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is verplicht alle andere vermoedelijke ernstige bijwerkingen die overeenkomstig de in artikel 106, lid 1, bedoelde richtsnoeren aan de rapportagecriteria voldoen en waarvan redelijkerwijs kan worden verwacht dat hij daarvan op de hoogte is, te registreren en deze onmiddellijk en uiterlijk binnen 15 kalenderdagen na ontvangst van de informatie te melden aan de bevoegde instantie van de lidstaat op welks grondgebied het voorval zich heeft voorgedaan.
4. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zorgt ervoor dat alle vermoedelijke ernstige onverwachte bijwerkingen die zich op het grondgebied van een derde land voordoen en waarvan hij door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg in kennis wordt gesteld, onmiddellijk en uiterlijk binnen 15 kalenderdagen na ontvangst van de informatie overeenkomstig de in artikel 106, lid 1, bedoelde richtsnoeren worden gemeld, zodat deze informatie beschikbaar is voor het Bureau en de bevoegde instanties van de lidstaten waar het geneesmiddel is toegelaten.
5. Wanneer het gaat om geneesmiddelen die worden geacht binnen het toepassingsgebied van Richtlijn 87/22/EEG te vallen of waarvoor de wederzijdse erkenningsprocedure, bedoeld in

de artikelen 17 en 18 van deze richtlijn en artikel 28, lid 4, van deze richtlijn, is gevolgd of om geneesmiddelen waarvoor de procedures van de artikelen 32, 33 en 34 van deze richtlijn zijn gevolgd, zorgt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen er bovendien voor dat alle vermoedelijke ernstige bijwerkingen die zich in de Gemeenschap voordoen, worden gemeld in de vorm en met de frequentie die worden overeengekomen met de referentie-lidstaat of een bevoegde instantie die als referentie-lidstaat optreedt, en wel zodanig dat de informatie toegankelijk is voor de referentie-lidstaat.

6. Tenzij als voorwaarde voor de verlening van de vergunning of nadien in de in artikel 106, lid 1, bedoelde richtsnoeren andere eisen zijn vastgesteld, worden meldingen van alle bijwerkingen in de vorm van een periodiek veiligheidsverslag bij de bevoegde instanties ingediend, hetzij onmiddellijk op verzoek, hetzij periodiek volgens het volgende schema: de eerste twee jaar na de toelating om de zes maanden, de volgende twee jaar om de twaalf maanden en bij de eerste verlenging. Daarna wordt het periodieke veiligheidsverslag tegelijk met de aanvraag voor verlenging van de vergunning om de vijf jaar ingediend. In het periodieke veiligheidsverslag wordt een wetenschappelijke beoordeling van de baten en risico's van het geneesmiddel opgenomen.

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

Artikel 105

1. Het Bureau zet in samenwerking met de lidstaten en de Commissie een netwerk voor gegevensverwerking op om de uitwisseling van informatie over geneesmiddelenbewaking ten aanzien van in de Gemeenschap in de handel gebrachte geneesmiddelen te vergemakkelijken, dat bedoeld is om het mogelijk te maken dat alle bevoegde instanties tegelijkertijd over dezelfde informatie beschikken.

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

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

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

Artikel 106

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

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

2. Voor de interpretatie van de in artikel 1, punten 11 tot en met 16, gegeven definities en de in deze titel vermelde principes, worden de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de bevoegde instanties verwezen naar de in lid 1 bedoelde richtsnoeren.

Artikel 107

1. Indien een lidstaat op grond van de beoordeling van gegevens over geneesmiddelenbewaking van mening is dat een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig de in artikel 106, lid 1, bedoelde richtsnoeren dient te worden geschorst, ingetrokken of gewijzigd, stelt hij het Bureau, de andere lidstaten en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen hiervan onmiddellijk in kennis.

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

Artikel 108

Alle wijzigingen die ter aanpassing van de bepalingen van de artikelen 101 tot en met 107 aan de wetenschappelijke en technische vooruitgang noodzakelijk kunnen zijn worden vastgesteld overeenkomstig de in artikel 121, lid 2, bedoelde procedure.

TITEL X

BIJZONDERE BEPALINGEN BETREFFENDE VAN MENSELIJK BLOED OF VAN MENSELIJK PLASMA BEREIDE GENEESMIDDELEN*Artikel 109*

1. Wat betreft het gebruik van menselijk bloed of menselijk plasma als grondstof voor het vervaardigen van geneesmiddelen nemen de lidstaten de noodzakelijke maatregelen om de overdracht van besmettelijke ziekten te voorkomen. Voorzover zulks valt onder de in artikel 121, lid 1, bedoelde wijzigingen, omvatten deze maatregelen, naast de toepassing van de monografieën van de *Europese Farmacopee* inzake bloed en plasma, de maatregelen die worden aanbevolen door de Raad van Europa

en de Wereldgezondheidsorganisatie, inzonderheid met betrekking tot de selectie en het uittesten van bloed- en plasmadonors.

2. De lidstaten nemen alle nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat donors en centra voor afname van menselijk bloed en menselijk plasma steeds duidelijk te identificeren zijn.

3. Alle in de leden 1 en 2 genoemde veiligheidsgaranties moeten ook worden gegeven door de importeurs van menselijk bloed en menselijk plasma afkomstig uit derde landen.

Artikel 110

De lidstaten nemen alle dienstige maatregelen om te bevorderen dat de Gemeenschap zelf in haar behoeften aan menselijk bloed en menselijk plasma voorziet. Daartoe stimuleren zij de vrijwillige en gratis afgifte van bloed en plasma en nemen alle nodige maatregelen voor de ontwikkeling van de productie en het gebruik van producten die zijn bereid uit menselijk bloed of menselijk plasma dat van vrijwillige en gratis afgiften afkomstig is. Zij delen de genomen maatregelen aan de Commissie mede.

TITEL XI

TOEZICHT EN SANCTIES*Artikel 111*

1. De bevoegde autoriteit van de lidstaat ziet er door middel van herhaalde inspecties op toe dat de wettelijke voorschriften betreffende geneesmiddelen worden nageleefd.

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

- a) inspecties te verrichten in de inrichtingen voor de vervaardiging en de handel alsmede in de laboratoria, die door de houder van de vergunning voor de vervaardiging met de uitvoering van controles krachtens artikel 20 zijn belast;
- b) monsters te nemen;
- c) kennis te nemen van alle documenten die betrekking hebben op hetgeen wordt geïnspecteerd, onder voorbehoud van de op 21 mei 1975 in de lidstaten van kracht zijnde bepalingen die deze bevoegdheid met betrekking tot de omschrijving van het bereidingsprocédé beperken.

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

3. Het personeel van de bevoegde autoriteit brengt na iedere inspectie bedoeld in lid 1, verslag uit over de naleving door de fabrikant van de beginselen en richtsnoeren inzake goede prak-

tijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen, bedoeld in artikel 47. De inhoud van deze verslagen wordt medegedeeld aan de aan inspectie onderworpen fabrikant.

Artikel 112

De lidstaten treffen alle nodige maatregelen opdat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en, in voorkomend geval, de houder van de vergunning voor de vervaardiging het bewijs leveren dat de controles op het geneesmiddel en/of op de bestanddelen en op de tussenproducten tijdens de vervaardiging, zijn verricht volgens de methoden die voor de vergunning voor het in de handel brengen, bedoeld in artikel 8, lid 3, onder h), zijn aanvaard.

Artikel 113

Voor de toepassing van artikel 112 kunnen de lidstaten van de fabrikanten van immunologische geneesmiddelen en uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen eisen dat zij aan de bevoegde autoriteiten afschriften voorleggen van alle door de bevoegde persoon ondertekende controleverslagen, in overeenstemming met artikel 51.

Artikel 114

1. Wanneer hij zulks in het belang van de volksgezondheid nodig oordeelt, kan een lidstaat van een houder van een vergunning voor het in de handel brengen van:

- levende vaccins,
- immunologische geneesmiddelen die bij de eerste vaccinatie van jonge kinderen of van andere risicogroepen worden gebruikt,
- immunologische geneesmiddelen die bij immuniseringsprogramma's in het kader van de volksgezondheid worden gebruikt, of
- nieuwe immunologische geneesmiddelen of geneesmiddelen die met behulp van nieuwe of gewijzigde technieken worden vervaardigd of die voor een bepaalde fabrikant nieuw zijn, zulks gedurende een in de regel in de vergunning voor het in de handel brengen vastgelegde overgangperiode,

verlangen dat zij voor controle monsters van elke partij van het product in onverpakte vorm en/of van het geneesmiddel aan een laboratorium van de Staat of aan een daartoe aangewezen laboratorium verschaffen, vóór het in het verkeer brengen ervan, tenzij in geval van een in een andere lidstaat vervaardigde partij de bevoegde autoriteit van die lidstaat de betrokken partij reeds heeft onderzocht en heeft verklaard dat deze in overeenstemming is met de goedgekeurde specificaties. De lidstaten zorgen ervoor dat het desbetreffende onderzoek binnen zestig dagen na de ontvangst van de monsters is voltooid.

2. Indien in het belang van de volksgezondheid de wettelijke bepalingen van een lidstaat hierin voorzien, kunnen de bevoegde autoriteiten van de houder van een vergunning voor het in de handel brengen van uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen eisen dat zij van elke partij van de onverpakte hoeveelheid en/of van het geneesmiddel mon-

sters voorleggen voor onderzoek door een laboratorium van de Staat of door een daartoe aangeduid laboratorium alvorens in het verkeer te worden gebracht, tenzij de bevoegde autoriteiten van een andere lidstaat de desbetreffende partij reeds hebben onderzocht en verklaard dat zij in overeenstemming is met de goedgekeurde specificaties. De lidstaten zorgen ervoor dat dit onderzoek binnen zestig dagen na de ontvangst van de monsters is voltooid.

Artikel 115

De lidstaten zorgen ervoor dat de fabricage- en zuiveringsprocessen die worden toegepast bij de vervaardiging van uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen deugdelijk worden gevalideerd, dat de door hen geproduceerde partijen voortdurend aan elkaar gelijkwaardig zijn en dat de afwezigheid van specifieke virale besmettingen is gewaarborgd, voorzover dit op grond van de stand van de techniek mogelijk is. De fabrikant dient daartoe de bevoegde autoriteiten mee te delen welke methode hij hanteert ter beperking of uitschakeling van ziekteverwekkende virussen die door uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen kunnen worden overgebracht. De bevoegde autoriteiten kunnen monsters van de onverpakte hoeveelheid en/of van het geneesmiddel aan een onderzoek onderwerpen door een laboratorium van de Staat of door een daartoe aangewezen laboratorium tijdens het onderzoek van de aanvraag overeenkomstig artikel 19 of nadat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend.

Artikel 116

De bevoegde autoriteiten van de lidstaten schorsen de vergunning voor het in de handel brengen of trekken deze in, wanneer blijkt dat het geneesmiddel bij normaal gebruik schadelijk is, of dat de therapeutische werking ontbreekt dan wel dat het geneesmiddel niet de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit die is opgegeven. De therapeutische werking ontbreekt, wanneer is aangetoond dat het geneesmiddel geen therapeutische resultaten mogelijk maakt.

De vergunning wordt eveneens geschorst of ingetrokken, wanneer blijkt dat de krachtens artikel 8, artikel 10, lid 1, en artikel 11 in het dossier voorkomende gegevens onjuist zijn, of niet zijn gewijzigd in overeenstemming met artikel 23 of wanneer de in artikel 112 bedoelde controles niet hebben plaatsgevonden.

Artikel 117

1. Onverminderd de maatregelen bedoeld in artikel 116, treffen de lidstaten de nodige maatregelen om te bewerkstelligen dat de aflevering van het geneesmiddel verboden wordt en het geneesmiddel uit de handel wordt genomen wanneer:

- a) blijkt dat het geneesmiddel bij normaal gebruik schadelijk is, of
- b) de therapeutische werking van het geneesmiddel ontbreekt, of
- c) het geneesmiddel niet de opgegeven kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit, of

d) de controles op het geneesmiddel en/of op de bestanddelen en op de tussenproducten tijdens de vervaardiging, niet zijn verricht of wanneer een andere eis of verplichting met betrekking tot het verlenen van de vergunning voor de vervaardiging niet in acht is genomen.

2. De bevoegde autoriteiten kan het afleveringsverbod en de verplichting tot het uit de markt nemen beperken tot de charges die betwist worden.

Artikel 118

1. De bevoegde autoriteit schorst de vergunning voor de vervaardiging voor een categorie preparaten of voor alle preparaten of trekt deze in wanneer niet meer wordt voldaan aan één van de in artikel 41 gestelde eisen.

2. Behoudens de in artikel 117 genoemde maatregelen kan de bevoegde autoriteit bij niet-naleving van de artikelen 42, 46, 51 en 112 de vervaardiging van of de invoer van geneesmiddelen uit derde landen voor een categorie preparaten of voor alle preparaten tijdelijk doen beëindigen of de vergunning voor de vervaardiging schorsen of intrekken.

Artikel 119

De bepalingen van deze titel zijn van toepassing op homeopathische geneesmiddelen onder voorbehoud van de bepalingen van artikel 14, lid 3.

TITEL XII

PERMANENT COMITÉ

Artikel 120

De ter aanpassing van bijlage I aan de wetenschappelijke en technische vooruitgang noodzakelijke wijzigingen worden vastgesteld volgens de in artikel 121, lid 2, bedoelde procedure.

Artikel 121

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

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

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

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

TITEL XIII

ALGEMENE BEPALINGEN

Artikel 122

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

De lidstaten leggen, op een met redenen omkleed verzoek, onmiddellijk de in artikel 111, lid 3, bedoelde verslagen voor aan de bevoegde autoriteiten van een andere lidstaat. Indien de lidstaat die de verslagen ontvangt, na kennisneming ervan, van oordeel is dat hij de conclusies van de bevoegde autoriteiten van de lidstaat waar het verslag werd opgemaakt, niet kan aanvaarden, stelt hij de desbetreffende bevoegde autoriteiten onder opgave van de redenen op de hoogte en kan hij om nadere informatie verzoeken. De betrokken lidstaten beijveren zich tot overeenstemming te geraken. Indien nodig, wordt bij ernstige meningsverschillen de Commissie door een van de betrokken lidstaten op de hoogte gebracht.

Artikel 123

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

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

3. De lidstaten vergewissen zich ervan dat de passende informatie over de stappen die worden ondernomen overeenkomstig de leden 1 en 2 en die een weerslag kunnen hebben op de bescherming van de volksgezondheid in derde landen, onverwijld ter kennis wordt gebracht van de Wereldgezondheidsorganisatie, met een aan het Bureau gerichte kopie.

4. De Commissie publiceert elk jaar een lijst van de in de Gemeenschap verboden geneesmiddelen.

Artikel 124

Teneinde de kwaliteit en onschadelijkheid van in de Gemeenschap vervaardigde en in de handel gebrachte homeopathische geneesmiddelen te waarborgen, verstrekken de lidstaten elkaar de nodige inlichtingen, in het bijzonder die bedoeld in de artikelen 122 en 123.

Artikel 125

Elk in deze richtlijn bedoeld besluit van de bevoegde autoriteiten van de lidstaten moet nauwgezet met redenen worden omkleed.

Van het besluit wordt de betrokkene kennis gegeven met opgave van de volgens de geldende wetgeving openstaande middelen van beroep en van de termijn waarbinnen beroep kan worden aangetekend.

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

Artikel 126

De vergunning voor het in de handel brengen kan alleen worden geweigerd, geschorst of ingetrokken om de in deze richtlijn vermelde redenen.

Beslissingen tot tijdelijke stopzetting van de vervaardiging of van de invoer van geneesmiddelen uit derde landen, tot het verbieden van de aflevering of tot het uit de handel nemen van een geneesmiddel mogen alleen worden genomen op de in de artikelen 117 en 118 genoemde gronden.

Artikel 127

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

a) rekening houden met de geldende administratieve voorschriften van de Wereldgezondheidsorganisatie;

b) wat de voor uitvoer bestemde en op hun grondgebied reeds toegestane geneesmiddelen betreft, een overeenkomstig artikel 21 goedgekeurde samenvatting van de kenmerken van het product verstrekken.

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

TITEL XIV

SLOTBEPALINGEN*Artikel 128*

De Richtlijnen 65/65/EEG, 75/318/EEG, 75/319/EEG, 89/342/EEG, 89/343/EEG, 89/381/EEG, 92/25/EEG, 92/26/EEG, 92/27/EEG, 92/28/EEG en 92/73/EEG, zoals gewijzigd bij de in bijlage II, deel A, vermelde richtlijnen, worden ingetrokken, onverminderd de verplichtingen van de lidstaten wat de in bijlage II, deel B, opgenomen termijn voor de omzetting van de richtlijnen in nationaal recht betreft.

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

Artikel 129

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

Artikel 130

Deze richtlijn is gericht tot de lidstaten.

Gedaan te Brussel, 6 november 2001.

Voor het Europees Parlement

De Voorzitter

N. FONTAINE

Voor de Raad

De Voorzitter

D. REYNDERS

BIJLAGE I

**ANALYTISCHE, TOXICOLOGISCH-FARMACOLOGISCHE EN KLINISCHE NORMEN EN PROTOCOLLEN
BETREFFENDE PROEVEN OP GENEESMIDDELEN**

INLEIDING

De gegevens en bescheiden waarvan een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen krachtens artikel 8 en artikel 10, lid 1, vergezeld moet gaan, dienen in vier delen te worden ingediend in overeenstemming met de in deze bijlage beschreven eisen en rekening houdend met de door de Commissie gepubliceerde richtsnoeren in *Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap, deel 2: Mededeling aan aanvragers van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik in de lidstaten van de Europese Gemeenschap*.

Bij de samenstelling van het dossier voor een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen dient de aanvrager rekening te houden met de richtsnoeren van de Gemeenschap ten aanzien van de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen, die door de Commissie zijn gepubliceerd in *Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap, deel 3* en de supplementen daarop: *Richtsnoeren inzake kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen voor menselijk gebruik*.

Alle informatie die van belang is voor de beoordeling van het betrokken geneesmiddel, ongeacht of deze voor het geneesmiddel gunstig dan wel ongunstig is, dient bij de aanvraag te worden gevoegd. In het bijzonder dienen alle relevante gegevens omtrent elk bij onvolledig(e) of gestaakt(e) farmacologisch-toxicologisch(e) of klinisch(e) proef of onderzoek met betrekking tot het geneesmiddel te worden vermeld. Bovendien moeten, om na de verlening van de vergunning voor het in de handel brengen, continu een voordelen/risico-beoordeling te kunnen uitvoeren, alle veranderingen van de gegevens in het dossier, alle informatie die niet in het oorspronkelijke dossier is opgenomen en alle farmacovigilantieverslagen aan de bevoegde instanties worden meegegeed.

Het algemene gedeelte van deze bijlage bevat de eisen voor alle categorieën geneesmiddelen; daarnaast zijn er gedeeltes met aanvullende bijzondere eisen voor radiofarmaceutica en voor biologische geneesmiddelen zoals de immunologische geneesmiddelen en de uit menselijk bloed of menselijk plasma afgeleide geneesmiddelen. De aanvullende bijzondere eisen voor biologische geneesmiddelen zijn tevens van toepassing op geneesmiddelen die worden vervaardigd via procédés die zijn genoemd in deel A en deel B, eerste streepje, van de bijlage bij Verordening (EEG) nr. 2309/93.

De lidstaten zorgen ervoor dat alle dierproeven in overeenstemming met Richtlijn 86/609/EEG van de Raad van 24 november 1986 inzake de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten betreffende de bescherming van dieren die voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt ⁽¹⁾ worden uitgevoerd.

DEEL 1

SAMENVATTING VAN HET DOSSIER**A. Gegevens van administratieve aard**

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

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

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

Bij de inlichtingen van administratieve aard dient door de aanvrager een kopie te worden gevoegd van de vergunning voor de fabricage, zoals gedefinieerd in artikel 40, alsmede een lijst van landen waar een vergunning is verleend, kopieën van alle samenvattingen van de kenmerken van het product overeenkomstig artikel 11, zoals deze door de lidstaten zijn goedgekeurd, en een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend.

B. Samenvatting van de kenmerken van het product

De aanvrager dient overeenkomstig artikel 11 een samenvatting van de kenmerken van het product over te leggen.

⁽¹⁾ PB L 358 van 18.12.1986, blz. 1.

Daarnaast verstrekt de aanvrager monsters of maquettes van de verpakking, van de etikettering en van de bijsluiters voor het betrokken geneesmiddel.

C. Rapporten van deskundigen

Overeenkomstig artikel 12, lid 2, moeten rapporten van deskundigen worden verstrekt over, respectievelijk, de chemische, farmaceutische en biologische documentatie, de toxicologisch-farmacologische documentatie en de klinische documentatie.

Het deskundigenrapport dient te bestaan uit een kritische beoordeling van de kwaliteit van het product en het onderzoek dat bij mensen en dieren is uitgevoerd, waarbij alle voor beoordeling relevante gegevens moeten worden vermeld. Het dient zo te worden geformuleerd dat de lezer een goed inzicht kan krijgen in de eigenschappen, de kwaliteit, de voorgestelde specificaties en controlemethodes, de veiligheid, de werkzaamheid, de voor- en de nadelen van het geneesmiddel.

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

Elk deskundigenrapport dient te worden opgesteld door een persoon met voldoende kwalificaties en ervaring. Het rapport wordt door de deskundige gedateerd en getekend en dient vergezeld te gaan van beknopte informatie omtrent de diploma's, de opleiding en de beroepsactiviteiten van de deskundige. Banden die er beroepshalve tussen de deskundige en de aanvrager mochten bestaan, dienen te worden vermeld.

DEEL 2

CHEMISCH, FARMACEUTISCH EN BIOLOGISCH ONDERZOEK VAN GENEESMIDDELEN

Alle onderzoekprocedures dienen in overeenstemming te zijn met de stand van de wetenschappelijke vooruitgang op dat moment en dienen te zijn gevalideerd; er moeten resultaten van validatieonderzoek worden verstrekt.

Alle onderzoekprocedures moeten voldoende uitvoerig worden beschreven, zodat zij bij op verzoek van de bevoegde autoriteiten verrichte controles reproduceerbaar zijn; 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 een beschrijving van de vervaardigingswijze. Voor onderzoekprocedures die zijn opgenomen in de *Europese Farmacopee* of de farmacopee van een lidstaat, kan deze beschrijving worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

A. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de bestanddelen

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 8, lid 3, onder c), bij de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

1. Kwalitatieve samenstelling

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

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

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

1.2. In de context van een radiofarmaceutische kit, waarbij radioactieve labeling plaatsvindt na levering door de fabrikant, wordt onder „de werkzame stof” verstaan, dat deel van de formulering dat is bedoeld om de radionuclide te dragen of daaraan te binden. Er moeten details worden vermeld omtrent de bron van de radionuclide. Daarnaast moet worden aangegeven welke stoffen essentieel zijn voor de radioactieve labeling.

Bij een generator worden zowel de moeder- als de dochter-radionuclide als werkzame stof beschouwd.

2. Onder „algemeen gebruikelijke termen” ter aanduiding van de bestanddelen van geneesmiddelen worden, onverminderd de overige gegevens bedoeld in artikel 8, lid 3, onder c), verstaan:
 - bij producten welke voorkomen in de *Europese Farmacopee* of, indien zulks niet het geval is, in de nationale farmacopee van een van de lidstaten: de hoofdbenaming in de titel van de desbetreffende monografie, waarbij wordt verwezen naar de betrokken farmacopee,
 - bij andere producten: 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; producten 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: het „E-nummer”, zoals dat aan deze stoffen is toegekend in Richtlijn 78/25/EEG van de Raad van 12 december 1977 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lidstaten inzake stoffen die kunnen worden toegevoegd aan geneesmiddelen om deze te kleuren ⁽¹⁾.

3. *Kwantitatieve samenstelling*

- 3.1. Ter aanduiding van de „kwantitatieve samenstelling” van alle werkzame stoffen van geneesmiddelen dient, al naar gelang van de farmaceutische vorm, voor elke werkzame stof het gewicht of het aantal eenheden van biologische activiteit te worden aangegeven, hetzij per doseringseenheid hetzij per gewichts- of volume-eenheid.

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

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

Deze gegevens dienen te worden aangevuld:

- bij injecteerbare preparaten: met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elke werkzame stof per recipiënt, rekening houdend met het volume dat, eventueel na reconstitutie e.d., kan worden gebruikt,
 - bij geneesmiddelen, die in druppelvorm worden toegediend: met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elke werkzame stof corresponderend met het aantal druppels per milliliter of per gram van de bereiding,
 - bij siropen, emulsies, granula en andere farmaceutische vormen van geneesmiddelen die volgens een bepaalde maat moeten worden toegediend: met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elke werkzame stof per maateenheid.
- 3.2. Werkzame stoffen in de vorm van verbindingen of van derivaten dienen kwantitatief te worden aangegeven met hun totale massa en, indien zulks noodzakelijk of belangrijk is, met de massa van het werkzame molecuulgedeelte of van de werkzame molecuulgedeelten.
 - 3.3. Voor geneesmiddelen die een werkzame stof bevatten, waarvoor voor het eerst in een lidstaat van de Europese Gemeenschap een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend, dient de kwantitatieve samenstelling voor een werkzame stof die een zout of een hydraat is, systematisch te worden uitgedrukt in de massa van het werkzame deel of de werkzame delen van het molecuul. Voor alle later in de lidstaten toegelaten geneesmiddelen moet de kwantitatieve samenstelling voor dezelfde werkzame stof op dezelfde wijze worden vermeld.
 - 3.4. Voor allergenen dienen de kwantitatieve gegevens te worden uitgedrukt in eenheden van biologische activiteit, behalve voor goed gedefinieerde allergenen, waarvoor de concentratie kan worden uitgedrukt in massa/volume-eenheid.
 - 3.5. De eis dat het gehalte aan werkzame stoffen moet worden uitgedrukt in de massa van de werkzame delen, zoals beschreven in punt 3.3, is voor radiofarmaceutica eventueel niet van toepassing. Voor radionucliden dient de radioactiviteit te worden uitgedrukt in becquerel op een bepaalde datum en indien nodig op een bepaald tijdstip, met vermelding van de tijdzone. Tevens dient de aard van de straling te worden vermeld.

4. *Farmaceutisch onderzoek*

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

⁽¹⁾ PB L 11 van 14.1.1978, blz. 18, Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij de Akte van toetreding van 1985.

- 4.2. Voor radiofarmaceutica dient hierbij ook aandacht te worden geschonken aan de chemische en radiochemische zuiverheid en de relatie hiervan met de biologische distributie.

B. Beschrijving van de fabricagewijze

1. In de krachtens artikel 8, lid 3, onder d), bij de aanvraag om een vergunning gevoegde beschrijving van de fabricagewijze moet een bevredigend inzicht worden gegeven in de aard van de verrichte handelingen.

Hiertoe moet de beschrijving ten minste bevatten:

- de verschillende fabricagefasen, zodat men kan nagaan of de voor de farmaceutische vormgeving gebruikte methodes niet kunnen leiden tot verslechtering van de bestanddelen,
 - in geval van continuproductie, alle inlichtingen over de waarborgen betreffende de homogeniteit van het geneesmiddel-eindproduct,
 - het daadwerkelijk gebruikte fabricagevoorschrift, met kwantitatieve opgaven van alle gebruikte stoffen, waarbij de hoeveelheden excipiënten evenwel bij benadering kunnen worden opgegeven, voorzover de farmaceutische vorm dit nodig maakt; producten die gedurende de fabricage verdwijnen, moeten worden vermeld; een overdosering moet worden vermeld en gerechtvaardigd,
 - de opgave van de fabricagestadia waarin monsternemingen plaatsvinden met het oog op procesbewaking, wanneer dit blijkt uit andere gegevens uit het dossier noodzakelijk is voor kwaliteitscontrole van het eindproduct,
 - experimentele studies die, indien een niet-standaard fabricagemethode is toegepast of indien dit essentieel is voor het product, de juistheid van het fabricageproces aantonen,
 - voor steriele geneesmiddelen moeten details worden opgenomen ten aanzien van de gebruikte sterilisatieprocedures en/of aseptische procedures.
2. Voor radiofarmaceutische kits dienen in de beschrijving van de fabricagewijze naast bijzonderheden omtrent de fabricage van de kit bijzonderheden te worden opgenomen omtrent de aanbevolen definitieve bewerkingen voor de *ex tempore*-bereiding van het radioactieve geneesmiddel.

Voor radionucliden moeten de nucleaire reacties die zich afspeelen, nader worden verklaard.

C. Controle van de grondstoffen

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

Wanneer een werkzame stof,

- die niet wordt beschreven in de *Europese Farmacopee* noch in de farmacopee van een lidstaat, of
- die wel wordt beschreven in de *Europese Farmacopee* of in de farmacopee van een lidstaat, maar wordt bereid volgens een methode die ertoe kan leiden dat niet in de monografie van de desbetreffende farmacopee vermelde verontreinigingen achterblijven, en waarvoor de kwaliteitscontrole niet afdoende aan de hand van de monografie kan worden uitgevoerd,

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

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 8, lid 3, onder h) en i), en artikel 10, lid 1, bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, omvatten met name de resultaten van de proeven, met inbegrip van chargeanalyses, die betrekking hebben op de kwaliteitscontrole van alle bestanddelen die zijn gebruikt. Zij worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

1.1. In farmacopees opgenomen grondstoffen

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

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

Voor de toepassing van het bepaalde in artikel 8, lid 3, onder h), is het voldoende dat de bestanddelen in overeenstemming zijn met de voorschriften van de *Europese Farmacopee* of van de farmacopee van één der lidstaten. In dit geval kan de beschrijving van de analysemethoden worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

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

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

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

Wanneer de specificatie in een monografie van de *Europese Farmacopee* of in de nationale farmacopee van een lidstaat onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van het product te waarborgen, kunnen de bevoegde autoriteiten van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een meer passende specificatie eisen.

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

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

1.2. Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen

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

- a) De benaming van de stof, overeenkomstig rubriek A, punt 2, dient te worden aangevuld met de handelsnaam of de wetenschappelijke synoniemen.
- b) De definitie van de stof, op dezelfde wijze opgesteld als in de *Europese Farmacopee*, dient te zijn vergezeld van alle nodige bewijsstukken, met name, indien nodig, betreffende de moleculaire structuur; deze bewijsstukken dienen een passende beschrijving van de syntheseseweg te bevatten. Bij stoffen die slechts door hun vervaardigingswijze kunnen worden gedefinieerd, moet deze voldoende nauwkeurig worden beschreven om een in samenstelling en werking constante stof te kunnen karakteriseren.
- c) De identificatieproeven kunnen worden onderverdeeld in volledige technieken, zoals deze werden gebezigd voor de afwerking van het product, en in proeven die bij wijze van routine dienen te worden verricht.
- d) De zuiverheidsproeven dienen te worden beschreven afhankelijk van alle te verwachten verontreinigingen, met name van die welke een schadelijke werking kunnen hebben, en, zo nodig, van die welke, gezien de geneeskrachtige verbinding waarop de aanvraag betrekking heeft, de stabiliteit van het geneesmiddel of de resultaten van het analytisch onderzoek ongunstig kunnen beïnvloeden.
- e) Bij samengestelde producten van plantaardige of dierlijke dan wel menselijke oorsprong moet onderscheid worden gemaakt tussen het geval waarin een meervoudige farmacologische werking een chemische, fysische of biologische controle van de voornaamste bestanddelen nodig maakt, en het geval van producten die één of meer groepen of bestanddelen met soortgelijke werking bevatten die als één geheel mogen worden bepaald.
- f) Wanneer materiaal van menselijke of dierlijke oorsprong wordt gebruikt, moeten maatregelen worden beschreven om de afwezigheid van mogelijk pathogeen materiaal te garanderen.
- g) Voor radionucliden moeten de aard van de radionuclide, de identiteit van de isotoop, mogelijke verontreinigingen, de drager, het gebruik en de specifieke activiteit worden vermeld.
- h) Eventuele bijzondere voorzorgen die tijdens de bewaring van de grondstoffen nodig kunnen zijn en, indien nodig, de maximale bewaartijd voordat de grondstof opnieuw moet worden onderzocht, dienen te worden vermeld.

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

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

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

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

2. Voor biologische geneesmiddelen zoals immunologische geneesmiddelen, en uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen, gelden de in dit hoofdstuk vermelde eisen.

In de zin van dit hoofdstuk wordt onder „grondstoffen” verstaan, alle stoffen die bij de fabricage van het geneesmiddel worden gebruikt; dit omvat alle bestanddelen van het geneesmiddel en, indien nodig, van de recipiënt, zoals genoemd in rubriek A, punt 1, alsmede uitgangsstoffen zoals micro-organismen, weefsels van plantaardige of dierlijke oorsprong, cellen of vloeistoffen (met inbegrip van bloed) van menselijke of dierlijke oorsprong en biotechnologische celpreparaten. De herkomst en de bewerking van de grondstoffen dient te worden beschreven en gedocumenteerd.

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

- 2.1. Wanneer celbanken worden gebruikt, moet worden aangetoond dat de celkarakteristieken bij de overgang naar het productieprocédé en daarna onveranderd zijn gebleven.
- 2.2. Entmaterialen, celbanken, collecties serum of plasma en andere materialen van biologische oorsprong en, indien mogelijk, de uitgangsmaterialen waaruit deze zijn verkregen, dienen te worden onderzocht op vreemd materiaal.

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

- 2.3. Indien mogelijk dient de productie van vaccins te gebeuren met behulp van een zaailotsysteem en op basis van bekende celbanken; voor serums moeten gedefinieerde collecties grondstoffen worden gebruikt.

Voor bacteriële en virale vaccins moeten de kenmerken van de infectiebron bij het entmateriaal worden aangetoond. Daarnaast moet voor levende vaccins de stabiliteit van de verzwakkingskarakteristieken bij het entmateriaal worden aangetoond; als dit niet afdoende kan gebeuren, moeten de verzwakkingskarakteristieken tevens tijdens de productiefase worden aangetoond.

- 2.4. Voor allergenen dienen de specificaties en controlemethoden voor het uitgangsmateriaal op een zo gedetailleerde mogelijke wijze te worden beschreven. Deze beschrijving dient bijzonderheden te bevatten omtrent de wijze waarop het materiaal is verkregen, de voorbehandeling en de bewaring.
- 2.5. Voor uit menselijk bloed of uit menselijk plasma bereide geneesmiddelen dienen de herkomst en de criteria en procedures voor verzameling, vervoer en bewaring van het uitgangsmateriaal te worden beschreven en gedocumenteerd.

Er moet gebruik worden gemaakt van gespecificeerde collecties uitgangsmateriaal.

3. Voor radiofarmaceutica valt onder grondstoffen ook het materiaal dat bedoeld is om te worden bestraald.

D. Specifieke maatregelen ter voorkoming van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën

De aanvrager moet aantonen dat het geneesmiddel wordt vervaardigd met inachtneming van de richtsnoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën door geneesmiddelen tot een minimum te beperken, en de aanpassingen daarvan, die door de Europese Commissie in deel 3 van de door haar gepubliceerde *Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap* worden gepubliceerd.

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

E. Controles op de tussenproducten tijdens de fabricage

1. De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 8, lid 3, onder h) en i), en artikel 10, lid 1, bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles die men op de tussenproducten tijdens de fabricage kan verrichten teneinde zich van de bestendigheid van de technologische eigenschappen en het regelmatig verloop van de fabricage te vergewissen.

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

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

2. Voor biologische geneesmiddelen zoals immunologische geneesmiddelen, dienen de als aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie gepubliceerde procedures en aanvaardbaarheidscriteria (*Requirements for biological substances*) als richtsnoeren voor alle controles van productiefasen die niet in de *Europese Farmacopee* of, in andere gevallen, in de nationale farmacopee van een lidstaat zijn gespecificeerd.

Voor geïnactiveerde of gedetoxificeerde vaccins moet tijdens elke productiecyclus worden gecontroleerd of de inactivering of detoxificatie effectief is, tenzij deze controle moet worden uitgevoerd via een onderzoek waarvoor gevoelige dieren in beperkte hoeveelheden beschikbaar zijn. In dat geval dient het onderzoek te worden uitgevoerd totdat is aangetoond dat de productie constant is en er een correlatie is gelegd met afdoende procesbewaking, en daarna te worden vervangen door afdoende procesbewaking.

3. Voor gewijzigde of geadsorbeerde allergenen dienen deze tijdens een tussenfase, en wel zo laat mogelijk in het productieproces, kwalitatief en kwantitatief te worden gekarakteriseerd.

F. Controle op het eindproduct

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

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

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 8, lid 3, onder h) en i), en artikel 10, lid 1, bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles op het eindproduct bij vrijgeving. Zij worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

De bepalingen van de monografieën voor farmaceutische vormen, immunologische serums, vaccins en radiofarmaceutische preparaten van de *Europese Farmacopee* of, in andere gevallen, van de farmacopee van een lidstaat zijn van toepassing op alle daarin gedefinieerde producten. Voor alle controles op biologische geneesmiddelen zoals immunologische geneesmiddelen, die niet in de *Europese Farmacopee* of, in andere gevallen, in de farmacopee van een lidstaat zijn gespecificeerd, dienen de als aanbevelingen in de *Requirements for biological substances* van de Wereldgezondheidsorganisatie gepubliceerde procedures en aanvaardbaarheidsriteria als richtsnoeren.

Indien andere onderzoekprocedures en grenswaarden worden gebruikt dan zijn vermeld in de monografieën van de *Europese Farmacopee* of, in andere gevallen, in de nationale farmacopee van een lidstaat, dient te worden aangetoond dat het eindproduct, als het volgens deze monografieën zou worden onderzocht, zou voldoen aan de kwaliteitseisen van die farmacopee voor de betrokken farmaceutische vorm.

1.1. Algemene eigenschappen van het eindproduct

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

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

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

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

De kwalitatieve en de kwantitatieve analyse van de werkzame stof(fen) dienen te worden uitgevoerd bij een voor de charge representatief gemiddeld monster of bij een aantal afzonderlijk geanalyseerde gebruikseenheden.

De maximaal toelaatbare afwijkingen van de werkzame stoffen in het eindproduct mogen, tenzij hiervoor geïllustreerde redenen aanwezig zijn, op het moment van de fabricage niet groter zijn dan $\pm 5\%$.

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

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

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

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

1.3. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de bestanddelen van het excipiënt

Voorzover zulks noodzakelijk is, dienen de bestanddelen van het excipiënt tenminste kwalitatief te worden bepaald.

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

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

1.4. Proeven betreffende de veiligheid

1. Los van de toxicologisch-farmacologische proeven die met de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen worden overgelegd, dienen in het analytische gedeelte van het dossier de controles voor te komen die zijn verricht inzake veiligheid, zoals steriliteit, bacteriële endotoxinen, pyrogene werking en lokale tolerantie bij proefdieren, zulks telkens wanneer deze proeven als routineproeven nodig zijn ter controle van de kwaliteit van het product.
2. Voor alle controles op biologische geneesmiddelen zoals immunologische geneesmiddelen, die niet in de *Europese Farmacopee* of, in andere gevallen, in de nationale farmacopee van een lidstaat worden gespecificeerd, dienen de als aanbevelingen in de *Requirements for biological substances* van de Wereldgezondheidsorganisatie gepubliceerde procedures en aanvaardbaarheids criteria als richtsnoeren.

3. Voor radiofarmaceutica moeten de zuiverheid van de radionucliden, de radiochemische zuiverheid en de specifieke activiteit worden beschreven. Wat het radioactiviteitsgehalte betreft, mag de afwijking van het op het etiket vermelde gehalte niet groter zijn dan $\pm 10\%$.

Voor generatoren moeten bijzonderheden worden verstrekt omtrent het onderzoek van moeder- en dochterradionucliden. Bij generator-eluat moet er onderzoek worden gedaan naar de aanwezigheid van moederradionucliden en andere componenten van het generatorsysteem.

Voor kits moet onderzoek naar de werking van producten na radioactieve labeling worden opgenomen in de specificaties van het eindproduct. Daarbij moet de radiochemische zuiverheid en de zuiverheid van de radionucliden van de radioactieve gelabelde stof afdoende worden gecontroleerd. Alle materialen die voor de radioactieve labeling van essentieel belang zijn, moeten kwalitatief en kwantitatief worden bepaald.

G. Houdbaarheidsproeven

1. De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 8, lid 3, onder g) en h), bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende voorschriften verstrekt.

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

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

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

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

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

2. Indien voor biologische geneesmiddelen zoals immunologische geneesmiddelen houdbaarheidsonderzoeken niet bij het eindproduct kunnen worden uitgevoerd, is het aanvaardbaar onderzoeken die aanwijzingen omtrent de houdbaarheid opleveren, tijdens een tussenfase van de productie, zo laat mogelijk in het fabricageproces, uit te voeren. Daarnaast moet de houdbaarheid van het eindproduct met behulp van secundaire onderzoeken op een of andere wijze worden beoordeeld.
3. Voor radiofarmaceutica moet informatie worden verstrekt over de houdbaarheid van radionuclidegeneratoren, radionuclidekits en radioactief gelabelde producten. Daarnaast moet de houdbaarheid tijdens het gebruik van radiofarmaceutica in recipiënten met meer dan één dosis worden gedocumenteerd.

DEEL 3

TOXICOLOGISCH EN FARMACOLOGISCH ONDERZOEK

I. Inleiding

1. De gegevens en bescheiden, die overeenkomstig artikel 8, lid 3, onder i), en artikel 10, lid 1, bij de aanvraag voor een vergunning moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende voorschriften verstrekt.

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

Uit het toxicologisch en farmacologisch onderzoek moeten blijken:

- a) de mogelijke toxiciteit van het product en eventuele gevaarlijke of ongewenste toxische effecten die bij de voorgestelde gebruiksvoorwaarden bij de mens kunnen optreden; bij de beoordeling hiervan moet rekening worden gehouden met de betrokken pathologische aandoening;

⁽¹⁾ PB L 15 van 17.1.1987, blz. 29.

⁽²⁾ PB L 145 van 11.6.1988, blz. 35. Richtlijn gewijzigd bij Richtlijn 90/18/EEG van de Commissie (PB L 11 van 13.1.1990, blz. 37).

- b) de farmacologische eigenschappen ten opzichte van gebruikswijze door de mens in het kader van de dosering en de farmacologische activiteit. Alle resultaten moeten betrouwbaar zijn en algemene geldigheid bezitten. Voorzover zulks zinvol is, moet bij het uitwerken van de methoden van onderzoek en bij de evaluatie van de resultaten gebruik worden gemaakt van wiskundig-statistische methoden.

Bovendien is het noodzakelijk de klinisten voor te lichten omtrent de mogelijke bruikbaarheid van het product in de therapie.

2. Ingeval een farmaceutische specialiteit voor lokale toepassing is bestemd, dient men de resorptie te bestuderen, waarbij eveneens rekening dient te worden gehouden met een eventuele toepassing van het product op de beschadigde huid en resorptie via ander in aanmerking komend oppervlakteweefsel. Uitsluitend wanneer is bewezen dat de systemische resorptie onder deze omstandigheden verwaarloosbaar is, kan worden afgezien van onderzoek naar de systemische toxiciteit bij herhaalde toediening, onderzoek naar de toxiciteit voor de foetus en onderzoek van de voortplantingsfunctie.

Indien evenwel bij de klinische proefneming systemische resorptie wordt aangetoond, moet toxicologisch onderzoek bij dieren worden verricht, inclusief, indien nodig, onderzoek naar de toxiciteit voor de foetus.

In alle gevallen moet het onderzoek tot vaststelling van de lokale verdraagzaamheid na herhaalde toediening bijzonder zorgvuldig worden uitgevoerd en histologische controles omvatten; de mogelijkheid van sensibilisatie moet worden nagegaan en in de in dit deel, hoofdstuk II, rubriek E, genoemde gevallen moet de carcinogene werking worden onderzocht.

3. Voor biologische geneesmiddelen en immunologische geneesmiddelen kan het nodig zijn de in dit deel vermelde eisen voor bepaalde producten aan te passen; de aanvrager dient dan ook een motivering te geven voor het uitgevoerde onderzoeksprogramma.

Bij de vaststelling van het onderzoeksprogramma dient rekening te worden gehouden met de volgende aspecten:

- Alle onderzoeken waarbij herhaalde toediening van het product nodig is, dienen zodanig te worden opgezet dat rekening wordt gehouden met de mogelijke inductie van en storing door antilichamen.
 - Bestudering van de voortplantingsfunctie, van embryonale/foetale en perinatale toxiciteit, van een mogelijke mutagene werking en van een mogelijke carcinogene werking dient te worden overwogen. Wanneer de verdachte stof niet een werkzame stof, maar een ander bestanddeel is, kan het onderzoek worden vervangen door validatie van de verwijdering van deze stof.
4. Voor radiofarmaceutica wordt aangenomen dat toxiciteit kan samenhangen met een stralingsdosis. Bij diagnose is dit ten gevolge van het gebruik van radiofarmaceutica en bij therapie is dit de gewenste eigenschap. Bij de beoordeling van de veiligheid en de werkzaamheid van radiofarmaceutica moet dan ook aandacht worden besteed aan de eisen die aan geneesmiddelen worden gesteld en stralingsdosimetrie-aspecten. De blootstelling van organen/weefsels aan straling dient te worden gedocumenteerd. Er moeten ramingen worden opgesteld van de geabsorbeerde stralingsdosis volgens een gespecificeerd internationaal erkend systeem via een bepaalde toedieningsweg.
5. De toxicologische en farmacokinetische eigenschappen van een voor het eerst op farmaceutisch gebied gebruikte excipiënt dienen te worden bestudeerd.
6. Wanneer een mogelijkheid bestaat dat het geneesmiddel tijdens de opslag in aanzienlijke mate wordt afgebroken, moet rekening worden gehouden met de toxicologische eigenschappen van afbraakproducten.

II. UITVOERING VAN ONDERZOEKEN

A. Toxiciteit

1. Toxiciteit bij eenmalige toediening

Onderzoek naar de acute toxiciteit is een kwalitatieve en kwantitatieve bestudering van de toxiciteitsverschijnselen die zich kunnen voordoen na eenmalige toediening van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen in het geneesmiddel in de mengverhouding en de fysisch-chemische toestand waarin zij in het product aanwezig zijn.

Het onderzoek naar de acute toxiciteit moet op twee of meer soorten zoogdieren van een bekende stam worden uitgevoerd, behalve wanneer het gebruik van één enkele soort gerechtvaardigd is. Normaliter dient het product langs ten minste twee wegen te worden toegediend; de ene dient gelijk of gelijkwaardig te zijn aan die welke voor menselijk gebruik wordt aanbevolen, terwijl de andere zekerheid moet geven dat er systemische blootstelling aan de stof optreedt.

Deze studie moet betrekking hebben op waargenomen verschijnselen, waaronder de lokale verschijnselen. De periode van observatie van de proefdieren moet door de deskundige zodanig worden bepaald, dat de schade aan of het herstel van weefsels of organen aan het licht komt: doorgaans zal dat een periode van veertien dagen zijn, maar zij mag niet minder dan zeven dagen bedragen, zonder de dieren evenwel aan een langdurig lijden bloot te

stellen. Dieren die gedurende de observatieperiode sterven, dienen aan een autopsie te worden onderworpen, evenals alle dieren die tot het eind van de observatieperiode in leven blijven. Wanneer een orgaan bij de autopsie macroscopische veranderingen vertoont, moet het verrichten van histopathologisch onderzoek worden overwogen. Uit de bij het onderzoek betrokken dieren dient zoveel mogelijk informatie te worden verkregen.

Het onderzoek naar de toxiciteit bij eenmalige toediening dient zo te worden uitgevoerd dat verschijnselen van acute toxiciteit aan het licht komen en de wijze van sterven zoveel mogelijk wordt vastgesteld. Bij geschikte soorten moet een kwantitatieve evaluatie van de approximatieve letale dosis worden verricht en moeten gegevens betreffende het verband tussen dosis en werking worden verkregen, hoewel een hoog niveau van nauwkeurigheid niet is vereist.

Deze studies kunnen een aanwijzing geven omtrent de vermoedelijke effecten van acute overdosering bij de mens en kunnen nuttig zijn voor de opzet van toxiciteitsstudies, waarbij herhaalde toediening bij geschikte diersoorten is vereist.

In geval van combinatie van werkzame bestanddelen moet worden nagegaan of de toxiciteit al dan niet is toegenomen dan wel of er zich nieuwe toxische effecten voordoen.

2. Toxiciteit bij herhaalde toediening („subacute” of „chronische” toxiciteit)

De toxiciteitsproeven bij herhaalde toediening hebben ten doel de fysiologische en/of anatomisch-pathologische veranderingen bij herhaalde toediening van het onderzochte werkzame bestanddeel of van combinaties van werkzame bestanddelen vast te stellen en te bepalen welke relatie er bestaat tussen het optreden van deze veranderingen en de dosering.

In het algemeen is het wenselijk twee onderzoeken te doen: een kort onderzoek, van twee tot vier weken, en een langer, waarvan de duur afhankelijk is van de klinische toepassingsomstandigheden. Laatstgenoemd onderzoek heeft ten doel de experimentele onschadelijkheidsgrenzen van het onderzochte product vast te stellen en duurt gewoonlijk drie tot zes maanden.

Voor geneesmiddelen die in één enkele dosis aan de mens moeten worden toegediend, dient een enkel onderzoek van twee tot vier weken te worden uitgevoerd.

Indien de onderzoeker het in verband met de te verwachten gebruiksduur bij de mens dienstig acht voor het onderzoek een andere — hetzij langere hetzij kortere — duur te kiezen dan die welke hierboven zijn vermeld, is hij verplicht zulks voldoende te motiveren.

Hij moet eveneens de gekozen doses verantwoorden.

Het onderzoek naar de toxiciteit bij herhaalde toediening moet op twee soorten zoogdieren worden uitgevoerd, waarvan er één niet tot de orde der knaagdieren mag behoren. Bij de keuze van de wijzen van toediening moet rekening worden gehouden met het voorgenomen therapeutische gebruik en met de systemische resorptiemogelijkheden. De wijze en het tijdschema van toediening 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 tolerantie­marge van het product bij het dier worden bepaald.

Indien mogelijk en in elk geval bij experimenten op kleine knaagdieren moet bij de opzet van de proef en bij de controles rekening worden gehouden met het belang van het betrokken probleem en moeten betrouwbaarheids­grenzen kunnen worden vastgesteld.

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

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens de voorschriften van deze richtlijn bestudeerde stoffen kan het onderzoek naar de chronische toxiciteit op gepaste en door de onderzoeker verantwoorde wijze worden veranderd, behalve wanneer bij het onderzoek naar de acute en sub-acute toxiciteit potentialisatieverschijnselen of nieuwe toxische effecten aan de dag zijn getreden.

B. Onderzoek van de voortplantingsfunctie

Indien de resultaten van ander onderzoek aanwijzingen bevatten op grond waarvan schadelijke gevolgen voor de nakomelingen of voor de voortplantingsfunctie van man of vrouw kunnen worden vermoed, dient dit op adequate wijze te worden onderzocht.

C. Embryonale/foetale en perinatale toxiciteit

Bij dit onderzoek wordt nagegaan welke toxische, en met name teratogene, effecten zich na de conceptie voordoen, wanneer het onderzochte geneesmiddel aan het wijfje is toegediend tijdens de dracht.

Hoewel dit onderzoek tot dusver slechts een beperkte prognostische waarde heeft bij extrapolatie van de resultaten naar de mens, wordt aangenomen dat het belangrijke gegevens kan opleveren wanneer er zich bijvoorbeeld resorptie, anomalieën enz. voordoen.

Het achterwege laten van dit onderzoek, hetzij voor geneesmiddelen die normaliter niet worden gebruikt door vrouwen die kinderen kunnen krijgen, hetzij in andere gevallen, moet adequaat worden gerechtvaardigd.

Onderzoek naar embryonale en foetale toxiciteit dient in normale gevallen bij twee zoogdiersoorten te worden uitgevoerd, waarvan er één geen knaagdiersoort is. Peri- en postnataal onderzoek dient bij ten minste één soort te worden uitgevoerd. Wanneer bekend is dat het metabolisme van een geneesmiddel bij een bepaalde soort te vergelijken is met dat bij de mens, is het gewenst in elk geval deze soort te gebruiken. Tevens is het wenselijk dat een van de soorten dezelfde is als bij het onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening.

De bijzonderheden van het onderzoek (aantal dieren, doses, ogenblik van toediening en criteria voor de beoordeling van de resultaten) mogen worden vastgesteld aan de hand van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend en van de statistische significantie die de resultaten moeten hebben.

D. Mutagene werking

Het onderzoek naar de mutagene werking heeft tot doel veranderingen aan het licht te brengen die door een substantie teweeg worden gebracht in het erfelijke materiaal van individuen of cellen, met als gevolg dat de nakomelingen hiervan blijvende, erfelijke verschillen met hun voorgangers vertonen. Dit onderzoek is verplicht voor elke nieuwe substantie.

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

E. Carcinogene werking

Onderzoek waarbij een eventuele carcinogene werking blijkt, is in de regel verplicht bij:

- a) producten die een nauwe chemische verwantschap vertonen met verbindingen waarvan is gebleken dat zij carcinogeen of cocarcinogeen zijn;
- b) producten die bij het toxicologische onderzoek op lange termijn verdachte verschijnselen hebben teweeggebracht;
- c) producten die verdachte resultaten hebben opgeleverd bij onderzoek naar de mutagene werking of bij ander kortlopend onderzoek naar de carcinogene werking.

Ook kan dergelijk onderzoek worden verlangd voor stoffen die worden opgenomen in geneesmiddelen die mogelijk gedurende een lange levensperiode van de patiënt regelmatig zullen worden toegediend.

Bij de vaststelling van de wijze waarop het onderzoek wordt uitgevoerd, wordt rekening gehouden met de stand van de wetenschap op het tijdstip van de indiening van het dossier.

F. Farmacodynamica

Onder „farmacodynamica” wordt verstaan, het onderzoek naar de door het geneesmiddel teweeggebrachte veranderingen in de functies van het fysiologische systeem, ongeacht of deze functies normaal zijn of experimenteel worden gewijzigd.

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 (dosis-effect-curves, tijd-effect-curves enz.) en, zoveel mogelijk, in vergelijking met een product waarvan de werkzaamheid goed bekend is. Indien voor een product een hogere therapeutische werkzaamheid wordt aangegeven, moeten het verschil en de statistische significantie worden aangetoond.

In de tweede plaats moet een algemene farmacologische karakterisering van het product worden verstrekt, waarbij bijzondere aandacht dient te worden geschonken aan de mogelijkheid van bijwerkingen. In het algemeen behoren de voornaamste functies te worden onderzocht, zowel deze van het plantenleven als deze van het omgangsvan, en dit des te grondiger naarmate de doses die secundaire bijwerkingen kunnen teweegbrengen, dichter liggen bij die welke de hoofdwerkingen veroorzaken, waarvoor het product wordt aanbevolen.

De bij het onderzoek gebruikte technieken moeten, wanneer zij ongebruikelijk zijn, zodanig worden beschreven dat zij reproduceerbaar zijn en de onderzoeker dient hun heuristische waarde aan te tonen. De experimentele gegevens moeten duidelijk worden uiteengezet en indien dit relevant is voor het onderzoek, moet de statistische significantie ervan worden aangegeven.

Behoudens aannemelijke motivering moet men ook de eventuele kwantitatieve wijzigingen van de werking na herhaalde toediening der doses onderzoeken.

Combinaties van werkzame stoffen kunnen worden onderzocht op grond van hetzij farmacologische premissen hetzij klinische indicaties.

In het eerste geval moeten bij het farmacodynamische onderzoek de interacties worden aangetoond die de combinatie als zodanig voor klinisch gebruik aanbevelenswaardig maken.

In het tweede geval, waarin de wetenschappelijke rechtvaardiging van de combinatie op het klinische onderzoek gebaseerd moet zijn, dient te worden nagegaan of de van de combinatie verwachte effecten kunnen worden aangetoond bij dieren en moet ten minste het belang van eventuele neveneffecten worden onderzocht.

Indien een combinatie een nieuwe werkzame stof bevat, moet dit vooraf grondig zijn bestudeerd.

G. **Farmacokinetica**

Onder „farmacokinetica” wordt verstaan, het onderzoek naar de verandering die de werkzame stof in het organisme ondergaat. Zij omvat het onderzoek naar de absorptie, de verdeling, de biologische omzetting en de uitscheiding van de stof.

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 product zelf.

De gegevens betreffende de verdeling en de eliminatie (d.w.z. biologische omzetting en uitscheiding) zijn noodzakelijk voor producten waarbij deze gegevens onmisbaar zijn om de dosering bij de mens te bepalen, voor chemotherapeutische producten (antibiotica enz.) en voor producten waarvan het gebruik op niet-farmacodynamische effecten berust (met name talrijke middelen voor het stellen van de diagnose enz.).

Bij producten met farmacodynamische effecten is farmacokinetisch onderzoek noodzakelijk.

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens de bepalingen van deze richtlijn bestudeerde stoffen kan het farmacokinetische onderzoek achterwege blijven, indien het toxicologische onderzoek en het klinische onderzoek zulks rechtvaardigen.

H. **Lokale tolerantie**

Het doel van onderzoek naar lokale tolerantie is om na te gaan of geneesmiddelen (zowel werkzame stoffen als excipiënten) worden getolereerd op plaatsen in het lichaam die na toediening bij klinisch gebruik met het product in contact kunnen komen. De onderzoekstrategie moet zodanig worden opgezet dat alle mechanische effecten van toediening of de zuiver fysisch-chemische werking van het product kunnen worden onderscheiden van de toxicologische of farmacodynamische effecten.

I. **Reeds lang in de medische praktijk gebruikt**

Om overeenkomstig artikel 10, lid 1, onder a), punt ii), aan te tonen dat het bestanddeel of de bestanddelen van een geneesmiddel reeds lang in de medische praktijk wordt of worden gebruikt en een aanvaardbaar veiligheidsniveau biedt of bieden, zijn de volgende specifieke voorschriften van toepassing:

- a) Factoren waarmee rekening moet worden gehouden bij de bepaling of een bestanddeel van een geneesmiddel „reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt”, zijn de tijd gedurende welke de stof is gebruikt, kwantitatieve aspecten van het gebruik van de stof, de mate van wetenschappelijke belangstelling voor het gebruik van de stof (zoals die tot uiting komt in de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur) en de samenhang in de wetenschappelijke beoordeling. De periode die nodig is om te bepalen of een stof „reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt”, kan derhalve van geval tot geval verschillen. De periode die nodig is om te bepalen of een bestanddeel van een geneesmiddel „reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt”, kan in geen geval korter zijn dan één decennium, gerekend vanaf het eerste systematische en gedocumenteerde gebruik van die stof als geneesmiddel in de Gemeenschap.

- b) De door de indiener van de aanvraag verstrekte documentatie moet alle aspecten van de veiligheidsbeoordeling bestrijken en (een verwijzing naar) een overzicht van de relevante literatuur bevatten, waarbij rekening wordt gehouden met de resultaten van onderzoek voor en na het in de handel brengen en de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur over de opgedane ervaring in de vorm van epidemiologisch onderzoek en met name vergelijkend epidemiologisch onderzoek. Hierbij moet alle documentatie worden ingediend, ongeacht of deze positief of negatief is.
- c) Bijzondere aandacht moet worden besteed aan eventuele ontbrekende informatie en indien wordt gesteld dat een aanvaardbaar veiligheidsniveau ondanks het ontbreken van bepaalde onderzoeksresultaten kan worden aangetoond, moet hiervan een motivering worden gegeven.
- d) In het deskundigenrapport moet worden uiteengezet wat de relevantie is van eventuele ingediende gegevens die betrekking hebben op een ander product dan hetgeen in de handel zal worden gebracht. Er moet worden geëvalueerd of het onderzochte geneesmiddel ondanks de bestaande verschillen als vergelijkbaar kan worden beschouwd met het product waarvoor een vergunning wordt verleend.
- e) Ervaring na het in de handel brengen met andere producten die dezelfde bestanddelen bevatten is bijzonder belangrijk en de aanvrager dient uitdrukkelijk rekening te houden met dit aspect.

DEEL 4

KLINISCHE DOCUMENTATIE

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 8, lid 3, onder i), en artikel 10, lid 1, bij de aanvraag voor een vergunning moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende bepalingen ingediend.

Een klinisch onderzoek is een systematische bestudering van geneesmiddelen bij menselijke proefpersonen, patiënten of gezonde vrijwilligers, om van experimentele producten de effecten te weten te komen of te controleren en/of eventuele bijwerkingen te signaleren en/of de absorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding te bestuderen om de werkzaamheid en de veiligheid van deze producten vast te stellen.

De beoordeling van de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen wordt gebaseerd op klinisch onderzoek, met inbegrip van klinisch farmacologisch onderzoek, opgezet om, gelet op de therapeutische indicaties voor gebruik bij de mens, de werkzaamheid en veiligheid van het product bij normaal gebruik te bepalen. De therapeutische voordelen moeten zwaarder wegen dan de mogelijke gevaren.

A. Algemene eisen

De krachtens artikel 8, lid 3, onder i), en artikel 10, lid 1, over te leggen klinische gegevens moeten een voldoende gefundeerd en wetenschappelijk verantwoord oordeel mogelijk maken over de vraag of het geneesmiddel voldoet aan de criteria voor het afgeven van een vergunning voor het in de handel brengen. Een eerste vereiste is dan ook dat de resultaten van alle uitgevoerde klinische onderzoeken, zowel de positieve als de negatieve, worden overgelegd.

Klinisch onderzoek moet altijd worden voorafgegaan door adequaat farmacologisch en toxicologisch onderzoek, dat in overeenstemming met de eisen van deel 3 van deze bijlage bij dieren is uitgevoerd. De onderzoeker moet kennis nemen van de conclusies die uit het farmacologische en toxicologische onderzoek zijn getrokken en de aanvrager moet hem dan ook ten minste het onderzoekersdossier ter beschikking stellen, waarin alle relevante informatie is opgenomen die voor het begin van een klinisch onderzoek bekend is, zoals chemische, farmaceutische en biologische gegevens, toxicologische, farmacokinetische en farmacodynamische gegevens bij dieren en de resultaten van eerder uitgevoerd klinisch onderzoek, alsmede afdoende gegevens om de aard, de omvang en de duur van het voorgestelde onderzoek te motiveren; op verzoek moet het volledige farmacologische en toxicologische rapport ter beschikking worden gesteld. Voor materiaal van menselijke of dierlijke oorsprong dienen alle beschikbare middelen te worden gebruikt om ervoor te zorgen dat er vóór het begin van het onderzoek geen infectueus materiaal wordt overgedragen.

B. Uitvoering van het onderzoek

1. *Goede klinische praktijken*

- 1.1. Het ontwerp, de uitvoering en de rapportage van alle fasen van het klinische onderzoek, met inbegrip van het onderzoek naar de biologische beschikbaarheid en de biologische equivalentie, moeten in overeenstemming met de goede klinische praktijken gebeuren.
- 1.2. Al het klinische onderzoek dient in overeenstemming met de in de huidige herziening van de Verklaring van Helsinki vastgelegde ethische beginselen te worden uitgevoerd. Als regel moet elke proefpersoon, na te zijn voorgelicht, uit vrije wil ook toestemming geven en deze toestemming moet worden vastgelegd.

Het protocol van proefneming (met inbegrip van de statistische opzet), de procedure van inwerkingstelling en de documentatie van het onderzoek worden door de opdrachtgever en/of de onderzoeker voor advies voorgelegd aan de desbetreffende ethische commissie. Het onderzoek mag niet beginnen, voordat het schriftelijke advies van deze commissie is ontvangen.

- 1.3. Er moeten vooraf vastgestelde, systematisch schriftelijk vastgelegde procedures zijn voor de organisatie, de uitvoering, de verzameling van de gegevens, de documentatie en de verificatie bij klinisch onderzoek.
- 1.4. Voor radiofarmaceutica dient klinisch onderzoek te worden uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van een arts met een vergunning voor het gebruik van radionucliden voor medische doeleinden.

2. *Archivering*

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel, treft voorzieningen voor de archivering van documentatie:

- a) De onderzoeker zorgt ervoor dat de identificatiecodes van de patiënt gedurende ten minste vijftien jaar na de voltooiing of stopzetting van het onderzoek worden bewaard.
- b) Patiëntbestanden en andere brongegevens worden bewaard gedurende de maximale periode die in het ziekenhuis, de instelling of de particuliere praktijk wordt toegestaan.
- c) De opdrachtgever of andere eigenaar van de gegevens bewaart alle andere documentatie over het onderzoek zolang het product in de handel is. Dit geldt voor:
 - het protocol, met inbegrip van de beweegredenen, de doelstellingen en de statistische opzet en methodologie van het onderzoek, alsmede de omstandigheden waaronder het is uitgevoerd en beheerd, en bijzonderheden omtrent het gebruikte onderzoekproduct, het geneesmiddel dat als referentie werd gebruikt en/of de placebo,
 - de standaardwerkvoorschriften,
 - alle schriftelijke adviezen over het protocol en de procedures,
 - het onderzoekersdossier,
 - statussen voor alle proefpersonen,
 - het eindrapport,
 - indien beschikbaar, het/de audit-certificaat/certificaten.
- d) Het eindrapport wordt door de opdrachtgever of de latere eigenaar gedurende vijf jaar nadat het geneesmiddel niet meer in de handel is, bewaard.

Elke verandering in het eigendomsrecht van de gegevens moet worden gedocumenteerd.

Alle gegevens en documenten moeten op verzoek ter beschikking van de bevoegde instanties worden gesteld.

C. **Weergave van de resultaten**

1. De gegevens over elk klinisch onderzoek moeten voldoende gedetailleerd zijn om een objectief oordeel mogelijk te maken:
 - het protocol, met inbegrip van de beweegredenen, de doelstellingen en de statistische opzet en methodologie van het onderzoek, alsmede de omstandigheden waaronder het is uitgevoerd en beheerd, en bijzonderheden omtrent het onderzochte geneesmiddel,
 - indien beschikbaar, het/de audit-certificaat/certificaten,
 - de lijst van onderzoekers, waarbij elke onderzoeker zijn naam, adres, aanstellingen, kwalificaties en klinische taken vermeldt, aangeeft waar het experiment werd uitgevoerd en de informatie voor elke patiënt, met inbegrip van statussen voor elke proefpersoon, individueel verzamelt,
 - het eindrapport, getekend door de onderzoeker, en in geval van een in verschillende centra uitgevoerd onderzoek, door alle onderzoekers of door de coördinerende (hoofd)onderzoeker.
2. Bovengenoemde gegevens over klinische onderzoeken worden naar de bevoegde autoriteiten gezonden. In overleg met de bevoegde autoriteiten kan de aanvrager echter een deel van deze informatie weglaten. Op verzoek dient onmiddellijk de volledige documentatie te worden verstrekt.

3. De klinische bevindingen moeten voor elk onderzoek worden samengevat; hierbij moeten worden vermeld:
 - a) het aantal behandelde patiënten en het geslacht van deze patiënten;
 - b) de wijze van selectie voor en de leeftijdsverdeling van de groepen patiënten waarbij het onderzoek is uitgevoerd, en de vergelijkingsproeven;
 - c) het aantal patiënten wier deelname aan het onderzoek voortijdig is gestaakt en de redenen hiervoor;
 - d) wanneer gecontroleerde proeven volgens de hierboven genoemde voorwaarden zijn uitgevoerd, een mededeling of de controlegroep:
 - niet aan enige therapie onderworpen is geweest,
 - een placebo heeft ontvangen,
 - een geneesmiddel heeft ontvangen waarvan de werking bekend is,
 - een andere behandeling dan therapie met geneesmiddelen heeft gekregen;
 - e) de frequentie van de waargenomen bijwerkingen;
 - f) nadere gegevens over proefpersonen met een zekere gevoeligheid voor bepaalde aandoeningen (bejaarden, kinderen, zwangere of menstruerende vrouwen) of waarvan de fysiologische of pathologische toestand in aanmerking moet worden genomen;
 - g) parameters of beoordelingscriteria voor de werkzaamheid en de resultaten, uitgedrukt in deze parameters;
 - h) een statistische beoordeling van de resultaten, indien de opzet van het onderzoek en de variabiliteit hiertoe nopen.
4. De onderzoeker moet in zijn conclusies aan de hand van de onderzoekresultaten een uitspraak doen over de veiligheid bij normaal gebruik, de tolerantie en de werkzaamheid van het product, met alle nuttige bijzonderheden over indicaties en contra-indicaties, dosering, gemiddelde duur van de behandeling, alsmede eventuele bijzondere voorzorgen bij het gebruik en klinische symptomen bij overdosering. Bij rapportage van de resultaten van een in verschillende centra uitgevoerd onderzoek moet de hoofdonderzoeker in zijn conclusies namens alle centra een uitspraak doen over de veiligheid en werkzaamheid van het onderzoekproduct.
5. Daarnaast moet de onderzoeker steeds de gedane waarnemingen vermelden ten aanzien van:
 - a) eventuele verschijnselen van gewenning, toxicomanie of ontwenning;
 - b) de geconstateerde interacties met gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen;
 - c) de criteria op grond waarvan sommige patiënten van het onderzoek zijn uitgesloten;
 - d) eventuele sterfgevallen die zich tijdens het onderzoek of gedurende de controleperiode daarna hebben voorgedaan.
6. Voor een nieuwe combinatie van geneeskrachtige stoffen moeten dezelfde gegevens worden overgelegd als voor nieuwe geneesmiddelen en voor die combinatie moeten de onschadelijkheid en de werkzaamheid ervan worden aangetoond.
7. Wanneer gegevens geheel of gedeeltelijk ontbreken, moeten de redenen hiervoor worden gegeven. Als in de loop van het onderzoek onvoorziene resultaten aan het licht komen, moet nader preklinisch, toxicologisch en farmacologisch onderzoek worden uitgevoerd en bestudeerd.

Als het geneesmiddel is bestemd voor langdurige toediening, moeten gegevens worden vermeld omtrent eventuele wijziging van de farmacologische werking na herhaalde toediening en over de vaststelling van de dosering op lange termijn.

D. **Klinische farmacologie**

1. *Farmacodynamica*

De farmacodynamische werking die is gecorreleerd aan de werkzaamheid, dient te worden aangetoond met inbegrip van:

- de dosis/respons-relatie en het tijdsverloop hiervan,
- een rechtvaardiging van de dosering en de wijze van toediening,
- indien mogelijk, de werkingswijze.

De farmacodynamische werking die niet is gecorreleerd aan de werkzaamheid, moet worden beschreven.

Om conclusies omtrent een mogelijke therapeutische werking te rechtvaardigen, is het op zich niet voldoende dat er bij de mens farmacodynamische effecten worden aangetoond.

2. *Farmacokinetica*

De volgende farmacokinetische kenmerken moeten worden beschreven:

- absorptie (snelheid en mate),
- distributie,
- metabolisme,
- uitscheiding.

Klinisch significante kenmerken, zoals de gevolgen van de kinetische gegevens voor het doseringsschema, vooral voor risicopatiënten, en verschillen tussen de mens en de bij het preklinische onderzoek gebruikte diersoorten moeten worden beschreven.

3. *Interacties*

Als het geneesmiddel normaal gelijk met andere geneesmiddelen wordt toegediend, moeten gegevens worden vermeld over onderzoek bij gelijktijdige toediening, dat is uitgevoerd om een mogelijke verandering van de farmacologische werking aan te tonen.

Als er farmacodynamische/farmacokinetische interacties zijn tussen de stof en andere geneesmiddelen of stoffen als alcohol, cafeïne, tabak of nicotine, waarvan kan worden aangenomen dat zij gelijktijdig worden gebruikt, of als dergelijke interacties waarschijnlijk zijn, moeten deze worden beschreven en besproken; het gaat hierbij vooral om de klinische relevantie en de samenhang met de vermelding van interacties in de samenvatting van de kenmerken van het product die overeenkomstig artikel 11, punt 5.6, wordt ingediend.

E. **Biologische beschikbaarheid/biologische equivalentie**

Wanneer dit nodig is, bijvoorbeeld wanneer de therapeutische dosis in de buurt ligt van de toxische dosis of uit vorige onderzoeken afwijkingen zijn gebleken die verband kunnen houden met farmacodynamische eigenschappen, zoals een variabele absorptie, moet de biologische beschikbaarheid worden onderzocht.

Daarnaast moet de biologische beschikbaarheid worden onderzocht wanneer dit nodig is om biologische equivalentie aan te tonen voor de geneesmiddelen die worden genoemd in artikel 10, lid 1, onder a).

F. **Klinische werkzaamheid en veiligheid**

1. In het algemeen dient klinisch onderzoek te worden uitgevoerd met controlegroepen en, indien mogelijk, met aselechte indeling; voor een andere opzet moet een motivering worden gegeven. De behandeling van de controlegroepen zal van geval tot geval variëren en zal mede worden bepaald door ethische overwegingen; zo kan het in bepaalde gevallen zinvoller zijn de werkzaamheid van een nieuw geneesmiddel te vergelijken met die van een bestaand geneesmiddel waarvan de therapeutische waarde is aangetoond, dan deze te vergelijken met de werking van een placebo.

Zoveel mogelijk, en vooral wanneer het criterium voor evaluatie een subjectieve beoordeling uitmaakt, moeten maatregelen worden genomen om vertekening te voorkomen, zoals methoden voor aselechte indeling en blind onderzoek.

2. Het protocol van het onderzoek moet een uitvoerige beschrijving van de te gebruiken statistische methoden bevatten, alsmede een vermelding van het aantal patiënten en de redenen waarom zij in het onderzoek zijn opgenomen (met inbegrip van berekeningen van de statistische waarde van het onderzoek), het te gebruiken significantieniveau en een beschrijving van de statistische eenheid. Maatregelen om vertekening te vermijden, in het bijzonder de methoden voor de aselechte indeling, moeten worden gedocumenteerd. Het betrekken van een groot aantal proefpersonen bij een onderzoek mag niet worden beschouwd als een adequate vervanging voor een onderzoek met een deugdelijke controleopzet.
3. Klinische verklaringen over de werkzaamheid of veiligheid van een geneesmiddel bij normaal gebruik, die niet wetenschappelijk zijn gestaafd, mogen niet als geldig bewijs worden aanvaard.

4. De waarde van gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid van een geneesmiddel bij normaal gebruik wordt sterk verhoogd als deze gegevens afkomstig zijn van verschillende bevoegde, onafhankelijk van elkaar werkende onderzoekers.
5. Voor vaccins en serums zijn de immunologische status en de leeftijd van de onderzoekpopulatie en de lokale epidemiologie van essentieel belang en deze moeten tijdens het onderzoek worden gevolgd en in bijzonderheden worden beschreven.

Voor levende, verzwakte vaccins moet het klinische onderzoek zodanig worden opgezet dat een mogelijke overdracht van het immuniserende agens van gevaccineerde naar niet-gevaccineerde proefpersonen wordt geconstateerd. Indien overdracht mogelijk is, moeten de genotypische en de fenotypische stabiliteit van het immuniserende agens worden bestudeerd.

Voor vaccins en allergenen dienen de vervolgonderzoeken in geschikte immunologische studies te voorzien, zo mogelijk door de hoeveelheid opgewekte antilichamen vast te stellen.

6. De relevantie van de verschillende onderzoeken voor de beoordeling van de veiligheid en de correctheid van de beoordelingsmethoden dienen in het deskundigenrapport te worden besproken.
7. Alle ongewenste voorvallen, zoals abnormale waarden van klinische biologie, moeten afzonderlijk worden vermeld en besproken, met name:
 - op algemene wijze en
 - gerelateerd aan de aard, de ernst en het oorzakelijke verband van de effecten.
8. Er dient een kritische beoordeling te worden gegeven van de relatieve veiligheid, rekening houdend met bijwerkingen en gerelateerd aan:
 - de te behandelen ziekte,
 - andere therapeutische benaderingen,
 - specifieke kenmerken bij subgroepen patiënten,
 - preklinische gegevens op het gebied van toxicologie en farmacologie.
9. Er moeten aanbevelingen worden gedaan voor de wijze van gebruik om het optreden van bijwerkingen zoveel mogelijk te beperken.

G. Documentatie voor aanvragen in uitzonderlijke omstandigheden

Wanneer de aanvrager voor bepaalde therapeutische indicaties kan aantonen dat hij geen volledige gegevens over de werkzaamheid en de onschadelijkheid bij normaal gebruik kan verschaffen omdat:

- de indicaties waarvoor het desbetreffende product is bedoeld, zo zelden voorkomen dat van de aanvrager niet redelijkerwijs kan worden verwacht dat hij volledige gegevens verstrekt, of
- volledige gegevens vanwege de stand van de wetenschappelijke kennis op dat moment niet kunnen worden verstrekt, of
- het verzamelen van deze informatie zou indruisen tegen algemeen aanvaarde beginselen van de medische ethiek,

kan de vergunning voor het in de handel brengen worden afgegeven op de volgende voorwaarden:

- a) de aanvrager voltooit een gespecificeerd onderzoekprogramma binnen een bepaalde termijn, die door de bevoegde instantie wordt vastgesteld; op basis van dit programma wordt het baten/risico-profiel opnieuw beoordeeld;
- b) het desbetreffende geneesmiddel mag alleen op medisch recept worden verstrekt en mag in bepaalde gevallen alleen onder streng medisch toezicht, eventueel in een ziekenhuis, en voor radiofarmaceutica door een bevoegd persoon worden toegediend;
- c) in de bijsluiters en alle overige medische informatie moet de arts erop attent worden gemaakt dat er over het desbetreffende geneesmiddel tot op heden in bepaalde gespecificeerde opzichten nog onvoldoende gegevens beschikbaar zijn.

H. Ervaringen na het in de handel brengen

1. Als het geneesmiddel al in andere landen is toegelaten, moet informatie worden verstrekt over bijwerkingen van het betrokken geneesmiddel en van geneesmiddelen die dezelfde werkzame stof(fen) bevatten, indien mogelijk gerelateerd aan de gebruikte hoeveelheid. Ook informatie over wereldwijd onderzoek naar de veiligheid van het geneesmiddel dient te worden vermeld.

Onder „bijwerking” wordt hier verstaan, een reactie die schadelijk en niet voorzien is en die optreedt bij doses die normaal bij de mens worden gebruikt voor profylaxe, het stellen van een diagnose of de behandeling van een ziekte of voor de wijziging van een fysiologische functie.

2. Voor vaccins die al in andere landen zijn toegelaten, moet, indien deze beschikbaar is, informatie worden verstrekt over de controle van gevaccineerden, om te kunnen beoordelen in hoeverre de desbetreffende ziekte bij dezen voorkomt in vergelijking met niet-gevaccineerden.
3. Voor allergenen dient de reactie in perioden met een verhoogde blootstelling aan antigeen te worden gespecificeerd.

I. Reeds lang in de medische praktijk gebruikt

Om overeenkomstig artikel 10, lid 1, onder a), punt ii), aan te tonen dat het bestanddeel of de bestanddelen van een geneesmiddel reeds lang in de medische praktijk wordt of worden gebruikt en een erkende werkzaamheid biedt of bieden, zijn de volgende specifieke voorschriften van toepassing:

- a) Factoren waarmee rekening moet worden gehouden bij de bepaling of een bestanddeel van een geneesmiddel „reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt”, zijn de tijd gedurende welke de stof is gebruikt, kwantitatieve aspecten van het gebruik van de stof, de mate van wetenschappelijke belangstelling voor het gebruik van de stof (zoals die tot uiting komt in de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur) en de samenhang in de wetenschappelijke beoordeling. De periode die nodig is om te bepalen of een stof „reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt”, kan derhalve van geval tot geval verschillen. De periode die nodig is om te bepalen of een bestanddeel van een geneesmiddel „reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt”, kan in geen geval korter zijn dan één decennium, gerekend vanaf het eerste systematische en gedocumenteerde gebruik van die stof als geneesmiddel in de Gemeenschap.
- b) De door de indiener van de aanvraag verstrekte documentatie moet alle aspecten van de beoordeling van de werkzaamheid bestrijken en (een verwijzing naar) een overzicht van de relevante literatuur bevatten, waarbij rekening wordt gehouden met de resultaten van onderzoek voor en na het in de handel brengen en de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur over de opgedane ervaring in de vorm van epidemiologisch onderzoek en met name vergelijkend epidemiologisch onderzoek. Hierbij moet alle documentatie worden ingediend, ongeacht of deze positief of negatief is.
- c) Bijzondere aandacht moet worden besteed aan eventuele ontbrekende informatie en indien wordt gesteld dat de werkzaamheid ondanks het ontbreken van bepaalde onderzoekresultaten kan worden aangetoond, moet hiervan een motivering worden gegeven.
- d) In het deskundigenrapport moet worden uiteengezet wat de relevantie is van eventuele ingediende gegevens die betrekking hebben op een ander product dan hetgeen in de handel zal worden gebracht. Er moet worden geëvalueerd of het onderzochte geneesmiddel ondanks de bestaande verschillen als vergelijkbaar kan worden beschouwd met het product waarvoor een vergunning wordt verleend.
- e) Ervaring na het in de handel brengen met andere producten die dezelfde bestanddelen bevatten is bijzonder belangrijk en de aanvrager dient uitdrukkelijk rekening te houden met dit aspect.

BIJLAGE II

DEEL A

**Ingetrokken richtlijnen en de opeenvolgende wijzigingen ervan
(bedoeld in artikel 128)**

- Richtlijn 65/65/EEG van de Raad (PB 22 van 9. 2. 1965, S. 369/65)
Richtlijn 66/454/EEG van de Raad (PB 144 van 5. 8. 1966, S. 2658/66)
Richtlijn 75/319/EEG van de Raad (PB L 147 van 9. 6. 1975, S. 13)
Richtlijn 83/570/EEG van de Raad (PB L 332 van 28. 11. 1983, S. 1)
Richtlijn 87/21/EEG van de Raad (PB L 15 van 17. 1. 1987, S. 36)
Richtlijn 89/341/EEG van de Raad (PB L 142 van 25. 5. 1989, S. 11)
Richtlijn 92/27/EEG van de Raad (PB L 113 van 30. 4. 1992, S. 8)
Richtlijn 93/39/EEG van de Raad (PB L 214 van 24. 8. 1993, S. 22)
- Richtlijn 75/318/EEG van de Raad (PB L 147 van 9. 6. 1975, S. 1)
Richtlijn 83/570/EEG van de Raad
Richtlijn 87/19/EEG van de Raad (PB L 15 van 17. 1. 1987, S. 31)
Richtlijn 89/341/EEG van de Raad
Richtlijn 91/507/EEG van de Commissie (PB L 270 van 26. 9. 1991, S. 32)
Richtlijn 93/39/EEG van de Raad
Richtlijn 1999/82/EG van de Commissie (PB L 243 van 15. 9. 1999, S. 7)
Richtlijn 1999/83/EG van de Commissie (PB L 243 van 15. 9. 1999, S. 9)
- Richtlijn 75/319/EEG van de Raad
Richtlijn 78/420/EEG van de Raad (PB L 123 van 11. 5. 1978, S. 26)
Richtlijn 83/570/EEG van de Raad
Richtlijn 89/341/EEG van de Raad
Richtlijn 92/27/EEG van de Raad
Richtlijn 93/39/EEG van de Raad
Richtlijn 2000/38/EG van de Commissie (PB L 139 van 10. 6. 2000, S. 28)
- Richtlijn 89/342/EEG van de Raad (PB L 142 van 25. 5. 1989, S. 14)
Richtlijn 89/343/EEG van de Raad (PB L 142 van 25. 5. 1989, S. 16)
Richtlijn 89/381/EEG van de Raad (PB L 181 van 28. 6. 1989, S. 44)
Richtlijn 92/25/EEG van de Raad (PB L 113 van 30. 4. 1992, S. 1)
Richtlijn 92/26/EEG van de Raad (PB L 113 van 30. 4. 1992, S. 5)
Richtlijn 92/27/EEG van de Raad
Richtlijn 92/28/EEG van de Raad (PB L 113 van 30. 4. 1992, S. 13)
Richtlijn 92/73/EEG van de Raad (PB L 297 van 13. 10. 1992, S. 8)

DEEL B

**Lijst van de voor omzetting in nationaal recht vastgestelde termijnen
(bedoeld in artikel 128)**

Richtlijn	Uiterste datum voor omzetting
Richtlijn 65/65/EEG	31 december 1966
Richtlijn 66/454/EEG	—
Richtlijn 75/318/EEG	21 november 1976
Richtlijn 75/319/EEG	21 november 1976
Richtlijn 78/420/EEG	—
Richtlijn 83/570/EEG	31 oktober 1985
Richtlijn 87/19/EEG	1 juli 1987
Richtlijn 87/21/EEG	1 juli 1987
	1 januari 1992 ⁽¹⁾
Richtlijn 89/341/EEG	1 januari 1992
Richtlijn 89/342/EEG	1 januari 1992
Richtlijn 89/343/EEG	1 januari 1992
Richtlijn 89/381/EEG	1 januari 1992
Richtlijn 91/507/EEG	1 januari 1992 ⁽²⁾
	1 januari 1995 ⁽³⁾
Richtlijn 92/25/EEG	1 januari 1993
Richtlijn 92/26/EEG	1 januari 1993
Richtlijn 92/27/EEG	1 januari 1993
Richtlijn 92/28/EEG	1 januari 1993
Richtlijn 92/73/EEG	31 december 1993
Richtlijn 93/39/EEG	1 januari 1994 ⁽⁴⁾
	1 januari 1998 ⁽⁵⁾
Richtlijn 1999/82/EG	1 januari 2000
Richtlijn 1999/83/EG	1 maart 2000
Richtlijn 2000/38/EG	5 december 2001

⁽¹⁾ Uiterste datum voor omzetting voor wat betreft Griekenland, Spanje en Portugal.

⁽²⁾ Uitgezonderd rubriek A, punt 3.3, van deel 2 van de bijlage.

⁽³⁾ Uiterste datum voor omzetting voor wat betreft rubriek A, punt 3.3, van deel 2 van de bijlage.

⁽⁴⁾ Uitgezonderd artikel 1, punt 6.

⁽⁵⁾ Uiterste datum voor omzetting voor wat betreft artikel 1, punt 7.

BIJLAGE III
CONCORDANTIETABEL

Onderhavige richtlijn	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
Art. 1, punten 1, 2 en 3	art. 1, punten 1, 2 en 3										
Art. 1, punt 4			bijlage	art. 1, leden 1 en 2							
Art. 1, punt 5											art. 1
Art. 1, punt 6 t/m 9					art. 1, lid 2						
Art. 1, punt 10						art. 1, lid 1					
Art. 1, punten 11 t/m 16			art. 29 <i>ter</i> , 1 ^{ste} alinea								
Art. 1, punten 17 en 18							art. 1, lid 2				
Art. 1, punt 19								art. 1, lid 2, tweede zin			
Art. 1, punten 20 t/m 26									art. 1, lid 2		
Art. 1, punt 27			art. 8, 1 ^{ste} alinea								
Art. 1, punt 28			art. 10, lid 1								
Art. 2	art. 2, lid 1										
Art. 3, punten 1 en 2	art. 1, punten 4 en 5 art. 2, lid 3, 1 ^{ste} streepje										
Art. 3, punten 3 en 4	art. 2, lid 3, 2 ^{de} en 3 ^{de} streepje										
Art. 3, punt 5					art. 1, lid 1						
Art. 3, punt 6						art. 1, lid 2					
Art. 4, lid 1					art. 1, lid 3						
Art. 4, lid 2						art. 1, lid 3					

Art. 4, lid 3	art. 3, 2 ^{de} alinea										
Art. 4, lid 4	art. 6										
Art. 5	art. 2, lid 4										
Art. 6, lid 1	art. 3, 1 ^{ste} alinea										
Art. 6, lid 2					art. 2, 1 ^{ste} zin						
Art. 7					art. 2, 2 ^{de} zin						
Art. 8, leden 1 en 2	art. 4, 1 ^{ste} en 2 ^{de} alinea										
Art. 8, lid 3 punten a) t/m e)	art. 4, 3 ^{de} alinea, punten 1 t/m 5	art. 1, 1 ^{ste} alinea									
Art. 8, lid 3, punten f) t/m i)	art. 4, 3 ^{de} alinea, punten 6 t/m 8.1										
Art. 8, lid 3, punten j), k) en l)	art. 4, 3 ^{de} alinea, punten 9, 10 en 11										
Art. 9					art. 3						
Art. 10, lid 1	art. 4, 3 ^{de} alinea, punt 8, 2 ^{de} alinea										
Art. 10, lid 2		art. 1, 2 ^{de} alinea									
Art. 11, punten 1 t/m 5.3	art. 4 bis, punten 1 t/m 5.3										
Art. 11, punt 5.4	art. 4 bis, punt 5.4.			art. 3							
Art. 11, punten 5.5. t/m 6.4.	art. 4 bis, punten 5.5. t/m 6.4.										
Art. 11, punt 6.5	art. 4 bis, punt 6.6										
Art. 11, punt 7	art. 4 bis, punt 6.5										
Art. 11, punten 8 en 9					art. 4						
Art. 12, lid 1			art. 1								

Onderhavige richtlijn	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
Art. 12, leden 2 en 3			art. 2								
Art. 13											art. 6, leden 1 en 2
Art. 14, leden 1 en 2											art. 7, leden 1 en 4
Art. 14, lid 3											art. 4, 2 ^{de} alinea
Art. 15											art. 8
Art. 16											art. 9
Art. 17	art. 7										
Art. 18	art. 7 bis										
Art. 19			art. 4								
Art. 20			art. 5								
Art. 21	art. 4 <i>ter</i>										
Art. 22	art. 10, lid 2										
Art. 23	art. 9 bis										
Art. 24	art. 10, lid 1										
Art. 25	art. 9										
Art. 26	art. 5										
Art. 27			art. 8								
Art. 28, lid 1			art. 9, lid 3								
Art. 28, lid 2			art. 9, lid 1								
Art. 28, lid 3			art. 9, lid 2								
Art. 28, lid 4			art. 9, lid 4								
Art. 29			art. 10								
Art. 30			art. 11								
Art. 31			art. 12								
Art. 32			art. 13								
Art. 33			art. 14, lid 1								
Art. 34			art. 14, lid 2 t/m 4								
Art. 35			art. 15								

Art. 36			art. 15 <i>bis</i>								
Art. 37			art. 15 <i>ter</i>								
Art. 38			art. 15 <i>quater</i>								
Art. 39			art. 14, lid 5								
Art. 40			art. 16								
Art. 41			art. 17								
Art. 42			art. 18								
Art. 43			art. 20, lid 1								
Art. 44			art. 20, lid 2								
Art. 45			art. 20, lid 3								
Art. 46			art. 19								
Art. 47			art. 19 <i>bis</i>								
Art. 48			art. 21								
Art. 49			art. 23								
Art. 50			art. 24								
Art. 51, leden 1 en 2			art. 22, lid 1								
Art. 51, lid 3			art. 22, lid 2								
Art. 52			art. 25								
Art. 53											art. 3
Art. 54									art. 2, lid 1		
Art. 55									art. 3		
Art. 56									art. 4, lid 1		
Art. 57									art. 5, lid 2		
Art. 58									art. 6		
Art. 59									art. 7, leden 1 en 2		
Art. 60									art. 5, lid 1 en art. 9		
Art. 61									art. 10, leden 1 t/m 4		
Art. 62									art. 2, lid 2 en art. 7, lid 3		

Onderhavige richtlijn	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
Art. 63, lid 1									art. 4, lid 2		
Art. 63, lid 2									art. 8		
Art. 63, lid 3									art. 10, lid 5		
Art. 64									art. 11, lid 1		
Art. 65									art. 12		
Art. 66					art. 5						
Art. 67					art. 6, lid 1						
Art. 68											art. 2, lid 2
Art. 69											art. 7, leden 2 en 3
Art. 70								art. 2			
Art. 71								art. 3			
Art. 72								art. 4			
Art. 73								art. 5, lid 1			
Art. 74								art. 5, lid 2			
Art. 75								art. 6, lid 2			
Art. 76							art. 2				
Art. 77							art. 3				
Art. 78							art. 4, lid 1				
Art. 79							art. 5				
Art. 80							art. 6				
Art. 81							art. 7				
Art. 82							art. 8				
Art. 83							art. 9				
Art. 84							art. 10				
Art. 85											art. 9
Art. 86										art. 1, leden 3 en 4	
Art. 87										art. 2	
Art. 88										art. 3, leden 1 t/m 6	

Art. 89										art. 4	
Art. 90										art. 5	
Art. 91										art. 6	
Art. 92										art. 7	
Art. 93										art. 8	
Art. 94										art. 9	
Art. 95										art. 10	
Art. 96										art. 11	
Art. 97, leden 1 t/m 4										art. 12, leden 1 en 2	
Art. 97, lid 5										art. 12, lid 4	
Art. 98										art. 13	
Art. 99										art. 14	
Art. 100											art. 6, lid 3
Art. 101			art. 29 <i>sexies</i>								
Art. 102			art. 29 <i>bis</i>								
Art. 103			art. 29 <i>quater</i>								
Art. 104			art. 29 <i>quinqüies</i>								
Art. 105			art. 29 <i>septies</i>								
Art. 106, lid 1			art. 29 <i>octies</i>								
Art. 106, lid 2			art. 29 <i>ter</i> , 2 ^{de} alinea								
Art. 107			art. 29 <i>nonies</i>								
Art. 108			art. 29 <i>decies</i>								
Art. 109						art. 3, punten 1, 2 en 3					
Art. 110						art. 3, punt 4					
Art. 111, lid 1			art. 26, 1 ^{ste} en 2 ^{de} alinea								
Art. 111, lid 2				art. 4, lid 1							
Art. 111, lid 3			art. 26, 3 ^{de} ali- nea								

Onderhavige richtlijn	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
Art. 112	art. 8		art. 27								
Art. 113				art. 4, lid 2		art. 4, lid 2					
Art. 114, lid 1				art. 4, lid 3							
Art. 114, lid 2						art. 4, lid 3					
Art. 115						art. 4, lid 1					
Art. 116	art. 11										
Art. 117			art. 28								
Art. 118			art. 29								
Art. 119											art. 4, 1 ^{ste} alinea
Art. 120		art. 2 bis, 1 ^{ste} alinea									
Art. 121		art. 2 ter	art. 37 bis								
Art. 122			art. 30								
Art. 123			art. 33								
Art. 124											art. 5
Art. 125	art. 12		art. 31				art. 4, lid 2		art. 11, lid 2	art. 12, lid 3	
Art. 126, 1 ^{ste} alinea	art. 21										
Art. 126, 2 ^{de} alinea			art. 32								
Art. 127			art. 28 bis								
Art. 128	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Art. 129	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Art. 130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bijlage I		Bijlage									
Bijlage II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bijlage III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—