



**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.

⁽¹⁾ PB C 75 van 15.3.2000, blz. 11.

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

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

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

⁽⁵⁾ PB L 373 van 31.12.1990, blz. 26.

⁽⁶⁾ PB L 297 van 13.10.1992, blz. 12.

▼B

- (6) Het is met het oog op de volksgezondheid en het vrije verkeer van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik noodzakelijk dat de bevoegde over alle nuttige gegevens met betrekking tot de toegelaten geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik kunnen beschikken in de vorm van goedgekeurde samenvattingen van de eigenschappen van het product.
- (7) Een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik afgegeven door de bevoegde autoriteit van een lidstaat, behalve voor die geneesmiddelen waarvoor vergunning moet worden verleend met toepassing van de gecentraliseerde communautaire procedure die is voorzien bij Verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad van 22 juli 1993 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen voor en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling ⁽¹⁾, moet door de bevoegde autoriteit van de overige lidstaten worden erkend, tenzij er gegronde redenen zijn om aan te nemen dat de vergunning voor het desbetreffende geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik gevaren voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu kan opleveren. Bij een verschil van mening tussen lidstaten omtrent de kwaliteit, de veiligheid of de werkzaamheid van een geneesmiddel, behoort er op gemeenschapsniveau een wetenschappelijke beoordeling te gebeuren om tot één enkel, voor de desbetreffende lidstaten bindend besluit over de geschilpunten te komen. Dit besluit moet tot stand komen met toepassing van een snelle procedure, waarbij voor nauwe samenwerking tussen Commissie en de lidstaten wordt gezorgd.
- (8) Daartoe dient een Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te worden ingesteld dat onder het bij Verordening (EEG) nr. 2309/93 opgerichte Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling ressorteert.
- (9) Deze richtlijn vormt een belangrijke stap op de weg naar het vrije verkeer van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Te dien einde, naar aanleiding van de met name in vorenbedoeld 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.

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

▼B

- (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.

▼B

- (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.

▼B

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

HEBBEN DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

TITEL I

DEFINITIES*Artikel 1*

Voor de doeleinden van de onderhavige richtlijn wordt verstaan onder:

▼M1

2. *geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik*

- a) Elke enkelvoudige of samengestelde substantie, aangediend als hebbende therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij dieren; of
- b) Elke enkelvoudige of samengestelde substantie, die bij dieren kan worden gebruikt of aan dieren kan worden toegediend hetzij om fysiologische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen, door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen, hetzij om een medische diagnose te stellen;

⁽¹⁾ PB L 184 van 17.7.1999, blz. 23.

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

▼ M1▼ B4. *substantie*

elke stof, ongeacht haar oorsprong, zijnde:

- menselijke oorsprong, zoals:
menselijk bloed en daarvan afgeleide producten;
- dierlijke oorsprong, zoals:
micro-organismen, gehele dieren, delen van organen, afscheidingsproducten van dieren, toxinen, door extractie verkregen substanties, van bloed afgeleide producten;
- plantaardige oorsprong, zoals:
micro-organismen, planten, delen van planten, plantaardige afscheidingsproducten, door extractie verkregen substanties,
- chemische oorsprong, zoals:
elementen, natuurlijke chemische stoffen en chemische producten verkregen door omzetting of synthese;

5. *voormengsel voor diervoeders met medicinale werking*

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

6. *diervoeders met medicinale werking*

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

7. *immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik*

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

▼ M18. *Homeopathisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik*

elk geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat volgens een in de Europese Farmacopee of, bij ontstentenis daarvan, in de thans in de lidstaten officieel gebruikte farmacopees beschreven homeopathisch fabricageprocédé wordt verkregen uit homeopathische grondstoffen genoemde substanties. Een homeopathisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik kan verscheidene werkzame bestanddelen bevatten;

9. *Wachttijd*

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

10. *Bijwerking*

Een reactie op een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik die schadelijk en ongewild is en die optreedt bij doses die normaal bij dieren voor de profylaxe, diagnose of behandeling van een ziekte of voor het herstellen, verbeteren of wijzigen van een fysiologische functie worden gebruikt;

▼B11. *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 winstoogmerk, met uitzondering van:

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

▼M117 bis. *Vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen*

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

18. *Bureau*

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

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

- elk risico voor de gezondheid van dieren of mensen dat verband houdt met de kwaliteit, veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik;
- elk risico van ongewenste effecten op het milieu;

⁽¹⁾ PB L 136 van 30.4.2004, blz. 1.

▼M120. *Risico/batenverhouding*

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

21. *Voorschrift van een dierenarts*

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

22. *Naam van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik*

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

23. *Algemene benaming*

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

24. *Concentratie van het geneesmiddel*

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

25. *Primaire verpakking*

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

26. *Buitenverpakking*

De verpakking waarin de primaire verpakking wordt geplaatst;

27. *Etikettering*

De vermeldingen op de buitenverpakking of op de primaire verpakking;

28. *Bijsluiter*

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

▼B

TITEL II

TOEPASSINGSGBIED**▼M1***Artikel 2*

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

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

3. Onverminderd lid 1 geldt deze richtlijn ook voor als grondstoffen gebruikte werkzame stoffen, op de in de artikelen 50, 50 bis, 51 en 80 aangegeven wijze, alsmede voor bepaalde stoffen die als geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik kunnen worden gebruikt, welke

▼M1

anabole, anti-infectieuze, anti-parasitaire, ontstekingsremmende, hormonale of psychotrope eigenschappen hebben, volgens de in artikel 68 vastgestelde regeling.

Artikel 3

1. Deze richtlijn is niet van toepassing op:
 - a) diervoeders met medicinale werking, zoals omschreven in Richtlijn 90/167/EEG van de Raad van 26 maart 1990 tot vaststelling van de voorwaarden voor de bereiding, het in de handel brengen en het gebruik van diervoeders met medicinale werking ⁽¹⁾;
 - b) geïnactiveerde immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die zijn vervaardigd met behulp van pathogene organismen en antigenen afkomstig van een dier of van dieren van eenzelfde veehouderij en die worden gebruikt om dat dier of de dieren van die veehouderij ter plaatse te behandelen;
 - c) geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik op basis van radioactieve isotopen;
 - d) de toevoegingsmiddelen, bedoeld in Richtlijn 70/524/EEG van de Raad van 23 november 1970 betreffende toevoegingsmiddelen in de veevoeding ⁽²⁾, die overeenkomstig de voorwaarden van genoemde richtlijn in diervoeders en in aanvullende diervoeders zijn opgenomen; en
 - e) onverminderd artikel 95, geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die voor proeven in het kader van onderzoek en ontwikkeling zijn bestemd.

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

2. Behoudens de bepalingen betreffende het bezit, het voorschrijven, de verstrekking en de toediening van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik is deze richtlijn niet van toepassing op:
 - a) geneesmiddelen die in de apotheek volgens een voorschrift van een dierenarts voor een bepaald dier of een kleine groep dieren worden bereid, algemeen „formula magistralis” geheten; en
 - b) geneesmiddelen die in de apotheek overeenkomstig de voorschriften van een farmacopee worden bereid en die voor directe verstrekking aan de eindgebruiker zijn bestemd, algemeen „formula officinalis” geheten.

▼B*Artikel 4*

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

▼M1

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

⁽¹⁾ PB L 92 van 7.4.1990, blz. 42.

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

▼ M1

genomen om te vermijden dat deze geneesmiddelen ten onrechte voor andere dieren worden gebruikt.

▼ B

TITEL III

HET IN DE HANDEL BRENGEN

HOOFDSTUK 1

Vergunning voor het in de handel brengen

▼ M1*Artikel 5*

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

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

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

Artikel 6

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

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

3. In afwijking van lid 1 mogen geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die farmacologische werkzame stoffen bevatten welke niet zijn opgenomen in de bijlagen I, II of III bij Verordening (EEG) nr. 2377/90 ⁽¹⁾, worden toegelaten voor specifieke dieren van de familie van de paardachtigen, op voorwaarde dat overeenkomstig Beschikking 93/623/EEG van de Commissie tot vaststelling van het identificatiedocument (paspoort) dat geregistreerde paardachtigen moet vergezellen en Beschikking 2000/68/EG van de Commissie van 22 december 1999 houdende wijziging van Beschikking 93/626/EEG en tot vaststelling van de identificatievoorschriften voor als fok- en gebruiksdier

⁽¹⁾ PB L 298 van 3.12.1993, blz. 45. Beschikking gewijzigd bij Beschikking van de Commissie 2000/68/EG (PB L 23 van 28.1.2000, blz. 72).

▼M1

gehouden paardachtigen ⁽¹⁾, is verklaard dat die dieren niet bedoeld zijn als slachtdier voor menselijke consumptie. Deze geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik mogen geen werkzame stoffen bevatten die in bijlage IV bij Verordening (EEG) nr. 2377/90 zijn opgenomen of bestemd zijn om te worden toegediend voor de behandeling van aandoeningen als omschreven in de erkende samenvatting van de kenmerken van het product, waarvoor een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik voor dieren van de familie van paardachtigen is toegelaten.

▼B*Artikel 7*

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

▼M1*Artikel 8*

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

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

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

▼B*Artikel 9*

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

▼M1*Artikel 10*

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

- a) geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvoor in de betrokken lidstaat overeenkomstig deze richtlijn of overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004 vergunning voor toediening aan

⁽¹⁾ PB L 23 van 28.1.2000, blz. 72.

▼M1

- een andere diersoort of voor een andere aandoening bij dezelfde diersoort is verleend; of
- b) indien een onder a) bedoeld geneesmiddel niet bestaat:
- i) geneesmiddelen waarvoor in de betrokken lidstaat overeenkomstig Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad of overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004 vergunning voor menselijk gebruik is verleend; of
 - ii) in overeenstemming met specifieke nationale bepalingen geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvoor overeenkomstig deze richtlijn in een andere lidstaat een vergunning voor dezelfde of een andere diersoort voor de betrokken aandoening of voor een andere aandoening is verleend; of
- c) indien een onder b) bedoeld geneesmiddel niet bestaat en binnen de beperkingen die in de wetgeving van de betrokken lidstaat zijn neergelegd, geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die door een daartoe volgens de nationale wetgeving gemachtigd persoon overeenkomstig een voorschrift van een dierenarts ex tempore worden bereid.

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

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

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

Artikel 11

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

- a) geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvoor in de betrokken lidstaat overeenkomstig deze richtlijn of overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004 een vergunning voor toediening aan een andere diersoort of voor een andere aandoening bij dezelfde diersoort is verleend; of
- b) indien een onder a) bedoeld geneesmiddel niet bestaat:
 - i) hetzij geneesmiddelen waarvoor in de betrokken lidstaat overeenkomstig Richtlijn 2001/83/EG of overeenkomstig Verordening (EEG) nr. 726/2004 vergunning voor menselijk gebruik is verleend,
 - ii) hetzij geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvoor overeenkomstig deze richtlijn in een andere lidstaat vergunning voor dezelfde of een andere voor de productie van levensmiddelen bestemde diersoort, voor de betrokken aandoening of voor een andere aandoening is verleend; of
- c) indien een onder b) bedoeld geneesmiddel niet bestaat en binnen de beperkingen die in de wetgeving van de betrokken lidstaat zijn neergelegd, een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat door een daartoe volgens de nationale wetgeving gemachtigd persoon overeenkomstig een voorschrift van een dierenarts ex tempore wordt bereid.

▼M1

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

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

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

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

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

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

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

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

Artikel 12

1. Om een vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik te verkrijgen, welke niet is voorzien in de procedure die is ingesteld bij Verordening (EG) nr. 726/2004, dient bij de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat een aanvraag te worden ingediend.

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

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

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

▼M1

3. Het dossier voor de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen moet alle administratieve gegevens en alle wetenschappelijke documentatie bevatten waarmee de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik kan worden aangetoond. Dit dossier moet worden ingediend overeenkomstig bijlage I en moet met name de volgende informatie bevatten:
- a) naam of handelsnaam en woonplaats of bedrijfsmatige vestiging van de aanvrager en degene die verantwoordelijk is voor het op de markt brengen van het product, en, ingeval dat afwijkt, van de betrokken fabrikant of fabrikanten, alsmede de productieplaatsen;
 - b) naam van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik;
 - c) kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van alle bestanddelen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, met vermelding van de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming van het geneesmiddel (INN), wanneer deze bestaat, of van de scheikundige naam;
 - d) beschrijving van de fabricagewijze;
 - e) therapeutische indicaties, tegenindicaties en bijwerkingen;
 - f) dosering voor de verschillende diersoorten waarvoor het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is bestemd, zijn farmaceutische vorm, wijze van gebruik en toediening en voorgestelde houdbaarheidstermijn;
 - g) de redenen voor voorzorgs- en veiligheidsmaatregelen die bij de opslag van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, de toediening van het geneesmiddel aan dieren en de verwijdering van afvalproducten moeten worden genomen, alsmede de gegevens omtrent mogelijke risico's die het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik voor het milieu, voor de gezondheid van mens en dier en voor planten kan inhouden;
 - h) opgave van de wachttijd voor geneesmiddelen ingeval het middel bestemd is voor diersoorten voor de productie van levensmiddelen;
 - i) beschrijving van de door de fabrikant toegepaste testmethoden;
 - j) resultaten van:
 - de farmaceutische (fysisch-chemische, biologische of microbiologische) proeven,
 - de onschadelijkheids- en residuproeven,
 - de preklinische en klinische proeven;
 - evaluatie van de risico's die het geneesmiddel voor het milieu inhoudt. Deze gevolgen worden onderzocht en per geval worden bijzondere maatregelen overwogen om deze gevolgen te beperken;
 - k) een uitvoerige beschrijving van het systeem van geneesmiddelenbewaking en, indien van toepassing, van het systeem van risicomangement dat de aanvrager zal instellen;
 - l) een samenvatting van de productkenmerken overeenkomstig artikel 14, een model van de primaire verpakking en de buitenverpakking van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en de bijsluiter, overeenkomstig de artikelen 58 tot en met 61;
 - m) een document waaruit blijkt dat de fabrikant in zijn land een vergunning is verleend om geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te vervaardigen;
 - n) een kopie van elke, in een andere lidstaat of in een derde land voor het betreffende geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik verkregen vergunning voor het in de handel brengen, alsmede een lijst van de lidstaten waar de in overeenstemming met deze richtlijn ingediende aanvraag voor een vergunning in behandeling is; en kopieën van de samenvatting van de productkenmerken die overeenkomstig artikel 14 door de aanvrager is voorgesteld, respectievelijk overeenkomstig artikel 25 door de bevoegde autoriteit van de lidstaat is goedgekeurd; kopieën van de voorgestelde bijsluiter; bijzonderheden omtrent elk, in de Gemeenschap of in een derde land genomen besluit waarbij een vergunning wordt

▼M1

geweigerd, en de redenen van deze besluiten. Al deze gegevens dienen regelmatig te worden bijgewerkt;

- o) een bewijs dat de aanvrager over een gekwalificeerd persoon die verantwoordelijk is voor de geneesmiddelenbewaking, en over de nodige middelen beschikt om elke vermoedelijke bijwerking die zich in de Gemeenschap of een derde land voordoet, te melden;
- p) voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die bestemd zijn voor een of meer voor de productie van levensmiddelen bestemde diersoorten, waarvan de farmacologisch werkzame stof(fen) voor de betrokken diersoort of diersoorten nog niet in bijlage I, II of III bij Verordening (EEG) nr. 2377/90 zijn opgenomen, een attest ter certificering dat een geldige aanvraag tot vaststelling van maximumwaarden voor residuen bij het Bureau is ingediend overeenkomstig de bepalingen van genoemde verordening.

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

Artikel 13

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

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

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

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

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

a) *referentiegeneesmiddel*:

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

b) *generiek geneesmiddel*:

een geneesmiddel met dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stoffen en dezelfde farmaceutische vorm als het referentiegeneesmiddel, waarvan de biologische equivalentie met het referentiegeneesmiddel is aangetoond in relevante studies inzake biologische beschikbaarheid. De verschillende zouten, esters, ethers, isomeren, mengsels van isomeren, complexen en derivaten van een werkzame stof worden beschouwd als dezelfde werkzame stof, tenzij de eigenschappen daarvan aanzienlijk afwijken wat betreft veiligheid en/of werkzaamheid, in welk geval de aanvrager aanvullende gegevens

▼M1

moet verstrekken om aan te tonen dat de verschillende zouten, esters of derivaten van een toegelaten werkzame stof wel degelijk veilig en/of effectief zijn. De verschillende orale farmaceutische vormen voor rechtstreeks gebruik worden als één enkele farmaceutische vorm beschouwd. De aanvrager wordt vrijgesteld van de studies naar de biologische beschikbaarheid, indien hij kan aantonen dat het generieke geneesmiddel aan de desbetreffende criteria, vermeld in de toepasselijke gedetailleerde aanwijzingen voldoet.

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

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

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

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

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

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

Artikel 13 bis

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

▼ **M1**

worden de resultaten van deze proeven vervangen door een desbetreffende wetenschappelijke bibliografie.

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

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

Artikel 13 ter

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

Artikel 13 quater

Nadat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, kan de houder van deze vergunning erin toestemmen dat bij de behandeling van een volgende aanvraag voor een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik met dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stoffen en met dezelfde farmaceutische vorm gebruik wordt gemaakt van de documentatie over de farmaceutische proeven, de onschadelijkheids- en residuproeven en de preklinische en klinische proeven, die in het dossier van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is opgenomen.

Artikel 13 quinquies

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

Artikel 14

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

- 1) naam van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, gevolgd door de concentratie en de farmaceutische vorm.
- 2) kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stoffen en excipiënten, waarvan de kennis onmisbaar is voor een juiste toediening van het geneesmiddel. De gebruikelijke algemene benamingen of de scheikundige benamingen moeten worden gebruikt.
- 3) farmaceutische vorm.
- 4) klinische gegevens:
 - 4.1. diersoorten waarvoor het geneesmiddel is bestemd,

▼ M1

- 4.2. bij welke aandoening te gebruiken met specificering van de diersoorten waarvoor het geneesmiddel is bestemd,
 - 4.3. contra-indicaties,
 - 4.4. bijzondere waarschuwingen voor iedere diersoort waarvoor het geneesmiddel is bestemd,
 - 4.5. bijzondere voorzorgsmaatregelen bij het gebruik, waaronder de bijzondere voorzorgsmaatregelen die in acht moeten worden genomen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient,
 - 4.6. bijwerkingen (frequentie en ernst),
 - 4.7. gebruik tijdens drachtigheid, lactatie of eierproductie,
 - 4.8. interacties met andere geneesmiddelen of andere vormen van interactie,
 - 4.9. dosering en wijze van toediening,
 - 4.10. overdosering (symptomen, noodprocedures, tegengiffen), in voorkomend geval,
 - 4.11. wachttijden voor de verschillende levensmiddelen, waaronder die waarvoor geen wachttijd is.
- 5) Farmacologische eigenschappen:
 - 5.1. farmacodynamische eigenschappen,
 - 5.2. farmacokinetische bijzonderheden.
 - 6) Farmaceutische gegevens:
 - 6.1. lijst van excipientia,
 - 6.2. voornaamste onverenigbaarheden,
 - 6.3. uiterste gebruiksduur, zo nodig na reconstitutie van het geneesmiddel of wanneer de primaire verpakking voor het eerst wordt geopend,
 - 6.4. bijzondere voorzorgsmaatregelen bij opslag,
 - 6.5. aard en samenstelling van de primaire verpakking,
 - 6.6. bijzondere voorzorgsmaatregelen bij de verwijdering van niet-gebruikte geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik of, in voorkomend geval, van afvalstoffen die ontstaan bij het gebruik van die geneesmiddelen.
 - 7) De houder van de vergunning voor het in de handel brengen.
 - 8) De nummers van de vergunning voor het in de handel brengen.
 - 9) Datum van de eerste toelating of van de verlenging van de toelating.
 - 10) datum van herziening van de tekst.

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

Artikel 15

1. De aanvrager ziet erop toe dat de in artikel 12, lid 3, tweede alinea, bedoelde uitvoerige, kritische samenvattingen, alvorens bij de bevoegde autoriteiten te worden ingediend, worden opgesteld en ondertekend door personen die de vereiste technische capaciteiten of beroepskwalificaties bezitten, vermeld in een beknopt curriculum vitae.
2. De personen die de in lid 1 bedoelde technische capaciteiten of beroepskwalificaties bezitten, moeten een eventuele verwijzing naar de in artikel 13 bis, lid 1, bedoelde bibliografie overeenkomstig de voorwaarden van bijlage I rechtvaardigen.
3. In een bijlage van de uitvoerige, kritische samenvattingen moet een kort curriculum vitae van de in lid 1 bedoelde personen worden opgenomen.

▼B

HOOFDSTUK 2

Voor homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik geldende bijzondere bepalingen**▼M1***Artikel 16*

1. De lidstaten zien erop toe dat de in de Gemeenschap vervaardigde en aldaar in de handel gebrachte homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik overeenkomstig de artikelen 17, 18 en 19 worden geregistreerd of toegelaten, behalve indien die geneesmiddelen vallen onder een registratie of toelating in overeenstemming met de nationale wetgeving tot en met 31 december 1993. Voor homeopathische geneesmiddelen die zijn geregistreerd overeenkomstig artikel 17, zijn artikel 32 en artikel 33, leden 1 tot en met 3 van toepassing.
2. De lidstaten voeren een speciale vereenvoudigde registratieprocedure in voor de in artikel 17 bedoelde homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.
3. Homeopathische geneesmiddelen mogen in afwijking van artikel 10 onder de verantwoordelijkheid van een dierenarts aan niet voor de productie van levensmiddelen bestemde dieren worden toegediend.
4. In afwijking van artikel 11, leden 1 en 2, staan de lidstaten toe dat homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die bestemd zijn voor diersoorten die voor de productie van levensmiddelen zijn bestemd en waarvan de werkzame bestanddelen in bijlage II bij Verordening (EEG) nr. 2377/90 zijn opgenomen, onder de verantwoordelijkheid van een dierenarts worden toegediend. De lidstaten nemen passende maatregelen om het gebruik van homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die in een andere lidstaat overeenkomstig deze richtlijn voor het gebruik bij dezelfde diersoort zijn geregistreerd of toegelaten, te controleren.

▼B*Artikel 17***▼M1**

1. Onverminderd de bepalingen van Verordening (EEG) nr. 2377/90 inzake de vaststelling van maximumwaarden voor residuen van farmacologisch werkzame stoffen die zijn bestemd voor dieren die voor de productie van levensmiddelen bestemd zijn, mogen aan een speciale vereenvoudigde registratieprocedure slechts homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden onderworpen die aan alle volgende voorwaarden voldoen:
 - a) de wijze van toediening is beschreven in de Europese Farmacopee of anders in de thans door de lidstaten officieel gebruikte farmacopees,
 - b) noch op het etiket noch in de informatie betreffende het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is een specifieke therapeutische indicatie vermeld,
 - c) de verdunningsgraad is zodanig dat de onschadelijkheid van het geneesmiddel gegarandeerd is. In het bijzonder mag het geneesmiddel niet meer dan een deel per 10 000 van de oertinctuur bevatten.

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

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

▼B

2. De criteria en procedurevoorschriften vervat in hoofdstuk 3, behalve die in artikel 25, met uitzondering van de bepalingen betreffende het bewijs van therapeutische werking, zijn van overeenkomstige toepassing op de speciale vereenvoudigde registratie-

▼B

procedure voor de in lid 1 bedoelde homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

▼M1**▼B***Artikel 18*

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

- de wetenschappelijke benaming of een andere in een farmacopee voorkomende benaming van de homeopathische grondstof of 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,
- ▼M1**
- productie- en controledossier voor elke farmaceutische vorm en een beschrijving van de verdunnings- en potentiëeringsmethode,
- ▼B**
- de fabricagevergunning voor de betrokken geneesmiddelen,
 - een kopie van de voor dezelfde geneesmiddelen in andere lidstaten eventueel verkregen registraties of vergunningen,
- ▼M1**
- een of meer modellen van de buitenverpakking en van de primaire verpakking van de te registreren geneesmiddelen,
- ▼B**
- gegevens betreffende de houdbaarheid van het geneesmiddel,
- ▼M1**
- de voorgestelde wachttijd tezamen met alle daarvoor vereiste gronden.

Artikel 19

1. Andere homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik dan die bedoeld in artikel 17, lid 1, worden toegelaten overeenkomstig de artikelen 12 tot en met 14.

2. Een lidstaat mag op zijn grondgebied overeenkomstig de beginselen en de bijzondere kenmerken van de aldaar bedreven homeopathische geneeskunde bijzondere voorschriften invoeren of handhaven voor de onschadelijkheidsproeven en de preklinische en klinische proeven op niet onder artikel 17, lid 1, vallende homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die zijn bestemd voor gezelschapsdieren en voor exotische diersoorten die niet voor de productie van levensmiddelen bestemd zijn. In dat geval stelt de lidstaat de Commissie in kennis van de geldende bijzondere voorschriften.

▼B*Artikel 20*

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

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

▼B

HOOFDSTUK 3

Procedure met betrekking tot de vergunning voor het in de handel brengen▼M1*Artikel 21*

1. De lidstaten nemen alle passende bepalingen om te waarborgen dat de procedure voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik niet langer duurt dan maximaal 210 dagen vanaf de indiening van een geldige aanvraag.

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

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

Artikel 22

Een lidstaat die overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder n), ervan in kennis wordt gesteld dat een andere lidstaat een vergunning heeft afgegeven voor een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik waarvoor in de betrokken lidstaat een aanvraag voor een vergunning is ingediend, wijst de aanvraag af indien deze niet overeenkomstig de artikelen 31 tot en met 43 is ingediend.

Artikel 23

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

- 1) moet de bevoegde autoriteit van een lidstaat nagaan of het overgelegde dossier met de artikelen 12 tot en met 13 quinquies in overeenstemming is en onderzoeken of aan de voorwaarden voor het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen is voldaan;
- 2) kan de bevoegde autoriteit van een lidstaat het geneesmiddel, de grondstoffen en, indien nodig, tussenproducten of andere bestanddelen daarvan onderwerpen aan een onderzoek door een officieel laboratorium voor de controle van geneesmiddelen of door een daartoe door een lidstaat aangewezen laboratorium, en zich ervan vergewissen dat de door de fabrikant toegepaste en overeenkomstig artikel 12, lid 3, eerste alinea, onder i), in het dossier beschreven controlemethoden bevredigend zijn;
- 3) kan de bevoegde autoriteit van een lidstaat op dezelfde wijze, met name door overleg met het nationale of communautaire referentielaboratorium, zich ervan vergewissen dat de door de aanvrager overeenkomstig artikel 12, lid 3, onder j), tweede streepje, overgelegde analytische methode voor de opsporing van residuen bevredigend is;
- 4) kan de bevoegde autoriteit van een lidstaat in voorkomend geval van de aanvrager verlangen dat hij het dossier ten aanzien van de in de artikelen 12 tot en met 13 quinquies bedoelde gegevens aanvult. Wanneer de bevoegde autoriteit van deze bevoegdheid gebruik maakt, worden de in artikel 21 gestelde termijnen opgeschort totdat de verlangde aanvullende gegevens zijn verstrekt. Deze termijnen worden eveneens opgeschort voor de tijd die de aanvrager in voorkomend geval wordt gelaten om mondeling of schriftelijk toelichting te verschaffen.

▼B*Artikel 24*

De lidstaten treffen de nodige maatregelen om te bewerkstelligen:

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

▼M1*Artikel 25*

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

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

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

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

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

▼B*Artikel 26***▼M1**

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

3. In uitzonderlijke omstandigheden kan na overleg met de aanvrager aan een vergunning de eis worden verbonden dat de aanvrager specifieke procedures invoert, in het bijzonder betreffende de veiligheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik,

▼ M1

het in kennis stellen van de bevoegde autoriteiten van eventuele incidenten in verband met het gebruik ervan en eventueel te treffen maatregelen. Deze vergunningen kunnen alleen om objectieve en controleerbare redenen worden verleend. Verlenging van de vergunning moet worden gekoppeld aan een jaarlijkse herbeoordeling van deze voorwaarden.

▼ B*Artikel 27*

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

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

▼ M1

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

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

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

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

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

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

Artikel 27 bis

Nadat er een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, deelt de vergunninghouder de bevoegde autoriteit van de lidstaat die de vergunning heeft verleend de datum mee waarop het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik daadwerkelijk in die lidstaat in de

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

▼M1

handel wordt gebracht, met inachtneming van de verschillende goedgekeurde aanbiedingsvormen.

Wanneer het in de handel brengen van dit geneesmiddel in die lidstaat tijdelijk of definitief wordt stopgezet, deelt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen dit eveneens mee aan de bevoegde autoriteit. Mededeling geschiedt, behoudens in uitzonderlijke omstandigheden, minimaal 2 maanden voordat het in de handel brengen van het product wordt onderbroken.

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

Artikel 28

1. Onverminderd de leden 4 en 5 is een vergunning voor het in de handel brengen vijf jaar geldig.
2. De vergunning kan na vijf jaar worden verlengd nadat de voordelen en de risico's opnieuw tegen elkaar zijn afgewogen.

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

3. De vergunning voor het in de handel brengen is na de verlenging voor onbepaalde tijd geldig, tenzij de bevoegde autoriteit, op gerechtvaardigde gronden in verband met de geneesmiddelenbewaking, besluit de vergunning eenmaal voor nogmaals vijf jaar te verlengen overeenkomstig lid 2.
4. Iedere vergunning voor het in de handel brengen die niet binnen drie jaar na de verlening ervan wordt gevolgd door het daadwerkelijk in de handel brengen van het desbetreffende geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in de lidstaat die de vergunning heeft verleend, verliest haar geldigheid.
5. Indien een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is verleend en dat eerder in de handel is gebracht in de lidstaat die de vergunning heeft verleend, in die lidstaat gedurende drie opeenvolgende jaren niet meer daadwerkelijk in de handel is, verliest de voor dat geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik verleende vergunning haar geldigheid.
6. In uitzonderlijke omstandigheden en om redenen van de gezondheid van mens of dier kan de bevoegde autoriteit vrijstelling verlenen van het bepaalde in de leden 4 en 5. Die vrijstelling moet naar behoren worden gemotiveerd.

▼B*Artikel 29*

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

▼M1*Artikel 30*

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

▼ **M1**

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

- a) dat de verhouding voordelen/risico's van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in de bij de aanvraag van de vergunning beoogde gebruiksomstandigheden niet gunstig is, in het bijzonder rekening houdend met de voordelen voor de gezondheid en het welzijn van de dieren en met de veiligheid voor de consument, indien de aanvraag betrekking heeft op geneesmiddelen voor zoötechnisch gebruik, of
- b) dat het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik geen therapeutische werking heeft of dat de therapeutische werking van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik door de aanvrager voor de te behandelen diersoort onvoldoende wordt aangetoond, of
- c) dat het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik niet de opgegeven kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit, of
- d) dat de door de aanvrager opgegeven wachttijd ontoereikend is als garantie dat de van het behandelde dier afkomstige voedingsmiddelen geen residuen bevatten die gevaarlijk kunnen zijn voor de gezondheid van de consument, of dat deze wachttijd onvoldoende wordt gemotiveerd, of
- e) dat de door de aanvrager voorgestelde etikettering of bijsluiter niet met deze richtlijn in overeenstemming zijn, of
- f) dat het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt aangeboden voor een gebruik dat op grond van andere communautaire voorschriften verboden is.

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

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

HOOFDSTUK 4

Procedure voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedure

Artikel 31

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

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

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

Artikel 32

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

▼M1

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

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

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

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

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

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

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

Artikel 33

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

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

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

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

▼ **M1**

procedure en stelt hij de aanvrager hiervan in kennis. Artikel 32, lid 5, is van toepassing.

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

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

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

Artikel 34

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

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

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

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

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

Artikel 35

1. De lidstaten, de Commissie, de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen moeten in bijzondere gevallen, wanneer de belangen van de Gemeenschap in het geding zijn, de aangelegenheid aan het Comité voorleggen om de procedure van de artikelen 36, 37 en 38 te volgen alvorens een beslissing wordt genomen over een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen, over de schorsing of de intrekking van een vergunning of over een wijziging in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen die noodzakelijk lijkt, zulks in het bijzonder om rekening te houden met de gegevens die overeenkomstig titel VII zijn verzameld.

De betrokken lidstaat of de Commissie geeft een duidelijke beschrijving van de zaak die voor advies aan het Comité wordt voorgelegd en

▼ **M1**

stelt de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen hiervan in kennis.

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

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

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

Artikel 36

1. Indien naar de procedure van dit artikel wordt verwezen, beraadslaagt het Comité en brengt het, binnen een termijn van 60 dagen nadat de zaak aan het Comité is voorgelegd, een met redenen omkleed advies uit.

In de overeenkomstig de artikelen 34 en 35 aan het Comité voorgelegde gevallen kan het Comité deze termijn echter, rekening houdend met de standpunten van de betrokken houders van de vergunningen voor het in de handel brengen, met maximaal 90 dagen verlengen.

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

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

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

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

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

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

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

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

Binnen vijftien dagen na ontvangst van het advies kan de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen het Bureau schriftelijk kennis geven van zijn voornemen beroep aan te tekenen. In dat geval zendt hij het Bureau binnen zestig dagen na ontvangst van het advies de gedetailleerde gronden voor zijn beroep.

▼M1

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

5. Binnen 15 dagen na de vaststelling van het definitieve advies van het Comité zendt het Bureau dit advies, alsmede een rapport met een beschrijving van de beoordeling van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en van de redenen voor de genomen besluiten, naar de lidstaten, naar de Commissie en naar de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

- a) een ontwerpsamenvatting van de kenmerken van het product, als bedoeld in artikel 14; indien nodig worden daarin de verschillen tussen de in de lidstaten heersende veterinaire omstandigheden aangegeven;
- b) indien van toepassing, de voorwaarden waaraan de vergunning wordt onderworpen in de zin van lid 4;
- c) bijzonderheden omtrent aanbevolen voorwaarden en beperkingen met betrekking tot een veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik; en
- d) de ontwerpetikettering en de ontwerpbijsluiter.

Artikel 37

Binnen 15 dagen na ontvangst van het advies stelt de Commissie een ontwerp op van de met betrekking tot de aanvraag vast te stellen beschikking, waarbij met het Gemeenschapsrecht rekening wordt gehouden.

Indien de ontwerpbeschikking inhoudt dat een vergunning voor het in de handel brengen wordt verleend, worden de in artikel 36, lid 5, bedoelde documenten bijgevoegd.

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

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

▼B*Artikel 38***▼M1**

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

▼B

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

Deze wijzigingen houden in dat:

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

▼M1

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

▼M1

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

▼B

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

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

▼M1

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

▼B*Artikel 39*

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

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

▼M1**▼B**

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

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

Artikel 40

1. Indien een lidstaat van oordeel is dat ter bescherming van de gezondheid van mens of dier of ter bescherming van het milieu de 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.

▼B*Artikel 41*

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

Artikel 42

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

▼M1

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

Artikel 43

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

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

▼B

TITEL IV

VERVAARDIGING EN INVOER

Artikel 44

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

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

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

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

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

▼M1

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

▼B

Artikel 45

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

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

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

Artikel 46

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

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

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

Artikel 47

De lidstaten treffen de nodige maatregelen opdat de duur van de procedure voor het verlenen van de vergunning voor de vervaardiging een termijn van negentig dagen niet te boven gaat, te rekenen vanaf de datum van ontvangst van de aanvraag door de bevoegde autoriteit.

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 verschaft 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;

▼B

- c) de bevoegde autoriteit vooraf in kennis te stellen van elke wijziging die hij in één der krachtens artikel 45 verstrekte inlichtingen zou wensen aan te brengen; in geval van onverwachte vervanging van de in artikel 52 bedoelde bevoegde persoon, wordt de bevoegde autoriteit hiervan echter onverwijld in kennis gesteld;
- d) het personeel van de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat te allen tijde toegang te verlenen tot zijn lokalen;
- e) de in artikel 52 bedoelde bevoegde persoon in staat te stellen zijn taak te vervullen, onder meer door alle noodzakelijke middelen te zijner beschikking te stellen;

▼M1

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

▼B

- g) een gedetailleerd register bij te houden van alle geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die hij heeft geleverd, met inbegrip van monsters, overeenkomstig de wetgeving van het land van bestemming. Voor elke transactie, ongeacht of zij al dan niet tegen betaling wordt verricht, moeten tenminste de volgende gegevens worden geregistreerd:
 - datum,
 - benaming van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik,
 - geleverde hoeveelheid,
 - naam en adres van de ontvanger,
 - partijnummer.

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

▼M1*Artikel 50 bis*

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

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

▼B*Artikel 51*

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

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

▼M1

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

▼M1

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

▼B*Artikel 52*

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

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

*Artikel 53***▼M1**

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

▼B

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

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).

▼B

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 vermindert wanneer de universitaire opleiding tenminste vijf jaar bestrijkt, en met anderhalf jaar wanneer deze tenminste zes jaar vergt.

*Artikel 54***▼M1**

1. Degene die in een lidstaat de werkzaamheden van de in artikel 52, lid 1, bedoelde persoon verricht ten tijde van de tenuitvoerlegging van Richtlijn 81/851/EEG en niet aan de in artikel 53 bedoelde kwalificatiecriteria voldoet, is bevoegd deze activiteiten in de Gemeenschap te blijven verrichten.

▼B

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

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

Artikel 55

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

a) voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die in de betrokken lidstaat zijn vervaardigd, iedere partij geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik is vervaardigd en gecontroleerd overeenkomstig de in deze lidstaat bestaande wetgeving en met inachtneming van de eisen voor de vergunning voor het in de handel brengen;

▼M1

b) voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik uit derde landen, ook al zijn deze in de Gemeenschap vervaardigd, moet iedere ingevoerde fabricagepartij in een lidstaat een volledige kwalitatieve analyse, een kwantitatieve analyse van ten minste alle werkzame stoffen en alle andere proeven of controles hebben onder-

▼M1

gaan om de noodzakelijke kwaliteit van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te kunnen waarborgen met inachtneming van de eisen voor de vergunning voor het in de handel brengen.

▼B

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

2. Voor uit een derde land ingevoerde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik kan de bevoegde persoon, indien tussen de Gemeenschap en het land van uitvoer passende afspraken zijn gemaakt om te waarborgen dat de fabrikant van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik normen voor goede vervaardigingspraktijken volgt die tenminste gelijkwaardig zijn aan die welke door de Gemeenschap zijn vastgesteld, en dat de in lid 1, eerste alinea, onder b), genoemde controles in het land van uitvoer zijn verricht, van de verantwoordelijkheid voor de uitvoering van deze controles worden ontheven.

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

Artikel 56

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

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

Artikel 57

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

TITEL V

ETIKETTERING EN BIJSLUITER*Artikel 58*

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

▼M1

- a) naam van het geneesmiddel, gevolgd door de concentratie en de farmaceutische vorm. Wanneer het geneesmiddel slechts één werkzame stof bevat en de naam van het geneesmiddel een fantasienaam is, moet de algemene benaming worden vermeld;
- b) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stoffen per doseringseenheid of, naar gelang van de toedieningsvorm, voor een bepaald volume of een bepaald gewicht, waarbij de algemene benamingen worden gebruikt;

▼B

- c) het nummer van de fabricagepartij;

▼B

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

▼M1

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

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

g) de wachttijd voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die bestemd zijn voor diersoorten die voor de productie van levensmiddelen zijn bestemd, en wel voor alle betrokken diersoorten en voor de verschillende betrokken levensmiddelen (vlees en slachtafvallen, eieren, melk, honing), waaronder die waarvoor geen wachttijd is;

▼B

h) begrijpelijke aanduiding van de uiterste gebruiksdatum;

i) zo nodig, de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor bewaring;

▼M1

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

▼B

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

▼M1

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

▼B

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

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

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

▼M1

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

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

▼B*Artikel 59***▼M1**

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

▼B

- de benaming van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik,
- de hoeveelheid werkzame stoffen,
- de wijze van toediening,
- het nummer van de fabricagepartij,
- de uiterste gebruiksdatum,
- de vermelding „voor diergeneeskundig gebruik”.

▼M1

2. Bij kleine primaire verpakkingen, niet zijnde ampullen, die slechts één gebruiks dosis bevatten en waarop de in lid 1 bedoelde informatie niet kan worden vermeld, zijn de voorschriften van artikel 58, leden 1, 2 en 3, alleen van toepassing op de buitenverpakking.

3. De in lid 1, derde en zesde streepje, bedoelde informatie moet op de buitenverpakking en op de primaire verpakking van de geneesmiddelen worden vermeld in de taal of de talen van het land waar het geneesmiddel in de handel wordt gebracht.

Artikel 60

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

▼B*Artikel 61***▼M1**

1. In de verpakking van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moet een bijsluiter zijn opgenomen, tenzij alle krachtens dit artikel vereiste informatie op de primaire verpakking en op de buitenverpakking is aangebracht. De lidstaten nemen alle dienstige maatregelen om te bewerkstelligen dat de bijsluiter uitsluitend het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik betreft, waarbij deze is gevoegd. De bijsluiter moet in voor het grote publiek begrijpelijke bewoordingen zijn gesteld in de officiële taal of talen van de lidstaat waar het geneesmiddel in de handel wordt gebracht.

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

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

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

- a) de naam of handelsnaam en de woonplaats of plaats van vestiging van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en van de fabrikant en, in voorkomend geval, van de vertegenwoordiger van de houder van de vergunning;
- b) naam van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, gevolgd door de concentratie en de farmaceutische vorm. Wanneer het

▼M1

geneesmiddel slechts één werkzame stof bevat en de naam van het geneesmiddel een fantasienaam is, moet de algemene benaming worden vermeld. Indien het geneesmiddel krachtens de procedure van de artikelen 31 tot en met 43 onder verschillende namen in de betrokken lidstaten is toegelaten: een lijst van de namen waaronder het geneesmiddel in de lidstaten is toegelaten;

▼B

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

▼M1*Artikel 62*

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

▼B*Artikel 63*

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

Artikel 64

1. Onverminderd lid 2 moeten homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik overeenkomstig het bepaalde in deze titel worden geëtiketteerd, en moet op het etiket duidelijk leesbaar vermeld staan: „homeopathisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik”.

▼M1

2. Op het etiket en, in voorkomend geval, in de bijsluiter van de in artikel 17, lid 1, bedoelde homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden, behalve de duidelijke vermelding „homeopathisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik zonder goedgekeurde therapeutische indicaties”, verplicht en uitsluitend de volgende vermeldingen aangebracht:

- de wetenschappelijke benaming van de homeopathische grondstof of grondstoffen, gevolgd door de verdunningsgraad, waarvoor gebruik wordt gemaakt van de symbolen van de overeenkomstig artikel 1, onder 8, gebruikte farmacopee; indien het homeopathische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik uit meer dan een homeopathische grondstof bestaat, kan de etikettering naast de wetenschappelijke benaming van deze grondstoffen ook een fantasienaam vermelden,

▼B

- naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en, in voorkomend geval, van de fabrikant,

▼B

- 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.

▼M1

TITEL VI

BEZIT VAN, HANDEL IN EN VERSTREKKING VAN GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK**▼B***Artikel 65*

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

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

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

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

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

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

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

▼M1

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

▼B

4. De lidstaten treffen alle dienstige maatregelen om te bewerkstelligen dat groothandelaars geneesmiddelen voor diergeneeskundig

▼B

gebruik uitsluitend leveren aan personen die overeenkomstig artikel 66 geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik mogen verstrekken of aan andere personen die volgens de regels toestemming hebben gekregen om door groothandelaren geleverde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te ontvangen.

▼M1

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

▼B*Artikel 66*

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

2. ►**M1** Iedere persoon die krachtens lid 1 gemachtigd is om geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik af te leveren, moet een gedetailleerde documentatie bijhouden waarin voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die alleen op voorschrift kunnen worden verstrekt, voor elke inkomende of uitgaande transactie de volgende gegevens moeten worden vermeld: ◀

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

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

▼M1

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

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

▼B*Artikel 67***▼M1**

Onverminderd strengere communautaire of nationale regels betreffende de verstrekking van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en ter bescherming van de gezondheid van mens en dier, mogen de

▼ M1

volgende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik uitsluitend op voorschrift van een dierenarts aan het publiek worden verstrekt:

▼ B

- a) geneesmiddelen waarvoor officiële leverings- of gebruiksbeperkingen gelden, bijvoorbeeld:
- beperkingen die voortvloeien uit de tenuitvoerlegging van de van toepassing zijnde verdragen van de Verenigde Naties tegen sluikhandel in verdovende middelen en psychotrope stoffen,
 - beperkingen die voortvloeien uit de communautaire wetgeving;

▼ M1

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

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

De lidstaten mogen nationale bepalingen blijven toepassen tot

- i) de toepassingsdatum van het overeenkomstig de vorige alinea genomen besluit, of
- ii) 1 januari 2007, indien er op 31 december 2006 nog geen besluit in die zin is genomen;

▼ B

- b) geneesmiddelen ten aanzien waarvan de dierenarts bijzondere voorzorgsmaatregelen dient te nemen teneinde elk onnodig risico te vermijden voor:

- de diersoort die de doelgroep vormt,
- de gene die de geneesmiddelen aan het dier toedient,

▼ M1

▼ B

- het milieu;

- c) geneesmiddelen die bestemd zijn voor behandelingen of voor pathologische processen waarvoor een nauwkeurige voorafgaande diagnose is vereist, of waarvan de toediening de diagnose of de therapie nadien kan bemoeilijken of beïnvloeden;

▼ M1

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

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

Voorts is een voorschrift vereist voor nieuwe geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die een werkzame stof bevatten waarvan het gebruik in geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik sinds minder dan vijf jaar is toegestaan.

▼ B

Artikel 68

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

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

▼B

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

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

*Artikel 69***▼M1**

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

▼B

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

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

*Artikel 70***▼M1**

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

▼B

- a) de in de artikelen 5, 7 en 8 bedoelde vergunning voor het in de handel brengen moet zijn afgegeven door de bevoegde autoriteiten van de lidstaat waar de dierenarts is gevestigd;
- b) de dierenarts moet de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in de oorspronkelijke verpakking van de fabrikant vervoeren;
- 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

▼B

- hoeveelheden van het geneesmiddel die noodzakelijk zijn voor de voltooiing van de behandeling van de betrokken dieren;
- f) de dierenarts moet gedetailleerde registers bijhouden over de behandelde dieren, de diagnose, de toegediende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, de toegediende doses, de duur van de behandeling en de in acht genomen wachttijd. Hij moet die registers tenminste drie jaar voor inspectie ter beschikking houden van de bevoegde autoriteiten van de ontvangende lidstaat;
- g) het gamma en de hoeveelheid van de door de dierenarts vervoerde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik mogen het voor de dagelijkse behoeften van een goede diergeneeskundige praktijk algemeen vereiste niveau niet overschrijden.

Artikel 71

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

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

▼M1

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

▼B

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

TITEL VII

GENEESMIDDELENBEWAKING*Artikel 72*

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

▼M1

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

▼B*Artikel 73***▼M1**

Teneinde te waarborgen dat inzake in de Gemeenschap toegelaten geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik passende, geharmoniseerde administratieve besluiten worden genomen, rekening houdend met de verkregen informatie over vermoedelijke bijwerkingen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik bij normaal gebruik, voeren de lidstaten een systeem voor diergeneeskundige geneesmiddelenbewaking in. Dit systeem wordt gebruikt voor de verzameling van

▼M1

informatie die nuttig is voor het toezicht op de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en met name over hun bijwerkingen bij dieren en bij mensen en voor de wetenschappelijke beoordeling van deze informatie.

▼B

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

▼M1

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

▼B

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

▼M1*Artikel 73 bis*

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

▼B*Artikel 74*

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

▼M1

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

▼B

- a) de totstandbrenging en het beheer van een systeem dat waarborgt dat gegevens over alle vermoedelijke bijwerkingen die aan het personeel van de onderneming, waaronder het verkooppersoneel en de artsenbezoekers, worden gemeld, zodanig worden verzameld en geordend dat zij op ten minste één plaats in de Gemeenschap toegankelijk zijn;
- b) de voorbereiding van de in de artikel 75 genoemde verslagen voor de bevoegde autoriteiten in de vorm die door deze autoriteiten wordt voorgeschreven, overeenkomstig de in artikel 77, lid 1, bedoelde richtsnoeren;
- c) de taak ervoor te zorgen dat aan elk verzoek van de bevoegde autoriteiten om verstrekking van de nodige aanvullende gegevens voor de beoordeling van de aan een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik verbonden voordelen en risico's, snel en volledig wordt voldaan, met inbegrip van gegevens over het afzetvolume van of het aantal recepten voor het betrokken geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik;
- d) de verstrekking aan de bevoegde instanties van alle andere informatie die relevant is voor de beoordeling van de baten en risico's van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, met inbegrip van relevante informatie over veiligheidsonderzoek na toelating.

▼M1

Artikel 75

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

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

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

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen registreert voorts alle vermoedelijke ernstige bijwerkingen en bijwerkingen bij de mens in verband met het gebruik van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvan redelijkerwijs kan worden verwacht dat hij daarvan op de hoogte is, en meldt deze onmiddellijk en uiterlijk binnen vijftien dagen na ontvangst van de informatie aan de bevoegde autoriteit van de lidstaat op het grondgebied waarvan het voorval zich heeft voorgedaan.

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

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

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

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

▼M1

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

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

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

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

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

▼B*Artikel 76***▼M1**

1. Het Bureau zet in samenwerking met de lidstaten en de Commissie een netwerk voor gegevensverwerking op om de uitwisseling van informatie over geneesmiddelenbewaking ten aanzien van in de Gemeenschap in de handel gebrachte geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te vergemakkelijken, met de bedoeling dat alle bevoegde autoriteiten de informatie op hetzelfde ogenblik kunnen ontvangen.

▼B

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

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

Artikel 77

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

▼M1

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

⁽¹⁾ PB L 159 van 27.6.2003, blz. 1.

▼M1

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

▼B

2. Voor de 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.

Artikel 78

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

▼M1

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

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

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

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

▼B*Artikel 79*

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

TITEL VIII

TOEZICHT EN SANCTIES

*Artikel 80***▼M1**

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

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

▼M1

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

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

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

- a) inspecties te verrichten in de inrichtingen voor de vervaardiging en de handel en in de laboratoria die er door de houder van de vergunning voor de vervaardiging met de uitvoering van controles krachtens artikel 24 zijn belast;
- b) monsters te nemen mede met het oog op een onafhankelijke analyse door een officieel voor geneesmiddelencontroles erkend of daartoe door een lidstaat aangewezen laboratorium;
- c) kennis te nemen van alle documenten die betrekking hebben op hetgeen wordt geïnspecteerd, onder voorbehoud van de op 9 oktober 1981 in de lidstaten van kracht zijnde bepalingen die deze bevoegdheid met betrekking tot de beschrijving van de fabricagewijze beperken;
- d) inspecties te verrichten in de gebouwen, registers en bescheiden van de houders van een vergunning voor het in de handel brengen of van elke onderneming die door de houder is belast met de in titel VII, en met name in de artikelen 74 en 75, beschreven activiteiten.

▼B

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

▼M1

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

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

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

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

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

⁽¹⁾ PB L 158 van 25.6.1994, blz. 19.

▼M1

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

▼B*Artikel 81*

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

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

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moet 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.

▼M1*Artikel 82*

1. Indien een lidstaat zulks om redenen van de gezondheid van mens of dier noodzakelijk acht, kan hij van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van een immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik verlangen dat deze, vóór het in de handel brengen, van de partijen van het product in onverpakte vorm en/of van dat geneesmiddel ter controle monsters verschaft aan een officieel laboratorium voor geneesmiddelencontrole.

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

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

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

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

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

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

▼ M1

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

5. Tenzij aan de Commissie wordt medegedeeld dat meer tijd nodig is om de analyses te voltooien, zien de lidstaten erop toe dat dit onderzoek binnen zestig dagen na ontvangst van de monsters wordt uitgevoerd.

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

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

▼ B*Artikel 83*

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

▼ M1

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

▼ B

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

▼ M1

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

▼ B

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

▼ M1

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

▼B

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

▼M1

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

▼B

b) niet ieder nieuw element als bedoeld in artikel 27, lid 3, ter kennis van de bevoegde autoriteiten is gebracht.

Artikel 84

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

▼M1

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

▼B

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

Artikel 85

1. De vergunning voor de vervaardiging wordt door de bevoegde autoriteit van een lidstaat voor een bepaalde categorie preparaten of voor alle preparaten geschorst of ingetrokken wanneer aan één van de eisen van artikel 45 niet meer wordt voldaan.

2. Behoudens de in artikel 84 genoemde maatregelen, kan de bevoegde autoriteit van een lidstaat, hetzij de vervaardiging of de invoer uit derde landen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik tijdelijk doen beëindigen, hetzij de vergunning voor de vervaardiging voor een bepaalde categorie van preparaten of voor alle preparaten schorsen of intrekken indien de bepalingen voor de vervaardiging of voor de invoer uit derde landen niet worden nageleefd.

▼M1

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

- a) overeenkomstig artikel 67 uitsluitend op voorschrift van een dierenarts verkrijgbaar zijn, of
- b) psychotrope stoffen of verdovende middelen bevatten, zoals die welke onder de verdragen van de Verenigde Naties van 1961 en 1971 vallen.

▼B*Artikel 86*

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

Artikel 87

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

TITEL IX

PERMANENT COMITÉ*Artikel 88*

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

Artikel 89

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

▼M1

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

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

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

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

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

▼B

TITEL X

ALGEMENE BEPALINGEN**▼M1***Artikel 90*

De lidstaten treffen alle dienstige maatregelen om te bewerkstelligen dat de betrokken bevoegde autoriteiten elkaar de nodige inlichtingen verstrekken, meer bepaald om te waarborgen dat aan de eisen voor de verlening van de in artikel 44 bedoelde vergunningen, de in artikel 80, lid 5, bedoelde certificaten of de vergunning voor het in de handel brengen wordt voldaan.

De lidstaten leggen, op een met redenen omkleed verzoek, onmiddellijk de in artikel 80, lid 3, bedoelde verslagen voor aan de bevoegde autoriteiten van een andere lidstaat.

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

Indien een lidstaat in uitzonderlijke omstandigheden evenwel om ernstige redenen in verband met de gezondheid van mens of dier de

▼M1

conclusies van een in artikel 80, lid 1, bedoelde inspectie niet kan delen, stelt deze lidstaat de Commissie en het Bureau hiervan onverwijld in kennis. Het Bureau stelt op zijn beurt de betrokken lidstaten van een en ander in kennis.

Wanneer de Commissie van deze ernstige redenen in kennis wordt gesteld, kan zij, na raadpleging van de betrokken lidstaten, de inspecteur van de bevoegde controleautoriteit verzoeken een nieuwe inspectie uit te voeren. Deze inspecteur kan worden vergezeld van twee inspecteurs van lidstaten die niet bij het geschil zijn betrokken.

▼B*Artikel 91*

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

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

3. De lidstaten vergewissen zich ervan dat passende informatie over stappen die overeenkomstig de leden 1 en 2 worden ondernomen en die een weerslag kunnen hebben op de bescherming van de gezondheid in derde landen, onverwijld ter kennis worden gebracht van de bevoegde internationale organisaties met een aan het Bureau gerichte kopie.

Artikel 92

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

Artikel 93

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

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

▼B

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.

▼M1

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

Artikel 95

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

- a) ten minste zo lang zijn als die van artikel 11, lid 2, met inbegrip van, in voorkomend geval, een veiligheidsfactor waarin met de aard van de beproefde substantie rekening is gehouden, of
- b) indien de Gemeenschap overeenkomstig Verordening (EEG) nr. 2377/90 maximumwaarden aan residuen heeft vastgesteld, waarborgen dat deze maximumwaarden in levensmiddelen worden nageleefd.

Artikel 95 bis

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

Artikel 95 ter

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

▼B

TITEL XI

SLOTBEPALINGEN*Artikel 96*

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

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

▼B

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.



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/risico-beoordeling, 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 I

Samenvatting van het dossier

A. GEGEVENS VAN ADMINISTRATIEVE AARD

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

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

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

⁽¹⁾ PB L 358 van 18.12.1986, blz. 1.

▼B

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.

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

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 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 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 BESTANDDELEN

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,

▼B

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

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

▼B

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.

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 toegevoegde beschrijving van de fabricagewijze moet een bevredigend inzicht worden gegeven in de aard van de verrichte handelingen.

Hiertoe moet de beschrijving tenminste bevatten:

- de verschillende fabricagefasen, zodat men kan nagaan of de voor de farmaceutische vorm gebruikte methoden niet kunnen leiden tot verandering van de bestanddelen,
- in geval van continuproduktie, alle inlichtingen over de waarborgen betreffende de homogeniteit van het eindproduct,
- het daadwerkelijk gebruikte fabricagevoorschrift, met kwantitatieve opgaven van alle gebruikte stoffen, waarbij de hoeveelheden excipiënten evenwel bij benadering kunnen worden opgegeven, voorzover de farmaceutische vorm dit nodig maakt; stoffen die gedurende de fabricage verdwijnen, moeten worden vermeld; overdosering moet worden vermeld en gerechtvaardigd,
- de opgave van de fabricagestadia waarin monsternemingen plaatsvinden met het oog op procesbewaking, wanneer dit blijktens andere 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 sterilisatieprocedures 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 ingrediënt, 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 fabricageproces 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 toegevoegd, 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.

▼B1.1. *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 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, 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 syntheseseweg 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

▼B

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

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

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

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

E. CONTROLES OP DE TUSSENPRODUCTEN TIJDENS DE VERVAARDIGING

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

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

▼B

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 tijdsperiode 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 tijdsintervallen voor vrijgeving dienen te worden vermeld.

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

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

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

1.1. *Algemene eigenschappen van het eindproduct*

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

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

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

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

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

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

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

▼B

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

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

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

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

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

Met de voor de kwalitatieve analyse van kleurstoffen voorgestelde onderzoekprocedure moet kunnen 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 gebruiksvoorschriften 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.

▼B

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 metaboliëten van de oorspronkelijke stof te onderzoeken, indien dit de residuen zijn die problemen opleveren.

⁽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).

▼B

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

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

▼B

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,

▼B

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.

▼B4.3. *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.

⁽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).

▼B

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,
 - 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

▼B

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 vermijding 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 residuonderzoek 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

▼B

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 literaturopgave;
- 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

▼B

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 intolerantie-symptomen 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.

▼B

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.

▼B

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);

▼B

- 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 reden 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 productiegeschappen, 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 onderzoekprocedures 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 onderzoekprocedures moeten voldoende uitvoerig worden beschreven zodat zij bij op verzoek van de bevoegde overheidsinstanties verrichte controles reproduceerbaar zijn; bijzondere apparatuur die daarbij mogelijk wordt

▼B

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 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 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

▼B

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 teruggevonden,
- 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.

▼**B**

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 verschaft de voor deze farmacopee verantwoordelijke autoriteit de bijzonderheden omtrent de opgegeven ontoreikendheid 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 „inproces”-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.

▼B

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

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.

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

F. CONTROLE OP HET EINDPRODUKT

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

▼B

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 gehaltesbepaling 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 gehaltesbepalingen plaatsvinden in een zo laat mogelijke tussenfase tijdens de vervaardiging. 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 onderzoeksprocedures 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 onderzoeksprocedure 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

▼B

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-gevacineerde 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 fabricageprocédé 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

▼B

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 onderzoekperioden 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 immuunrespons 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.

▼**B**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 metabolieten, 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 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.

▼B

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 epizoologische 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.

▼B

Alle onderzoeken dienen voldoende gedetailleerd te worden beschreven, zodat deze bij op verzoek van de bevoegde autoriteit uitgevoerde controle-onderzoeken 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 gevoerd 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;

▼B

- 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			

Onderhavige richtlijn	Richtlijn 65/65/EEG	Richtlijn 81/851/EEG	Richtlijn 81/852/EEG	Richtlijn 90/677/EEG	Richtlijn 92/74/EEG
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			
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		

Onderhavige richtlijn	Richtlijn 65/65/EEG	Richtlijn 81/851/EEG	Richtlijn 81/852/EEG	Richtlijn 90/677/EEG	Richtlijn 92/74/EEG
art. 14		art. 5 <i>bis</i>			
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 <i>bis</i>			
art. 23		art. 9			
art. 24		art. 10			
art. 25		art. 5 <i>ter</i>			
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			

Onderhavige richtlijn	Richtlijn 65/65/EEG	Richtlijn 81/851/EEG	Richtlijn 81/852/EEG	Richtlijn 90/677/EEG	Richtlijn 92/74/EEG
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			
art. 38		art. 22, leden 2, 3 en 4			
art. 39		art. 23			
art. 40		art. 23 <i>bis</i>			

Onderhavige richtlijn	Richtlijn 65/65/EEG	Richtlijn 81/851/EEG	Richtlijn 81/852/EEG	Richtlijn 90/677/EEG	Richtlijn 92/74/EEG
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

Onderhavige richtlijn	Richtlijn 65/65/EEG	Richtlijn 81/851/EEG	Richtlijn 81/852/EEG	Richtlijn 90/677/EEG	Richtlijn 92/74/EEG
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			

Onderhavige richtlijn	Richtlijn 65/65/EEG	Richtlijn 81/851/EEG	Richtlijn 81/852/EEG	Richtlijn 90/677/EEG	Richtlijn 92/74/EEG
art. 70		art. 4, lid 5			
art. 71				art. 4	
art. 72		Art. 42 <i>sexies</i>			
art. 73		Art. 42 <i>bis</i>			
art. 74		Art. 42 <i>quater</i>			
art. 75		Art. 42 <i>quingies</i>			
art. 76		Art. 42 <i>septies</i>			
art. 77, lid 1		Art. 42 <i>octies</i>			
art. 77, lid 2		Art. 42 <i>ter</i> , 2de alinea			
art. 78		Art. 42 <i>nonies</i>			
art. 79		Art. 42 <i>decies</i>			
art. 80, lid 1		art. 34, 1ste en 2de alinea			
art. 80, lid 2				art. 3, lid 1	
art. 80, lid 3		art. 34, 3de alinea			
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			

Onderhavige richtlijn	Richtlijn 65/65/EEG	Richtlijn 81/851/EEG	Richtlijn 81/852/EEG	Richtlijn 90/677/EEG	Richtlijn 92/74/EEG
art. 86					art. 4, 1ste alinea
art. 87		art. 38 <i>bis</i>			
art. 88			art. 2 <i>bis</i>		
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 <i>bis</i>			
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	—	—	—	—	—