



Brussel, 10.9.2014
COM(2014) 558 final

ANNEXES 1 to 4

BIJLAGEN

bij het voorstel voor een

VERORDENING VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD

betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

{SWD(2014) 273 final}

{SWD(2014) 274 final}

BIJLAGEN
bij het voorstel voor een
VERORDENING VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD
betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

BIJLAGE I

Administratieve gegevens als bedoeld in artikel 7, lid 1, onder a)

1. Aanvrager

- 1.1. Naam of bedrijfsnaam en woonplaats of geregistreerde vestigingsplaats van de persoon die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen van het geneesmiddel
- 1.2. Naam en adres van de fabrikant(en)
- 1.3. Naam en adres van de locaties die betrokken zijn bij de verschillende stadia van het vervaardigingsproces
- 1.4. Naam en adres van de importeur, indien van toepassing

2. Identificatie van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik

- 2.1. Voorgestelde benaming van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik
- 2.2. Werkzame stoffen
- 2.3. Sterkte
- 2.4. Farmaceutische vorm
- 2.5. Toedieningsweg
- 2.6. Toedieningsmethode
- 2.7. Doeldiersoort(en)

3. Informatie over vervaardiging en geneesmiddelenbewaking

- 3.1. Bewijs van een vergunning voor de vervaardiging
- 3.2. Identificatie- of referentienummer van het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem

4. Productinformatie

- 4.1. Ontwerpsamenvatting van de productkenmerken, opgesteld overeenkomstig artikel 30
- 4.2. Beschrijving van de uiteindelijke aanbiedingsvorm van het geneesmiddel, met inbegrip van de verpakking en etikettering
- 4.3. Ontwerptekst van de in de primaire verpakking, buitenverpakking en bijsluiter te verstrekken informatie overeenkomstig de artikelen 9 tot en met 14 van deze verordening

5. Overige informatie

5.1. Lijst van landen waar een vergunning voor het in de handel brengen is verleend voor het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik

5.2. Kopieën van alle samenvattingen van de productkenmerken als opgenomen in de voorwaarden van door de lidstaten verleende vergunningen voor het in de handel brengen, indien van toepassing

5.3. Lijst van landen waar een aanvraag is ingediend of geweigerd

5.4. Lijst van landen waar het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik op de markt wordt aangeboden, indien van toepassing

5.5. Kritische deskundigenrapporten betreffende kwaliteit, veiligheid en doeltreffendheid

BIJLAGE II

Technische voorschriften als bedoeld in artikel 7, lid 1, onder b)

DEEL 1 — Technische voorschriften voor andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik dan biologische geneesmiddelen

1.1. INLEIDING

De technische documentatie omvat een gedetailleerde en volledige beschrijving van de uitgevoerde of vermelde tests, studies en proeven en van de gebruikte methoden. De gegevens moeten relevant zijn en kwalitatief volstaan om de kwaliteit, de veiligheid en de doeltreffendheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik aan te tonen.

De gegevens zijn toereikend voor het bepalen van:

- de dosering van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik voor de verschillende diersoorten, de farmaceutische vorm, de toedieningswijze, de toedieningsweg en de houdbaarheidstermijn;
- voorzorgs- en veiligheidsmaatregelen die bij de bewaring van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, de toediening ervan aan dieren of 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 kan inhouden;
- de wachttermijn voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik ingeval het middel bestemd is voor voedselproducerende diersoorten;
- therapeutische indicaties, contra-indicaties en bijwerkingen;

De aanvraag bevat een beschrijving van de door de fabrikant toegepaste testmethoden, de resultaten van farmaceutische (fysisch-chemische, biologische of microbiologische) tests en veiligheidstests, met inbegrip van de beoordeling van de risico's die het geneesmiddel voor het milieu inhoudt. Daarnaast worden de resultaten van residutests, preklinische studies en klinische proeven eveneens ingediend.

In voorkomend geval worden studies ingediend met informatie over de directe of indirecte risico's van het gebruik van antimicrobiële geneesmiddelen bij dieren voor de volksgezondheid, de voedselveiligheid of de diergezondheid, alsmede een evaluatie van de effecten van risicobeperkende maatregelen die de aanvrager voorstelt ter beperking van de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie.

Er worden farmacologische, toxicologische, residu- en veiligheidstests verricht volgens de beginselen van goede laboratoriumpraktijken ("GLP") die zijn vastgesteld in de Richtlijnen 2004/10/EG van het Europees Parlement en de Raad¹ en 2004/9/EG van het Europees Parlement en de Raad².

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

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

De beoordeling van het milieurisico in verband met de vrijgeving van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die geheel of gedeeltelijk bestaan uit gemodificeerde organismen ("ggo's") in de zin van artikel 2 van Richtlijn 2001/18/EG wordt in het dossier opgenomen. De gegevens worden gepresenteerd overeenkomstig de bepalingen van Richtlijn 2001/18/EG.

Experimenten op dieren moeten worden uitgevoerd overeenkomstig Richtlijn 2010/63/EU, met uitzondering van klinische proeven.

De aanvraag bevat, indien nodig, ook informatie over het geneesmiddelenbewakingsstelsel.

Voor de indiening van dossiers voor aanvragen die volgens de gecentraliseerde procedure worden ingediend, worden door het Bureau beschikbaar gestelde formats gebruikt.

1.2. DOCUMENTATIE OVER DE KWALITEIT

1.2.1. BASISBEGINSELEN EN VOORSCHRIFTEN

De gegevens inzake kwaliteit omvatten voor de werkzame stoffen en het afgewerkte geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik de volgende informatie:

- beschrijving van het vervaardigingsproces;
- kenmerken en eigenschappen;
- procedures en voorschriften betreffende de kwaliteitscontrole;
- stabiliteit;
- beschrijving van de samenstelling;
- ontwikkeling van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik.

Alle testprocedures voldoen aan de criteria voor de analyse en de controle van de kwaliteit van de grondstoffen en het afgewerkte geneesmiddel. De resultaten van de validatiestudies worden vermeld.

De informatie wordt ingediend met een voldoende nauwkeurige beschrijving van de testprocedures, zodat de tests bij op verzoek van de bevoegde instantie verrichte controles reproduceerbaar zijn; bijzondere apparatuur die daarbij is gebruikt, wordt voldoende nauwkeurig beschreven.

De formules van de in het laboratorium gebruikte reagentia worden zo nodig aangevuld met een beschrijving van de bereidingswijze. Voor testprocedures die zijn opgenomen in de Europese Farmacopee of de farmacopee van een lidstaat, kan de beschrijving van de onderzoeksprocedures worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

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

Wanneer een werkzame stof van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is opgenomen in een geneesmiddel voor menselijk gebruik waarvoor een vergunning is verleend overeenkomstig Richtlijn 2001/83/EG, mag een algemene samenvatting betreffende de kwaliteit zoals vastgesteld in module 2, punt 2.3, van bijlage I bij deze Richtlijn in de plaats komen van de documentatie betreffende de werkzame stof of het geneesmiddel, naar gelang van het geval.

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

Indien een aanvraag betrekking heeft op beperkte markten, mag het CTD-formaat worden gevolgd zonder voorafgaande toestemming van de bevoegde instanties.

1.2.2. GEGEVENSVOORSCHRIFTEN INZAKE KWALITEIT

A. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

- A.1. Kwantitatieve gegevens over het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik
- A.2. Kwalitatieve gegevens over het recipiënt en de sluiting ervan
- A.3. Algemeen gebruikelijke termen
- A.4. Kwantitatieve gegevens
- A.5. Farmaceutisch onderzoek

Beschrijving van de vervaardigingsmethode

C. Controle van de grondstoffen

C.1. Werkzame stoffen

- i) in farmacopees opgenomen werkzame stoffen
- ii) niet in farmacopees opgenomen werkzame stoffen
- iii) fysisch-chemische eigenschappen die de biologische beschikbaarheid kunnen beïnvloeden

C.2. Hulpstoffen

Er worden documenten overgelegd ter bewijs dat stoffen die bestemd zijn om aan geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te worden toegevoegd om deze te kleuren, voldoen aan de voorschriften van Richtlijn 2009/35/EG van het Europees Parlement en de Raad³, behalve wanneer de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen betrekking heeft op voor lokale toepassing bestemde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, zoals vlooienslangen en vliegenoormerken.

Er worden documenten overgelegd als bewijs dat de gebruikte kleurstoffen voldoen aan de in Richtlijn 2008/128/EG van de Commissie⁴ vastgestelde zuiverheidseisen.

C.3. Sluitsystemen van het recipiënt

- i) werkzame stof

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

⁴ Richtlijn 2008/128/EG van de Commissie van 22 december 2008 tot vaststelling van specifieke zuiverheidseisen voor kleurstoffen die in levensmiddelen mogen worden gebruikt (PB L 6 van 10.1.2009, blz. 20).

ii) afgewerkt geneesmiddel

C.4. Stoffen van biologische herkomst

D. Controles in de verschillende fasen van de vervaardiging op de tussenproducten

E. Controle op het afgewerkte geneesmiddel

E.1. Algemene eigenschappen van het afgewerkte geneesmiddel

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

E.3. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de hulpstoffen

E.4. Veiligheidstests

F. Stabiliteitstests

F.1. Werkzame stof(fen)

F.2. Afgewerkt geneesmiddel

1.3. VEILIGHEIDSDOCUMENTATIE

1.3.1. BASISBEGINSELEN EN VOORSCHRIFTEN

De veiligheidsdocumentatie omvat een beoordeling van:

- a) de mogelijke toxiciteit van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en het eventuele risico op ongewenste bijwerkingen ervan in de voor dierlijk gebruik aangegeven omstandigheden; bij de beoordelingen van deze bijwerkingen wordt rekening gehouden met de ernst van de ziekte-toestand;
- b) de mogelijke schadelijke effecten op de mens van residuen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik of werkzame stoffen in voedingsmiddelen die zijn verkregen uit behandelde dieren, en enige problemen die deze residuen bij de industriële verwerking van levensmiddelen kunnen veroorzaken;
- c) de mogelijke risico's van blootstelling van de mens aan het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in elk stadium van de levenscyclus van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik;
- d) de mogelijke risico's voor het milieu als gevolg van het gebruik van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik;
- e) de eventuele risico's in verband met de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie.

Uit de veiligheidsdocumentatie blijkt dat wiskundige en statistische procedures zijn gebruikt bij het ontwerpen van de preklinische tests en klinische proeven en bij de evaluatie van de resultaten. Bovendien wordt voorlichting gegeven omtrent de mogelijke bruikbaarheid van het geneesmiddel tijdens de behandeling en omtrent de risico's die aan het gebruik ervan zijn verbonden.

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

Een hulpstof die voor de eerste keer voor farmaceutische doeleinden wordt gebruikt, wordt als werkzame stof behandeld.

Indien het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is bestemd voor gebruik bij voedselproducerende dieren, toont de documentatie over residuen aan:

- a) in welke mate en hoe lang residuen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik of de metabolieten ervan aanwezig blijven in de eetbare weefsels van het behandelde dier of in van deze dieren verkregen melk, eieren en/of honing;
- b) dat realistische wachttermijnen kunnen worden vastgesteld, die in praktische landbouwomstandigheden kunnen worden aangehouden;
- c) dat de bij de studie naar de depletie van residuen gehanteerde analysemethode(n) in zodanige mate gevalideerd is (zijn) dat veilig kan worden aangenomen dat de gegevens betreffende residuen kunnen dienen als uitgangspunt voor een wachttermijn.

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

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

- a) de doeldiersoorten en het voorgestelde gebruikspatroon;
- b) de toedieningswijze, in het bijzonder de vermoedelijke omvang waarmee het geneesmiddel dat rechtstreeks in het milieu terechtkomt;
- c) de mogelijke uitscheiding van het geneesmiddel, de werkzame stoffen of relevante metabolieten ervan in het milieu door behandelde dieren; de persistentie van deze uitscheidingen;
- d) het verwijderen van niet gebruikte geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik of andere afvalproducten.

In de tweede fase wordt in overeenstemming met de vastgestelde richtsnoeren nader specifiek onderzoek uitgevoerd naar de veranderingen en uitwerking van het geneesmiddel op bepaalde ecosystemen. De mate van blootstelling van het milieu aan het geneesmiddel en de beschikbare gegevens over de fysisch-chemische, farmacologische en/of toxicologische eigenschappen van de betrokken werkzame stof(fen), met inbegrip van metabolieten, worden in aanmerking genomen.

1.3.2. GEGEVENSVOORSCHRIFTEN INZAKE VEILIGHEID

A. Veiligheidstests

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

A.2. Farmacologie

A.2.1 Farmacodynamica

A.2.2. Farmacokinetica

A.3. Toxicologie

A.3.1. Toxiciteit bij eenmalige toediening

A.3.2. Toxiciteit bij herhaalde toediening

A.3.3. Tolerantie bij de doeldiersoort

A.3.4. Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit

A.3.4.1. Studie(s) naar de uitwerking op de voortplanting

A.3.4.2. Studie(s) naar de ontwikkelingstoxiciteit

A.3.5. Genotoxiciteit

A.3.6. Carcinogeniteit

A.4. Overige voorschriften

A.4.1. Microbiologische eigenschappen van residuen (mogelijke uitwerking op de menselijke darmflora, mogelijke gevolgen van voor industriële verwerking van levensmiddelen gebruikte micro-organismen)

A.4.2. Waarnemingen bij de mens

A.4.3. Ontwikkeling van resistentie

A.5. Veiligheid van de toediener

A.6. Milieurisicobeoordeling

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

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

B. Residutests

B.1. Metabolisme en kinetiek van residuen

B.1.1. Farmacokinetica (absorptie, distributie, metabolisme, uitscheiding)

B.1.2. Depletie van residuen

B.2. Analyseprocedure voor residuen

1.4. DOCUMENTATIE OVER DE DOELTREFFENDHEID

1.4.1. BASISBEGINSELEN EN VOORSCHRIFTEN

De resultaten van preklinische studies en klinische proeven worden bijgevoegd.

De farmacologische werking en de tolerantie van het geneesmiddel worden opgenomen door middel van preklinische studies.

De klinische proeven tonen de doeltreffendheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik aan bij gebruik volgens het doseringsschema en via de wijze van toediening of bevestigen deze, en beschrijven de indicaties en contra-indicaties naargelang van soort, leeftijd, ras en geslacht, de gebruiksaanwijzing en eventuele bijwerkingen ervan.

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

Klinische proeven worden uitgevoerd met controledieren (gecontroleerde klinische proeven), tenzij het gerechtvaardigd is de klinische proeven zonder hen uit te voeren. De verkregen resultaten betreffende de doeltreffendheid worden vergeleken met die van de doeldiersoorten waaraan een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is toegediend dat in de Unie is toegelaten voor dezelfde indicaties voor gebruik bij dezelfde doeldiersoorten, of waaraan een placebo is toegediend of die niet zijn behandeld. Zowel positieve als negatieve resultaten worden vermeld.

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

Alle klinische diergeneeskundige proeven worden uitgevoerd overeenkomstig een gedetailleerd proefprotocol.

Klinische praktijkproeven worden uitgevoerd in overeenstemming met de vaste beginselen van goede klinische praktijk en in overeenstemming met de beginselen van vervanging, vermindering en verfijning van dierproeven.

Voor het begin van elk praktijkonderzoek wordt toestemming van de eigenaar van de bij de proeven te gebruiken dieren verkregen en vastgelegd, nadat deze op de hoogte is gesteld. De eigenaar van de dieren wordt met name schriftelijk ingelicht omtrent de consequenties van deelname aan de proeven voor de latere verwijdering van de behandelde dieren en het gebruik van deze dieren voor voedingsmiddelen. Een door de eigenaar van de dieren medeondertekende en gedateerde kopie van deze mededeling wordt bij de documentatie over de proeven gevoegd.

Tenzij het praktijkonderzoek blind wordt uitgevoerd, zijn de bepalingen inzake de etikettering van formuleringen voor gebruik bij diergeneeskundige praktijkonderzoeken van overeenkomstige toepassing. In alle gevallen worden op het etiket duidelijk zichtbaar en onuitwisbaar de woorden "alleen voor diergeneeskundig praktijkonderzoek" vermeld.

1.4.2. GEGEVENSVOORSCHRIFTEN INZAKE DOELTREFFENDHEID

A. Pre-klinische voorschriften

- A.1. Studies waarmee de farmacologische werking is aangetoond;
- A.2. Studies waarmee het farmacodynamische mechanisme waaraan de therapeutische werking ten grondslag ligt, is aangetoond;
- A.3. Studies waarmee het voornaamste farmacokinetische profiel is aangetoond;
- A.4. Studies waarmee de veiligheid voor de doeldiersoort is aangetoond;
- A.5. Studies waarmee waarin de resistentie is onderzocht.

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

C. Klinische voorschriften

- B.1. Samenstelling van de gebruikte productpartijen

B.2. Tolerantie van de doelsoort(en)

B.3. Bibliografische informatie

DEEL 2 — Technische voorschriften voor biologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

2.1. INLEIDING

De technische documentatie omvat een gedetailleerde en volledige beschrijving van de uitgevoerde of vermelde studies en van de gebruikte methoden. De relevantie en de kwaliteit van de beschikbare gegevens volstaan om aan de voorschriften te voldoen.

De ingediende gegevens zijn toereikend voor de bepaling van:

- de dosering voor de verschillende diersoorten waarvoor het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is bestemd, zijn farmaceutische vorm, toedieningswijze, toedieningsweg en houdbaarheidstermijn;
- de gronden voor de voorzorgs- en veiligheidsmaatregelen die bij de bewaring van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, de toediening van het geneesmiddel aan dieren of 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 kan inhouden;
- een indicatie van de wachttijd voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik ingeval het middel bestemd is voor voedselproducerende diersoorten;
- therapeutische indicaties, contra-indicaties en bijwerkingen;

De aanvraag bevat een beschrijving van de door de fabrikant toegepaste testmethoden, de resultaten van farmaceutische (fysisch-chemische, biologische of microbiologische) tests en veiligheidstests, met inbegrip van de beoordeling 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. Daarnaast worden de resultaten van residutests, preklinische studies en klinische proeven ingediend.

Er worden farmacologische, toxicologische, residu- en veiligheidstests verricht volgens de beginselen van goede laboratoriumpraktijken ("GLP") die zijn vastgesteld in de Richtlijnen 2004/10/EG en 2004/9/EG.

Experimenten op dieren worden uitgevoerd overeenkomstig Richtlijn 2010/63/EU, met uitzondering van klinische proeven.

De beoordeling van het milieurisico in verband met de vrijgeving van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die geheel of gedeeltelijk bestaan uit gemodificeerde organismen ("ggo's") in de zin van artikel 2 van Richtlijn 2001/18/EG wordt in het dossier opgenomen. De gegevens worden gepresenteerd overeenkomstig de bepalingen van Richtlijn 2001/18/EG.

De aanvraag bevat, indien nodig, ook informatie over het geneesmiddelenbewakingssysteem.

Voor de indiening van dossiers voor aanvragen die volgens de gecentraliseerde procedure worden ingediend, moeten door het Bureau beschikbaar gestelde formats worden gebruikt.

2.2. DOCUMENTATIE OVER DE KWALITEIT

2.2.1. BASISVOORSCHRIFTEN EN VOORSCHRIFTEN

Alle analytische testprocedures worden dusdanig gedetailleerd beschreven dat de procedures indien nodig kunnen worden herhaald (bv. door een officieel laboratorium). Alle procedures worden door de aanvrager worden gevalideerd en de resultaten van de validatiestudies worden vermeld.

In aanvragen voor immunologische geneesmiddelen wordt informatie opgenomen over de reconstitutievloeistoffen die benodigd zijn voor het aanmaken van het definitieve preparaat.

Een immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt beschouwd als één geneesmiddel, ook al is er meer dan een reconstitutievloeistof benodigd, zodat er verscheidene preparaten van het afgewerkte geneesmiddel kunnen worden aangemaakt, die via verschillende wegen en op verschillende wijze kunnen worden toegediend. Reconstitutievloeistoffen mogen samen met de vaccinflacons of afzonderlijk worden verpakt.

2.2.2. GEGEVENSVOORSCHRIFTEN VOOR KWALITEIT

A. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

- A.1. Kwalitatieve gegevens
- A.2. Algemeen gebruikelijke termen
- A.3. Kwantitatieve gegevens
- A.4. Productontwikkeling
- A.5. Recipiënten

B. Beschrijving van het vervaardigingsproces

C. Productie en controle van de grondstoffen

- C.1. In farmacopees opgenomen grondstoffen
- C.2. Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen
 - C.2.1. Grondstoffen van biologische oorsprong
 - C.2.2. Grondstoffen van niet-biologische oorsprong
 - C.2.3. Specifieke maatregelen ter voorkoming van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën

D. Controle tijdens het vervaardigingsproces

E. Controle op het afgewerkte geneesmiddel

- E.1. Algemene eigenschappen van het afgewerkte geneesmiddel
- E.2. Kwalitatieve bepaling van de werkzame stof(fen)
- E.3. Titer of potentie van de charge
- E.4. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van hulpstoffen

E.5. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de hulpstoffen

E.6. Veiligheidstests

E.7. Steriliteits- en zuiverheidstest

E.8. Vochtresiduen

E.9. Inactivering

F. Constante samenstelling van de verschillende charges

G. Stabiliteitstests

H. Overige informatie met betrekking tot genetisch gemodificeerde organismen

2.3. VEILIGHEIDSDOCUMENTATIE

2.3.1. BASISBEGINSELEN EN VOORSCHRIFTEN

De veiligheidstests worden uitgevoerd op de doeldiersoort.

De veiligheidstests tonen de mogelijke risico's van het biologische diergeneesmiddel aan, die zich onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden bij dieren kunnen voordoen; die risico's worden in relatie tot de mogelijke voordelen van het geneesmiddel beoordeeld. Certificaten van naleving van goede laboratoriumpraktijken worden bevestigd door relevante studies.

De veiligheidsdocumentatie wordt gebruikt voor de beoordeling van de mogelijke risico's van blootstelling van de mens aan het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, bijvoorbeeld bij toediening aan het dier.

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

Met de milieurisicobeoordeling worden de mogelijke schadelijke gevolgen beoordeeld die het gebruik van het geneesmiddel voor het milieu kan opleveren en eventuele voorzorgsmaatregelen aan te geven om deze risico's te beperken.

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

- de doeldiersoorten en het voorgestelde gebruikspatroon;
- de wijze van toediening, in het bijzonder de vermoedelijke omvang waarmee het geneesmiddel rechtstreeks in het milieu terechtkomt;

- de mogelijke uitscheiding van het geneesmiddel of de werkzame stoffen ervan door behandelde dieren in het milieu; de persistentie van deze stoffen;
- de verwijdering van ongebruikte of afvalproducten.

Wanneer de conclusies over de eerste fase op mogelijke blootstelling van het milieu aan het geneesmiddel duiden, gaat de aanvrager over tot de tweede fase en beoordeelt hij de mogelijke risico's die het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik voor het milieu zou kunnen opleveren. Waar nodig wordt verder onderzoek verricht naar de uitwerking van het geneesmiddel op het milieu op de bodem, het water, de lucht, waterfauna en -flora en andere organismen dan waarvoor het bedoeld is.

2.3.2. GEGEVENSVOORSCHRIFTEN INZAKE VEILIGHEID

A. Preklinische studies

- A.1. Veiligheid bij toediening van één dosis
- A.2. Veiligheid bij een toediening van een overdosis
- A.3. Veiligheid bij herhaalde toediening van een dosis
- A.4. Onderzoek van de voortplantingsfunctie
- A.5. Onderzoek van immunologische functies
- A.6. Speciale voorschriften betreffende levende vaccins
 - A.6.1. Verspreiding van de vaccinstam
 - A.6.2. Verspreiding in het gevaccineerde dier
 - A.6.3. Terugkeer naar virulentie van verzwakte vaccins
 - A.6.4. Biologische eigenschappen van de vaccinstam
 - A.6.5. Recombinatie of genoom-herschikking van stammen
- A.7. Veiligheid van de toediener
- A.8. Residutests
- A.9. Interacties met andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

B. Klinische proeven

C. Milieurisicobeoordeling

D. Beoordeling van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan

2.4. DOCUMENTATIE OVER DE DOELTREFFENDHEID

2.4.1. BASISBEGINSELEN EN VOORSCHRIFTEN

Alle studies inzake doeltreffendheid worden uitgevoerd volgens een weloverwogen, gedetailleerd protocol, dat voor het begin van het onderzoek schriftelijk wordt vastgelegd. Voor de organisatie, de uitvoering, het verzamelen van gegevens, documentatie en controle van de studies inzake doeltreffendheid zijn vooraf gestelde systematische schriftelijke procedures vereist.

Alle studies en proeven in verband met de werkzaamheid worden dusdanig gedetailleerd beschreven dat deze bij op verzoek van de bevoegde instantie uitgevoerde gecontroleerde studies of proeven reproduceerbaar zijn.

De in het laboratorium uitgevoerde studies in verband met de doeltreffendheid zijn gecontroleerde proeven, waarbij tevens niet-behandelde controledieren worden onderzocht, tenzij dit uit het oogpunt van het dierenwelzijn niet verantwoord is en de doeltreffendheid op een andere wijze kan worden aangetoond. In het algemeen worden deze laboratoriumtests ondersteund door onder praktijkomstandigheden uitgevoerde proeven, waarbij tevens niet-behandelde controledieren betrokken zijn.

2.4.2. GEGEVENSVOORSCHRIFTEN INZAKE DOELTREFFENDHEID

A. Preklinische studies

A.1. Kwaliteitsgegevens van de gebruikte productpartijen

A.2. Beschrijving van de studie

B. Klinische proeven

B.1. Kwaliteitsgegevens van de gebruikte productpartijen

B.2. Beschrijving van de proef

C. Bibliografische informatie

2.5. BASISDOSSIER VACCINANTIGEEN

Onder "basisdossier vaccinantigeen" wordt verstaan een op zichzelf staand deel van het aanvraagdossier van een vergunning voor het in de handel brengen van een vaccin, dat alle relevante informatie over kwaliteit bevat over de werkzame stoffen die deel van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik uitmaken. Het op zichzelf staande deel mag gemeenschappelijk zijn voor een of meer monovalente en/of gecombineerde vaccins die door dezelfde aanvrager of houder van een vergunning voor het in de handel brengen worden ingediend.

2.6. MEERSTAMMENDOSSIER

Voor mond-en-klauwzeer, aviaire influenza en bluetongue vaccins wordt een meerstammendossier ingediend.

Onder een meerstammendossier wordt verstaan één dossier dat de relevante gegevens bevat voor een unieke en diepgaande beoordeling van de verschillende opties van stammen/combinaties van stammen, waardoor vergunningverlening voor vaccins tegen virussen met antigeenvariatie mogelijk wordt gemaakt.

DEEL 3 — Technische voorschriften voor homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

3.1. INLEIDING

De voorschriften van hoofdstuk 1 zijn van toepassing op homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik als bedoeld in artikel 88, met de volgende wijzigingen.

3.2. KWALITEIT

3.2.1. TERMINOLOGIE

De Latijnse naam van de homeopathische grondstof die in het aanvraagdossier voor een vergunning voor het in de handel brengen is beschreven, komt overeen met de Latijnse titel van de Europese Farmacopee of bij afwezigheid daarvan van een officiële farmacopee van een lidstaat. In voorkomend geval worden de in elke lidstaat gebruikte traditionele naam of namen vermeld.

3.2.2. CONTROLE VAN DE GRONDSTOFFEN

De bij de aanvraag gevoegde gegevens en bescheiden over grondstoffen, dat wil zeggen vanaf de eerste productiefase van de homeopathische grondstof tot aan de uiteindelijke verdunde oplossing die in het afgewerkte homeopathische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik worden opgenomen, worden aangevuld met aanvullende gegevens over de homeopathische grondstof.

De algemene kwaliteitsvoorschriften gelden voor alle grondstoffen en basismaterialen, alsook voor tussenstappen in het vervaardigingsproces dat leidt tot de uiteindelijke verdunde oplossing die in het afgewerkte homeopathische geneesmiddel wordt opgenomen. Wanneer een toxisch bestanddeel aanwezig is, wordt dit zo mogelijk in de uiteindelijke verdunde oplossing gecontroleerd. Als dit vanwege de hoge verdunningsgraad echter niet mogelijk is, wordt in de regel in een eerder stadium op het toxische bestanddeel gecontroleerd. Elke stap van het vervaardigingsproces, van de grondstof tot de uiteindelijke verdunde oplossing die in het afgewerkte geneesmiddel wordt opgenomen, wordt volledig beschreven.

Indien sprake is van verdunning, vindt deze plaats volgens de homeopathische vervaardigingsmethoden die zijn vastgelegd in de desbetreffende monografie van de Europese Farmacopee of anders in een officiële farmacopee van een lidstaat.

3.2.3. CONTROLE OP HET AFGEWERKTE GENEESMIDDEL

Elke uitzondering op de algemene kwaliteitsvoorschriften wordt door de aanvrager naar behoren gemotiveerd.

Alle toxicologisch relevante bestanddelen worden kwalitatief en kwantitatief geanalyseerd. Indien gemotiveerd kan worden dat kwalitatieve en/of kwantitatieve analyse van alle toxicologisch relevante bestanddelen niet mogelijk is, bijvoorbeeld door de verdunning ervan in het afgewerkte geneesmiddel, wordt de kwaliteit aangetoond door volledige validatie van het vervaardigings- en verdunproces.

3.2.4. STABILITEITSTESTS

De stabiliteit van het afgewerkte geneesmiddel wordt aangetoond. De stabiliteitsgegevens van homeopathische grondstoffen kunnen over het algemeen ook worden aangehouden voor de eruit verkregen verdunningen of potentiëringen. Indien door de verdunningsgraad de werkzame stof niet kwalitatief of kwantitatief kan worden geanalyseerd, kunnen de stabiliteitsgegevens van de farmaceutische vorm in aanmerking worden genomen.

3.3. VEILIGHEID

De veiligheidsvoorschriften van deel 1 zijn van toepassing op de registratie van de in artikel 88 bedoelde homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, onverminderd de bepalingen van Verordening (EG) nr. 470/2009 voor substanties in homeopathische grondstoffen die bestemd zijn om te worden toegediend aan voedselproducerende dieren.

Als er informatie ontbreekt, worden hiervoor redenen opgegeven; zo wordt bijvoorbeeld uitgelegd waarom ondanks het ontbreken van bepaalde onderzoeksresultaten toch sprake is van een aanvaardbaar niveau van veiligheid en/of werkzaamheid.

BIJLAGE III

Voorschriften voor verkorte en beperkte dossiers voor aanvragen van vergunningen voor het in de handel brengen

1. Generieke geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

Aanvragen voor generieke geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik bevatten de in bijlage 1 bedoelde kwaliteitsgegevens en gegevens waaruit blijkt dat het geneesmiddel dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stoffen en dezelfde farmaceutische vorm heeft als het referentiegeneesmiddel en gegevens waaruit de biologische equivalentie met het referentiegeneesmiddel blijkt.

Alle orale farmaceutische vormen voor directe vrijgeving worden beschouwd als één farmaceutische vorm.

Elke bewering in de samenvatting van de productkenmerken die niet bekend is of is afgeleid van de kenmerken van het geneesmiddel en/of de therapeutische categorie ervan, wordt in de niet-klinische of klinische overzichten of samenvattingen besproken en onderbouwd met gepubliceerde literatuur en/of aanvullende studies;

Als onderdeel van de aanvraag wordt de volgende informatie ingediend:

- de gronden waarop het geneesmiddel in wezen gelijkaardig wordt geacht;
- een samenvatting van de verontreinigingen die voorkomen in charges van de werkzame stof(fen) en van het afgewerkte geneesmiddel (en indien relevant de ontledingsproducten die bij opslag ontstaan) als voorgesteld voor gebruik in de geneesmiddelen, met een beoordeling van deze verontreinigingen;
- een beoordeling van de studies naar de biologische equivalentie of een motivering waarom de studies niet zijn uitgevoerd;
- indien van toepassing verstrekt de aanvrager aanvullende gegevens om de gelijkwaardigheid aan te tonen van de veiligheids- en doeltreffendheidskenmerken van verschillende zouten, esters of derivaten van een werkzame stof waarvoor een vergunning is verleend; deze gegevens bevatten bewijs dat er geen wijziging optreedt in de farmacokinetische of farmacodynamische eigenschappen van het therapeutische deel en/of in de toxiciteit die het veiligheids- en doeltreffendheidsprofiel kan veranderen.

Voor generieke geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die bestemd zijn om intramusculair, subcutaan of transdermaal te worden toegediend, wordt de volgende aanvullende informatie verstrekt:

- bewijs van gelijke of afwijkende depletie van residuen van de plaats van toediening, eventueel onderbouwd door relevante studies naar depletie van residuen;
- bewijs van de tolerantie van de doeldieren op de plaats van toediening, eventueel onderbouwd door relevante studies naar de tolerantie van de doeldieren.

2. Gelijkaardige biologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

Indien een biologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat gelijkaardig is aan een referentie-biologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, niet voldoet aan de voorwaarden in de definitie van generieke geneesmiddelen, blijft de te verstrekken informatie niet beperkt tot chemische, farmaceutische en biologische gegevens, aangevuld met gegevens over de biologische equivalentie en de biologische beschikbaarheid. In dergelijke gevallen worden aanvullende gegevens verstrekt, met name over de veiligheid en doeltreffendheid van het geneesmiddel.

3. Bibliografische aanvragen

Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvan de werkzame stoffen "reeds lang in de diergeneeskundige praktijk worden gebruikt", als bedoeld in artikel 20, en die een erkende doeltreffendheid alsmede een aanvaardbaar veiligheidsniveau bieden, is het volgende benodigd:

- A. gegevens als vermeld in bijlage I;
- B. kwaliteitsgegevens;
- C. gedetailleerde wetenschappelijk literatuuroverzicht, waarin aandacht aan alle veiligheids- en doeltreffendheidsaspecten wordt besteed;
- D. ervaring met andere geneesmiddel die dezelfde bestanddelen bevatten.

Er mag niet naar wetenschappelijke literatuur overeenkomstig lid 1 worden verwezen indien de aanvraag betrekking heeft op een nieuwe indicatie van een stof die reeds lang in de diergeneeskundige praktijk wordt gebruikt.

Door het Bureau gepubliceerde beoordelingsverslagen van aanvragen voor het vaststellen van maximumwaarden voor residuen overeenkomstig Verordening (EG) nr. 470/2009, vormen passende wetenschappelijke literatuur als bedoeld in lid 1, met name voor het aantonen van de veiligheid van de werkzame stof.

4. Combinatiegeneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

Voor combinatiegeneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden gegevens als omschreven in bijlage II ingediend. Het is niet noodzakelijk studies met betrekking tot de veiligheid en doeltreffendheid van elke werkzame stof te verstrekken. Het is echter mogelijk informatie over de afzonderlijke werkzame stoffen in de aanvraag voor een geneesmiddelencombinatie op te nemen.

De indiening van gegevens over elke afzonderlijke werkzame stof kan, in combinatie met de voorgeschreven tests naar de gebruiksveiligheid, de studies naar depletie van residuen en de

klinische studies naar het combinatiegeneesmiddel, worden beschouwd als voldoende motivering om gegevens over het combinatiegeneesmiddel uit het oogpunt van het dierenwelzijn en onnodige dierproeven achterwege te laten, tenzij er een vermoeden is dat interactie tot een hogere toxiciteit leidt.

In voorkomend geval wordt informatie verstrekt over de vervaardigingslocaties en de veiligheidsbeoordeling voor extern materiaal.

5. Aanvragen voor geïnformeerde toestemming

Aanvragen op basis van artikel 19 bevatten de in deel 1 van deze bijlage bedoelde gegevens, mits de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voor het oorspronkelijke geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik de aanvrager toestemming heeft gegeven om te verwijzen naar de gegevens inzake de veiligheid en doeltreffendheid van het dossier van dat geneesmiddel. In dat geval is het niet nodig uitvoerige, kritische samenvattingen over kwaliteit, veiligheid en doeltreffendheid in te dienen.

6. Documentatie voor aanvragen in uitzonderlijke omstandigheden

Een vergunning voor het in de handel brengen kan worden verleend onder bepaalde specifieke voorwaarde en beperkingen, die de aanvrager ertoe verplichten specifieke procedures te volgen, met name met betrekking tot de veiligheid en doeltreffendheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, wanneer de aanvrager, zoals bepaald in artikel 22, kan aantonen dat hij geen volledige gegevens over de doeltreffendheid en de veiligheid bij normaal gebruik kan verschaffen.

BIJLAGE IV
CONCORDANTIETABEL

Richtlijn 2001/82/EG

Richtlijn 2001/82/EG	Deze verordening
Artikel 1	Artikel 4
Artikel 2, lid 1 Artikel 2, lid 2 Artikel 2, lid 3	Artikel 2, lid 1 Artikel 3 Artikel 2, leden 2, 3 en 4
Artikel 3	Artikel 2, lid 4
Artikel 4, lid 2	Artikel 120
Artikel 5	Artikel 5
Artikel 6	Artikel 7, lid 4
Artikel 7	Artikel 119
Artikel 8	Artikel 119, 121
Artikel 9	Artikel 8
Artikel 10	Artikel 115
Artikel 11	Artikelen 116 en 117
Artikel 12	Artikel 7
Artikel 13, lid 1 Artikel 13, leden 2, 3 en 4	Artikel 16 Artikel 18
Artikel 13bis	Artikel 20
Artikel 13ter	Artikel 17
Artikel 13quater	Artikel 19
Artikel 14	Artikel 30
Artikel 16	Artikel 88
Artikel 17	Artikel 89
Artikel 18	Artikel 90

Artikel 19	Artikel 88
Artikel 20	Artikel 88
Artikel 21, lid 1 Artikel 21, lid 2	Artikel 42, lid 1 Artikel 43
Artikel 22	Artikel 45
Artikel 23	Artikel 23, 24
Artikel 24	Artikel 25
Artikel 25	Artikel 28
Artikel 26, lid 3	Artikel 22
Artikel 27	Artikel 55
Artikel 27bis	Artikel 53
Artikel 27ter	Artikel 58
Artikel 28	Artikel 5, lid 2
Artikel 30	Artikel 32
Artikel 31	Artikel 142
Artikel 32	Artikel 46, 48
Artikel 33	Artikel 49
Artikel 35	Artikel 84
Artikel 36	Artikel 85
Artikel 37	Artikel 86
Artikel 38	Artikel 87
Artikel 39	Artikel 58
Artikel 44	Artikel 91
Artikel 45	Artikel 92
Artikel 46	Artikel 93
Artikel 47	Artikel 93
Artikel 48	Artikel 96
Artikel 50	Artikel 98

Artikel 51	Artikel 92
Artikel 52	Artikel 100
Artikel 53	Artikel 100
Artikel 55	Artikel 100
Artikel 56	Artikel 102
Artikel 58	Artikel 9, 10
Artikel 59	Artikel 11
Artikel 60	Artikel 10, lid 3
Artikel 61	Artikel 13
Artikel 65	Artikel 104, 105
Artikel 66	Artikel 107
Artikel 67	Artikel 29
Artikel 68	Artikel 109
Artikel 69	Artikel 112
Artikel 70	Artikel 114
Artikel 71	Artikel 113
Artikel 72	Artikel 74
Artikel 73	Artikel 74
Artikel 74	Artikel 78
Artikel 75	Artikel 78
Artikel 76	Artikel 75
Artikel 78, lid 2	Artikel 131
Artikel 80	Artikel 125
Artikel 81	Artikel 129
Artikel 83	Artikel 132
Artikel 84	Artikel 133
Artikel 85, lid 3	Artikel 123, 124

Artikel 87	Artikel 79, lid 2
Artikel 88	Artikel 7, lid 7
Artikel 95	Artikel 8, lid 2
Artikel 95bis	Artikel 122