

**Art. 3.** Le présent arrêté entre en vigueur le 1<sup>er</sup> octobre 2009.

**Art. 4.** La Ministre qui a les Classes moyennes dans ses attributions, est chargée de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 29 août 2009.

ALBERT

Par le Roi :

La Ministre des P.M.E.,  
des Indépendants, de l'Agriculture et de la Politique scientifique,  
Mme S. LARUELLE

**Art. 3.** Dit besluit treedt in werking op 1 oktober 2009.

**Art. 4.** De Minister bevoegd voor Middenstand is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 29 augustus 2009.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van K.M.O.'s,  
Zelfstandigen, Landbouw en Wetenschapsbeleid,  
Mevr. S. LARUELLE

#### AGENCE FEDERALE DES MEDICAMENTS ET DES PRODUITS DE SANTE

F. 2009 — 3195

[C — 2009/18340]

**10 SEPTEMBRE 2009.** — Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire

ALBERT II, Roi des Belges,  
A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 3, remplacé par la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006, et § 1<sup>er</sup> *quater*, alinéa 6, inséré par la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006;

Vu l'arrêté royal du 14 décembre 2006 concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire;

Vu le Règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires;

Vu la Directive 2009/9/CE de la Commission du 10 février 2009 modifiant la Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires;

Vu l'avis n° 46.992/1 du Conseil d'Etat, donné le 2 juillet 2009, en application de l'article 84, § 1<sup>er</sup>, alinéa 1<sup>er</sup>, 1°, des lois sur le Conseil d'Etat coordonnées le 12 janvier 1973;

Sur la proposition de Notre Ministre de la Santé publique,

Nous avons arrêté et arrêtons :

**Article 1<sup>er</sup>.** A l'article 2 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire, les modifications suivantes sont apportées :

- 1) au point 16), les mots « Règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission du 3 juin 2003 concernant l'examen des modifications des termes d'une AMM délivrée par l'autorité compétente d'un Etat membre pour des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires » sont remplacés par les mots « Règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires »;
- 2) point 17), les mots « Règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission européenne du 3 juin 2003 » sont remplacés par les mots « Règlement (CE) n° 1234/2008 ».

**Art. 2.** A l'article 33 du même arrêté, les modifications suivantes sont apportées :

- 1) au § 2, les mots « Règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission européenne du 3 juin 2003 concernant l'examen des modifications des termes d'une AMM délivrée par l'autorité compétente d'un Etat membre pour des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires » sont remplacés par les mots « Règlement (CE) n° 1234/2008 susmentionné »;

#### FEDERAAL AGENTSCHAP VOOR GENEESMIDDELEN EN GEZONDHEIDSPRODUCTEN

N. 2009 — 3195

[C — 2009/18340]

**10 SEPTEMBER 2009.** — Koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik

ALBERT II, Koning der Belgen,  
Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, Onze Groet.

Gelet op de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, artikel 6, § 1, derde lid, vervangen bij de wet van 1 mei 2006, en § 1 *quater*, zesde lid, ingevoegd bij de wet van 1 mei 2006;

Gelet op het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik;

Gelet op de Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie van 24 november 2008 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik;

Gelet op Richtlijn 2009/9/EG van de Commissie van 10 februari 2009 tot wijziging van Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik;

Gelet op het advies nr. 46.992/1 van de Raad van State, gegeven op 2 juli 2009, met toepassing van artikel 84, § 1, eerste lid, 1°, van de wetten op de Raad van State gecoördineerd op 12 januari 1973;

Op de voordracht van Onze Minister van Volksgezondheid,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

**Artikel 1.** In artikel 2 van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik, worden de volgende wijzigingen aangebracht :

- 1) in punt 16), worden de woorden « Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Commissie van 3 juni 2003 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van een door een bevoegde instantie van een Lidstaat verleende VHB van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik » vervangen door de woorden « Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie van 24 november 2008 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik »;
- 2) in punt 17), worden de woorden « Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Europese Commissie van 3 juni 2003 » vervangen door de woorden « Verordening (EG) nr. 1234/2008 ».

**Art. 2.** In artikel 33 van hetzelfde besluit, worden de volgende wijzigingen aangebracht :

- 1) in § 2, worden de woorden « Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Europese Commissie van 3 juni 2003 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van een door een bevoegde instantie van een Lidstaat verleende VHB van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en diergeneeskundig gebruik » vervangen door de woorden « bovenvermelde Verordening (EG) nr. 1234/2008 »;

- 2) au § 3, les mots « Règlement (CE) n° 1084/2003 » sont remplacés par les mots « Règlement (CE) n° 1234/2008 »;
- 3) au § 4, les mots « Règlement (CE) n° 1084/2003 » sont remplacés par les mots « Règlement (CE) n° 1234/2008 ».

**Art. 3.** A l'article 34, § 1<sup>er</sup>, du même arrêté, les modifications suivantes sont apportées :

- 1) à l'alinéa 3, le chiffre « 10 » est remplacé par le chiffre « 30 »;
- 2) à l'alinéa 4, le chiffre « 10 » est remplacé par le chiffre « 30 ».

**Art. 4.** A l'article 142 du même arrêté, les modifications suivantes sont apportées :

- 1) au point 10), les mots « Règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission européenne du 3 juin 2003 concernant l'examen des modifications des termes d'une AMM délivrée par l'autorité compétente d'un Etat membre pour des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires » sont remplacés par les mots « Règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires »;
- 2) au point 11), les mots « Règlement (CE) n° 1084/2003 du 3 juin 2003 » sont remplacés par les mots « Règlement (CE) n° 1234/2008 ».

**Art. 5.** A l'article 168 du même arrêté, les modifications suivantes sont apportées :

- 1) au § 2, les mots « Règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission européenne du 3 juin 2003 concernant l'examen des modifications des termes d'une AMM délivrée par l'autorité compétente d'un Etat membre pour des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires » sont remplacés par les mots « Règlement (CE) n° 1234/2008 susmentionné »;
- 2) au § 3, les mots « Règlement (CE) n° 1084/2003 » sont remplacés par les mots « Règlement (CE) n° 1234/2008 »;
- 3) au § 4, les mots « Règlement (CE) n° 1084/2003 » sont remplacés par les mots « Règlement (CE) n° 1234/2008 ».

**Art. 6.** A l'article 169, § 1<sup>er</sup>, du même arrêté, les modifications suivantes sont apportées :

- 1) à l'alinéa 3, le chiffre « 10 » est remplacé par le chiffre « 30 »;
- 2) à l'alinéa 4, le chiffre « 10 » est remplacé par le chiffre « 30 ».

**Art. 7.** L'annexe II du même arrêté est remplacée par le texte figurant à l'annexe du présent arrêté.

**Art. 8.** Les articles 1 à 6 du présent arrêté entrent en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2010.

L'article 7 du présent arrêté entre en vigueur le jour de la publication du présent arrêté au *Moniteur belge*.

**Art. 9.** La Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions est chargée de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Châteauneuf-de-Grasse, le 10 septembre 2009.

ALBERT

Par le Roi :

La Ministre de la Santé publique,  
Mme L. ONKELINX

- 2) in § 3, worden de woorden « Verordening (EG) nr. 1084/2003 » vervangen door de woorden « Verordening (EG) nr. 1234/2008 »;
- 3) in § 4, worden de woorden « Verordening (EG) nr. 1084/2003 » vervangen door de woorden « Verordening (EG) nr. 1234/2008 ».

**Art. 3.** In artikel 34, § 1, van hetzelfde besluit, worden de volgende wijzigingen aangebracht :

- 1) in het derde lid, wordt het cijfer « 10 » vervangen door het cijfer « 30 »;
- 2) in het vierde lid, wordt het cijfer « 10 » vervangen door het cijfer « 30 ».

**Art. 4.** In artikel 142 van hetzelfde besluit, worden de volgende wijzigingen aangebracht :

- 1) in punt 10), worden de woorden « Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Commissie van 3 juni 2003 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van een door een bevoegde instantie van een Lidstaat verleende VHB van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik » vervangen door de woorden « Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie van 24 november 2008 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik »;
- 2) in punt 11), worden de woorden « Verordening (EG) nr. 1084/2003 » vervangen door de woorden « Verordening (EG) nr. 1234/2008 ».

**Art. 5.** In artikel 168 van hetzelfde besluit, worden de volgende wijzigingen aangebracht :

- 1) in § 2, worden de woorden « Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Europese Commissie van 3 juni 2003 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van een door een bevoegde instantie van een Lidstaat verleende VHB van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en diergeneeskundig gebruik » vervangen door de woorden « bovenvermelde Verordening (EG) nr. 1234/2008 »;
- 2) in § 3, worden de woorden « Verordening (EG) nr. 1084/2003 » vervangen door de woorden « Verordening (EG) nr. 1234/2008 »;
- 3) in § 4, worden de woorden « Verordening (EG) nr. 1084/2003 » vervangen door de woorden « Verordening (EG) nr. 1234/2008 ».

**Art. 6.** In artikel 169, § 1, van hetzelfde besluit, worden de volgende wijzigingen aangebracht :

- 1) in het derde lid, wordt het cijfer « 10 » vervangen door het cijfer « 30 »;
- 2) in het vierde lid, wordt het cijfer « 10 » vervangen door het cijfer « 30 ».

**Art. 7.** Bijlage II van hetzelfde besluit wordt vervangen door de tekst in de bijlage bij dit besluit.

**Art. 8.** Artikelen 1 tot 6 van dit besluit treden in werking op 1 januari 2010.

Artikel 7 van dit besluit treedt in werking de dag van de bekendmaking van dit besluit in het *Belgisch Staatsblad*.

**Art. 9.** De Minister die de Volksgezondheid in zijn bevoegdheid heeft, is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Châteauneuf-de-Grasse, 10 september 2009.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Volksgezondheid,  
Mevr. L. ONKELINX

ANNEXE II. — NORMES CHIMIQUES, PHARMACEUTIQUES ET ANALYTIQUES, ESSAIS D'INNOCUITE ET ANALYSE DE RESIDUS, ESSAIS PRECLINIQUES ET CLINIQUES APPLICABLES AUX MEDICAMENTS VETERINAIRES

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION ET PRINCIPES GENERAUX

TITRE I<sup>er</sup>. — EXIGENCES RELATIVES AUX MEDICAMENTS VETERINAIRES AUTRES QUE LES MEDICAMENTS VETERINAIRES IMMUNOLOGIQUES

PREMIERE PARTIE. — RESUME DU DOSSIER

A. RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

B. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE

C. RESUMES DETAILLES ET CRITIQUES

DEUXIEME PARTIE. — DONNEES PHARMACEUTIQUES (PHYSICO-CHIMIQUES, BIOLOGIQUES OU MICROBIOLOGIQUES) (QUALITE)

Principes et exigences de base

A. COMPOSITIONS QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DES COMPOSANTS

1. Composition qualitative

2. Termes usuels

3. Composition quantitative

4. Développement galénique

B. DESCRIPTION DU MODE DE FABRICATION

C. CONTROLE DES MATIERES PREMIERES

1. Prescriptions générales

1.1. Substances actives

1.1.1. Substances actives inscrites dans les pharmacopées

1.1.2. Substances actives non inscrites dans une pharmacopée

1.1.3. Caractéristiques physico-chimiques susceptibles d'affecter la biodisponibilité

1.2. Excipients

1.3. Système de fermeture du récipient

1.3.1. Substance active

1.3.2. Produit fini

1.4. Substances d'origine biologique

D. CONTROLES SUR LES PRODUITS INTERMEDIAIRES DE LA FABRICATION

E. CONTROLES DU PRODUIT FINI

1. Caractéristiques générales du produit fini

2. Identification et dosage de la ou des substances actives

3. Identification et dosage des composants de l'excipient

4. Essais d'innocuité

F. ESSAIS DE STABILITE

1. Substance(s) active(s)

2. Produit fini

G. AUTRES INFORMATIONS

TROISIEME PARTIE. — ESSAIS D'INNOCUITE ET ETUDE DES RESIDUS

A. Essais d'innocuité

CHAPITRE I<sup>er</sup>. — CONDUITE DES ESSAIS

1. Identification précise du produit et de sa ou ses substances actives

2. Pharmacologie

2.1. Pharmacodynamique

2.2. Pharmacocinétique

3. Toxicologie

3.1. Toxicité par administration unique

3.2. Toxicité par administration répétée

3.3. Tolérance chez l'animal de destination

3.4. Toxicité au niveau de la reproduction, y compris toxicité pour le développement

3.4.1. Etude des effets au niveau de la reproduction

3.4.2. Etude de la toxicité pour le développement

3.5. Génotoxicité

3.6. Cancérogénicité

3.7. Dérogations

4. Autres exigences

4.1. Etudes particulières

4.2. Propriétés microbiologiques des résidus

4.2.1. Effets éventuels sur la flore intestinale humaine

4.2.2. Effets éventuels sur les micro-organismes utilisés dans la transformation industrielle des denrées alimentaires

4.3. Observations chez l'homme

4.4. Développement d'une résistance

5. Sécurité de l'utilisateur

- 6. Evaluation des risques pour l'environnement
  - 6.1. Evaluation des risques pour l'environnement présentés par les médicaments vétérinaires ne contenant pas d'organismes génétiquement modifiés ou ne consistant pas en de tels organismes
  - 6.2. Evaluation des risques pour l'environnement présentés par les médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes
- CHAPITRE II. — PRESENTATION DES RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS
  - B. Etude des résidus
- CHAPITRE I<sup>er</sup>. — CONDUITE DES ESSAIS
  - 1. Introduction
  - 2. Métabolisme et cinétique des résidus
    - 2.1. Pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, excrétion)
    - 2.2. Déplétion des résidus
  - 3. Méthode d'analyse des résidus
- CHAPITRE II. — PRESENTATION DES RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS
  - 1. Identification du produit
- QUATRIEME PARTIE. — ESSAIS PRECLINIQUES ET CLINIQUES
- CHAPITRE I<sup>er</sup>. — EXIGENCES D'ORDRE PRECLINIQUE
  - A. Pharmacologie
    - A.1. Pharmacodynamique
    - A.2. Développement d'une résistance
    - A.3. Pharmacocinétique
  - B. Tolérance chez l'animal de destination
- CHAPITRE II. — EXIGENCES D'ORDRE CLINIQUE
  - 1. Principes généraux
  - 2. Conduite des essais cliniques
- CHAPITRE III. — RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS
  - 1. Résultats des essais précliniques
  - 2. Résultats des essais cliniques
- TITRE II. — EXIGENCES RELATIVES AUX MEDICAMENTS VETERINAIRES IMMUNOLOGIQUES
- PREMIERE PARTIE. — RESUME DU DOSSIER
  - A. RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS
  - B. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE
  - C. RESUMES DETAILLES ET CRITIQUES
- DEUXIEME PARTIE. — DONNEES CHIMIQUES, PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES/  
MICROBIOLOGIQUES (QUALITE)
  - A. COMPOSITIONS QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DES COMPOSANTS
    - 1. Composition qualitative
    - 2. "Termes usuels"
    - 3. Composition quantitative
    - 4. Développement du produit
  - B. DESCRIPTION DU MODE DE FABRICATION
  - C. PRODUCTION ET CONTROLE DES MATIERES PREMIERES
    - 1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées
    - 2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée
      - 2.1. Matières premières d'origine biologique
      - 2.2. Matières premières d'origine non biologique
  - D. CONTROLES EN COURS DE FABRICATION
  - E. CONTROLES DU PRODUIT FINI
    - 1. Caractéristiques générales du produit fini
    - 2. Identification de la ou des substances actives
    - 3. Titre ou teneur des lots
    - 4. Identification et dosage des adjuvants
    - 5. Identification et dosage des composants de l'excipient
    - 6. Essais d'innocuité
    - 7. Essais de stérilité et de pureté
    - 8. Humidité résiduelle
    - 9. Inactivation
  - F. CONFORMITE DES LOTS
  - G. ESSAIS DE STABILITE
  - H. AUTRES INFORMATIONS
- TROISIEME PARTIE. — ESSAIS D'INNOCUITE
  - A. INTRODUCTION ET EXIGENCES GENERALES
  - B. ESSAIS DE LABORATOIRE
    - 1. Innocuité de l'administration d'une dose
    - 2. Innocuité de l'administration d'une surdose
    - 3. Innocuité de l'administration réitérée d'une dose

4. Etude de la fonction reproductrice
5. Examen des fonctions immunologiques
6. Exigences spécifiques relatives aux vaccins vivants
  - 6.1. Diffusibilité de la souche vaccinale
  - 6.2. Dissémination dans le corps de l'animal vacciné
  - 6.3. Réversion vers l'état de virulence des vaccins atténués
  - 6.4. Propriétés biologiques de la souche vaccinale
  - 6.5. Recombinaison ou réarrangement génomique des souches
7. Sécurité de l'utilisateur
8. Etude des résidus
9. Interactions
- C. ETUDES SUR LE TERRAIN
- D. EVALUATION DES RISQUES POUR L'ENVIRONNEMENT
- E. EVALUATION REQUISE POUR LES MEDICAMENTS VETERINAIRES CONTENANT DES ORGANISMES GENETIQUEMENT MODIFIES OU CONSISTANT EN DE TELS ORGANISMES
- QUATRIEME PARTIE. — ESSAIS D'EFFICACITE
- CHAPITRE I<sup>er</sup>
  1. Principes généraux
  2. Conduite des essais
- CHAPITRE II
  - A. Exigences générales
  - B. Essais de laboratoire
  - C. Etudes sur le terrain
- CINQUIEME PARTIE. — RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS
- A. INTRODUCTION
- B. ETUDES DE LABORATOIRE
- C. ETUDES SUR LE TERRAIN
- SIXIEME PARTIE. — REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES
- TITRE III. — EXIGENCES RELATIVES AUX DEMANDES SPECIFIQUES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
  1. Médicaments vétérinaires génériques
  2. Médicaments vétérinaires biologiques similaires
  3. Usage vétérinaire bien établi
  4. Médicaments vétérinaires contenant une association de substances actives
  5. Demandes avec consentement éclairé
  6. Documentation pour des demandes d'autorisation dans des circonstances exceptionnelles
  7. Demandes mixtes d'autorisation de mise sur le marché
- TITRE IV. — EXIGENCES RELATIVES AUX DEMANDES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DE MEDICAMENTS VETERINAIRES PARTICULIERS
  1. MEDICAMENTS VETERINAIRES IMMUNOLOGIQUES
  2. MEDICAMENTS HOMEOPATHIQUES VETERINAIRES

---

#### INTRODUCTION ET PRINCIPES GENERAUX

1. Les renseignements et les documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché (« AMM ») en vertu de l'article 146 du présent arrêté sont présentés conformément aux exigences de la présente annexe et en tenant compte des lignes directrices publiées par la Commission européenne dans « La réglementation des médicaments dans l'Union européenne », volume 6 B (The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 6 B, Notice to applicants, Veterinary medicinal products, Presentation and Contents of the Dossier), ci-après dénommé « NTA ».

2. Lorsqu'ils préparent le dossier de demande d'AMM, les demandeurs prennent également en considération l'état actuel des connaissances sur les médicaments vétérinaires et les lignes directrices scientifiques relatives à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des médicaments vétérinaires adoptées par l'Agence européenne des médicaments (ci-après dénommée « EMEA »), ainsi que les autres lignes directrices communautaires en matière pharmaceutique publiées dans le NTA.

3. S'agissant des médicaments vétérinaires autres que les médicaments vétérinaires immunologiques, toutes les monographies pertinentes, y compris les monographies générales et les chapitres généraux de la Pharmacopée européenne, sont applicables en ce qui concerne la partie (pharmaceutique) du dossier relative à la qualité (essais physico-chimiques, biologiques et microbiologiques). S'agissant des médicaments vétérinaires immunologiques, toutes les monographies pertinentes, y compris les monographies générales et les chapitres généraux de la Pharmacopée européenne, sont applicables en ce qui concerne les parties du dossier consacrées à la qualité, à l'innocuité et à l'efficacité.

4. Le procédé de fabrication est conforme aux exigences de l'annexe IV du présent arrêté relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments, ou de la Directive 91/412/CEE de la Commission établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments vétérinaires, ainsi qu'aux principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication (BPF), publiés par la Commission dans « La réglementation des médicaments dans l'Union européenne », volume 4.



5. Toute information utile pour l'évaluation du médicament vétérinaire concerné, qu'elle soit favorable ou défavorable, doit être jointe à la demande. Il convient notamment de fournir tous les détails pertinents concernant tout contrôle ou essai incomplet ou abandonné, relatif au médicament vétérinaire.

6. Les essais pharmacologiques et toxicologiques ainsi que les analyses de résidus et les essais d'innocuité sont réalisés conformément aux dispositions relatives aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) définies dans l'arrêté royal du 6 mars 2002 fixant les principes de bonnes pratiques de laboratoire et la vérification de leur mise en application pour les essais effectués sur les substances chimiques, ou dans la Directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques et la Directive 2004/9/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire (BPL).

7. Toutes les expériences sur les animaux soient effectuées conformément à l'arrêté royal du 14 novembre 1993 relatif à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à la Directive 86/609/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques.

8. Aux fins du suivi de l'évaluation des risques/bénéfices, toute nouvelle information ne figurant pas dans la demande d'origine et toute information de pharmacovigilance doivent être soumises à l'AFMPS, CBPV. Après l'octroi d'une AMM, toute modification des données du dossier est soumise à l'AFMPS conformément aux exigences des articles 168 à 171 du présent arrêté, ou, si d'application, à l'EMEA, conformément aux exigences du Règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires, en ce qui concerne les médicaments vétérinaires autorisés.

9. L'évaluation des risques pour l'environnement liés à la dissémination de médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés (OGM) ou consistant en de tels organismes au sens de l'arrêté royal du 21 février 2005 réglementant la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement ou de la Directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la Directive 90/220/CEE du Conseil, est fournie dans le dossier. Les informations sont présentées conformément aux dispositions de l'arrêté royal du 21 février 2005 ou de la Directive 2001/18/CE précitées, et du Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, en tenant compte des documents d'orientation publiés par la Commission.

10. Dans le cas des demandes d'AMM de médicaments vétérinaires préconisés pour des espèces animales ou des indications représentant des créneaux de marché plus limités, il convient de prendre en considération les lignes directrices et/ou les avis scientifiques pertinents.

La présente annexe se divise en quatre titres :

Le titre I décrit les exigences uniformisées applicables aux médicaments vétérinaires autres que les médicaments vétérinaires immunologiques.

Le titre II décrit les exigences uniformisées applicables aux médicaments vétérinaires immunologiques.

Le titre III décrit les types spécifiques de dossiers d'AMM et les exigences correspondantes.

Le titre IV décrit les exigences applicables aux dossiers de certains types de médicaments vétérinaires.

#### TITRE I<sup>er</sup>. — EXIGENCES RELATIVES AUX MEDICAMENTS VETERINAIRES AUTRES QUE LES MEDICAMENTS VETERINAIRES IMMUNOLOGIQUES

Les exigences suivantes s'appliquent aux médicaments vétérinaires autres que les médicaments vétérinaires immunologiques, sauf dispositions contraires du titre III.

##### PREMIERE PARTIE. — RESUME DU DOSSIER

###### A. RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

Le médicament vétérinaire faisant l'objet de la demande est identifié par son nom et par le nom de la ou des substances actives, ainsi que par le dosage et la forme pharmaceutique, le mode et la voie d'administration et par une description de la présentation finale du médicament, y compris l'emballage, l'étiquetage et la notice.

Le demandeur indique son nom et son adresse, le nom et l'adresse des fabricants et des sites impliqués aux différents stades de la production, des essais et de la libération (y compris le fabricant du produit fini et le ou les fabricants de la ou des substances actives) et, le cas échéant, le nom et l'adresse de l'importateur.

Le demandeur doit préciser le nombre et les titres des volumes de documentation soumis à l'appui de la demande et mentionner, le cas échéant, la nature des échantillons fournis.

Le demandeur joint aux renseignements d'ordre administratif un document prouvant que le fabricant est autorisé à produire des médicaments vétérinaires en question, tel que défini à l'article 44 de la Directive 2001/82/CE ou à l'article 12bis de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, ainsi que la liste des pays où une telle autorisation a été délivrée, une copie de tous les RCP tels qu'approuvés par les Etats membres selon l'article 14 de la Directive 2001/82/CE, et la liste des pays dans lesquels une demande a été présentée ou refusée.

###### B. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE

Le demandeur doit proposer un RCP, conformément à l'article 147 du présent arrêté.

Le demandeur doit fournir une proposition de texte pour l'étiquetage du conditionnement primaire et de l'emballage extérieur, ainsi qu'une notice. En outre, il incombe au demandeur de fournir un ou plusieurs échantillons ou maquettes de la ou des présentations finales du médicament vétérinaire; la maquette peut être fournie en noir et blanc et en format électronique, sous réserve d'un accord préalable du ministre ou de son délégué.

###### C. RESUMES DETAILLES ET CRITIQUES

Conformément à l'article 146 du présent arrêté, il convient de fournir des résumés critiques et détaillés concernant les résultats des essais pharmaceutiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques), des essais d'innocuité et des études de résidus, des essais précliniques et cliniques, ainsi que des tests évaluant les risques que le médicament vétérinaire pourrait présenter pour l'environnement.

Chaque résumé détaillé et critique est rédigé en fonction de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt de la demande. Il contient une évaluation des divers contrôles et essais, qui constituent le dossier d'AMM, et aborde tous les points pertinents pour l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament vétérinaire. Il fournit les résultats détaillés des contrôles et essais effectués et des références bibliographiques exactes.

Toutes les données importantes sont résumées dans une annexe et, dans la mesure du possible, présentées sous forme de tableaux ou de graphiques. Les résumés détaillés et critiques ainsi que les annexes doivent comporter des références précises aux informations figurant dans la documentation principale.

Les résumés détaillés et critiques doivent être signés et datés, et accompagnés d'informations sur les titres, la formation et l'expérience professionnelle de l'auteur. Les liens professionnels de l'auteur avec le demandeur doivent être précisés.

Lorsque la substance active a été incluse dans un médicament à usage humain autorisé conformément aux exigences de l'annexe I du présent arrêté, le résumé global de la qualité prévu par le module 2, section 2.3, de ladite annexe peut, le cas échéant, remplacer le résumé concernant la documentation relative à la substance active ou au produit.

Dans le cas d'une demande qui concerne une espèce animale ou des indications représentant des créneaux de marché plus limités, le format du résumé global de la qualité peut être utilisé.

## DEUXIEME PARTIE. — DONNEES PHARMACEUTIQUES (PHYSICO-CHIMIQUES, BIOLOGIQUES OU MICROBIOLOGIQUES) (QUALITE)

### Principes et exigences de base

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'AMM en vertu de l'article 146 du présent arrêté sont présentés conformément aux exigences définies ci-après.

Les données pharmaceutiques (chimiques, biologiques ou microbiologiques) comportent pour la ou les substances actives et pour le médicament vétérinaire fini des informations concernant le procédé de fabrication, la caractérisation et les propriétés, les procédures et les exigences du contrôle de la qualité, ainsi qu'une description de la composition, du développement et de la présentation du médicament vétérinaire.

Toutes les monographies, y compris les monographies générales et les chapitres généraux de la Pharmacopée européenne, ou, à défaut, d'un Etat membre, sont applicables.

Toutes les procédures d'essai respectent les critères d'analyse et de contrôle de la qualité des matières premières et du produit fini et prennent en considération les lignes directrices et les exigences établies. Les résultats des études de validation sont fournis.

La ou les procédures d'essai doivent être détaillées afin d'être reproductibles lors des contrôles effectués à la demande du ministre ou de son délégué; le matériel particulier qui pourrait être employé doit faire l'objet d'une description suffisante, avec schéma éventuel à l'appui. Si nécessaire, la formule des réactifs de laboratoire doit être complétée par le mode de préparation. Pour des procédures d'essai figurant dans la Pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée d'un Etat membre, cette description peut être remplacée par une référence précise à la pharmacopée en question.

Le cas échéant, il y a lieu d'utiliser les références chimiques et biologiques de la Pharmacopée européenne. Si d'autres préparations et normes de référence sont utilisées, elles sont identifiées et décrites en détail.

Lorsque la substance active a été incluse dans un médicament à usage humain autorisé conformément aux exigences de l'annexe I du présent arrêté, les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques/microbiologiques prévues par le module 3 de ladite annexe peuvent, le cas échéant, remplacer la documentation relative à la substance active ou au produit fini.

Dans le cas d'une demande qui concerne une espèce animale ou des indications représentant des créneaux de marché plus limités, le format DTC peut être utilisé.

### A. COMPOSITIONS QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DES COMPOSANTS

#### 1. Composition qualitative

Par "composition qualitative" de tous les composants du médicament, il faut entendre la désignation ou la description :

- de la ou des substances actives,
- des composants des excipients, quelle qu'en soit la nature ou la quantité mise en œuvre, y compris les colorants, conservateurs, adjuvants, stabilisants, épaississants, émulsifiants, correcteurs du goût, aromatisants,
- des éléments de mise en forme pharmaceutique — capsules, gélules — destinés à être ingérés par des animaux ou, plus généralement, à leur être administrés.

Ces indications sont complétées par tout renseignement utile sur le conditionnement primaire et, éventuellement, le conditionnement secondaire et, le cas échéant, sur son mode de fermeture, ainsi que sur les dispositifs avec lesquels le médicament sera utilisé ou administré et qui seront fournis avec le médicament.

#### 2. Termes usuels

Par "termes usuels" destinés à désigner les composants des médicaments vétérinaires, il faut entendre, sans préjudice de l'application des autres dispositions prévues à l'article 146 du présent arrêté :

- pour les composants figurant à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée nationale de l'un des Etats membres, obligatoirement la dénomination principale, retenue par la monographie concernée, avec référence à ladite pharmacopée,
- pour les autres composants, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé, pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, de la dénomination scientifique exacte; les composants dépourvus de dénomination commune internationale ou de désignation scientifique exacte seront désignés par l'indication de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles,
- pour les matières colorantes, la désignation par le numéro "E" qui leur est affecté par l'arrêté royal du 9 octobre 1996 concernant les colorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires ou la Directive 78/25/CEE du Conseil, du 12 décembre 1977, relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les matières pouvant être ajoutées aux médicaments en vue de leur coloration.

#### 3. Composition quantitative

3.1. Pour donner la "composition quantitative" de toutes les substances actives du médicament vétérinaire, il faut selon la forme pharmaceutique préciser, pour chaque substance active, la masse ou le nombre d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de masse ou de volume.

Les unités d'activité biologique sont utilisées pour les substances qui ne peuvent être définies chimiquement. Lorsque l'Organisation mondiale de la santé a défini une unité internationale d'activité biologique, celle-ci est utilisée. Lorsqu'il n'y a pas d'unité internationale, les unités d'activité biologique sont exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance en utilisant, selon le cas, les unités de la Pharmacopée européenne.

Chaque fois que possible, l'activité biologique par unité de masse ou de volume est indiquée. Ces indications sont complétées :

- pour les préparations destinées à une administration unique, par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque substance active contenue dans le récipient unitaire, compte tenu du volume utilisable, le cas échéant après reconstitution,
- pour les médicaments vétérinaires devant être administrés par gouttes, par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque substance active contenue par goutte ou contenue dans le nombre de gouttes correspondant à 1 ml ou à 1 g de la préparation,
- pour les sirops, émulsions, granulés et autres formes pharmaceutiques devant être administrés selon des mesures, par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque substance active par mesure.

3.2. Les substances actives à l'état de composés ou de dérivés sont désignées quantitativement par leur masse globale et, si nécessaire ou significatif, par la masse de la ou des fractions actives de la molécule.

3.3. Pour les médicaments vétérinaires contenant une substance active qui fait l'objet d'une demande d'AMM dans l'un des Etats membres pour la première fois, la composition quantitative d'une substance active qui est un sel ou un hydrate est systématiquement exprimée en fonction de la masse de la fraction ou des fractions actives de la molécule. Par la suite, la composition quantitative de tous les médicaments vétérinaires autorisés dans les Etats membres sera exprimée de la même manière que pour cette même substance active.

#### 4. Développement galénique

Le choix de la composition, des composants, du conditionnement primaire, d'un éventuel conditionnement supplémentaire et de l'emballage extérieur le cas échéant, de même que la fonction prévue des excipients dans le produit fini et le mode de fabrication du produit fini doivent être expliqués et justifiés par des données scientifiques relatives au développement galénique. Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués. Il convient de démontrer que les caractéristiques microbiologiques (pureté microbiologique et activité antimicrobienne) et les instructions d'utilisation sont appropriées pour l'utilisation prévue spécifiée dans le dossier de demande d'AMM.

#### B. DESCRIPTION DU MODE DE FABRICATION

Il y a lieu d'indiquer le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant ainsi que chaque site de production proposé ou chaque installation associée à la fabrication et aux essais.

La description du mode de fabrication, jointe à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 146 du présent arrêté, est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.

À cet effet, cette description comprend au minimum :

- la mention des diverses étapes de la fabrication permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharmaceutique n'ont pas pu provoquer d'altération des composants,
- en cas de fabrication en continu, tous les renseignements sur les garanties d'homogénéité du produit fini,
- la formule réelle de fabrication, avec indication quantitative de toutes les substances utilisées, les quantités d'excipients pouvant toutefois être données de manière approximative, dans la mesure où la forme pharmaceutique le nécessite; il sera fait mention des produits disparaissant au cours de la fabrication; tout surdosage doit être indiqué et justifié,
- la désignation des stades de la fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication et les limites appliquées, lorsque ces essais apparaissent, de par les autres éléments du dossier, nécessaires au contrôle de la qualité du produit fini,
- des études expérimentales de validation du procédé de fabrication et, le cas échéant, un programme de validation des procédés pour les lots à l'échelle de production,
- pour les médicaments stériles, lorsque des conditions de stérilisation ne correspondant pas à la pharmacopée sont utilisées, les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou les procédés de stérilisation mis en œuvre.

#### C. CONTROLE DES MATIERES PREMIERES

##### 1. Prescriptions générales

Pour l'application de la présente section, il faut entendre par "matières premières" tous les composants du médicament vétérinaire et, si besoin est, le récipient y compris son dispositif de fermeture, tels qu'ils sont visés à la section A, point 1.

Le dossier inclut les spécifications et les informations concernant les essais à mener pour le contrôle de la qualité de l'ensemble des lots de matière première.

Les essais de routine à exécuter sur chaque lot de matière première doivent être déclarés dans la demande d'AMM. Si d'autres essais que ceux mentionnés dans une pharmacopée sont utilisés, il convient de le justifier en fournissant la preuve que les matières premières répondent aux exigences de qualité de cette pharmacopée.

Lorsqu'un certificat de conformité a été délivré par la direction européenne de la qualité des médicaments pour une matière première, une substance active ou un excipient, ce certificat constitue la référence à la monographie pertinente de la Pharmacopée européenne.

Lorsqu'il est fait référence à un certificat de conformité, le fabricant fournit, par écrit, au demandeur l'assurance que le procédé de fabrication n'a pas été modifié depuis la délivrance du certificat de conformité par la direction européenne pour la qualité des médicaments.

En vue de prouver que les matières premières sont conformes à la spécification définie, il y a lieu de présenter des certificats d'analyse.



### 1.1. Substances actives

Il y a lieu d'indiquer le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, ainsi que chaque site de production proposé ou chaque installation associée à la fabrication et aux essais d'une substance active.

Pour une substance active bien définie, le fabricant de la substance active, ou le demandeur, peut faire en sorte que les informations suivantes soient adressées directement au ministre ou à son délégué par le fabricant de la substance active, dans un document séparé appelé dossier permanent de la substance active :

- a) une description détaillée du procédé de fabrication;
- b) une description du contrôle de la qualité en cours de fabrication;
- c) une description de la validation des procédés.

Dans ce cas, le fabricant doit cependant fournir au demandeur toutes les données nécessaires qui permettront à ce dernier d'assumer sa propre responsabilité relative au médicament vétérinaire. Le fabricant doit s'engager par écrit vis-à-vis du demandeur à garantir la constance de fabrication d'un lot à l'autre et à s'abstenir de modifier le procédé de fabrication ou les spécifications sans le tenir informé. Les documents et renseignements à l'appui d'une telle modification sont fournis au ministre ou à son délégué; ces documents et renseignements sont également fournis au demandeur lorsqu'ils concernent sa partie du dossier permanent de la substance active.

En outre, lorsque l'on ne dispose pas de certificat de conformité pour la substance active, il y a lieu de fournir des informations sur le mode de fabrication, le contrôle de la qualité et les impuretés, accompagnées d'une démonstration de la structure moléculaire :

1) Les informations relatives au procédé de fabrication incluent une description du procédé de fabrication de la substance active qui représente l'engagement du demandeur concernant la fabrication de la substance active. Il convient d'énumérer toutes les matières nécessaires pour fabriquer la ou les substances actives, en identifiant à quel(s) stade(s) chaque matière est utilisée dans le procédé. Des informations sur la qualité et le contrôle de ces matières sont fournies. Des données démontrant que les matières répondent à des normes appropriées pour l'usage prévu sont présentées.

2) Les informations relatives au contrôle de la qualité mentionnent les essais (y compris les critères d'acceptation) réalisés à chaque étape critique et comprennent des données concernant la qualité et le contrôle des produits intermédiaires, la validation du procédé et/ou les études d'évaluation, le cas échéant. Elles incluent également les données de validation des méthodes d'analyse appliquées à la substance active, le cas échéant.

3) Les informations relatives aux impuretés indiquent les impuretés prévisibles, ainsi que les niveaux et la nature des impuretés observées. Elles contiennent également, le cas échéant, des données sur l'innocuité de ces impuretés.

4) Pour les médicaments vétérinaires biotechnologiques, la démonstration de la structure moléculaire inclut la séquence schématique en acides aminés et la masse moléculaire relative.

#### 1.1.1. Substances actives inscrites dans les pharmacopées

Les monographies générales et spécifiques de la Pharmacopée européenne s'imposent pour toutes les substances actives y figurant.

La conformité des composants aux prescriptions de la Pharmacopée européenne ou de la pharmacopée d'un Etat membre est suffisante pour l'application des dispositions de l'article 146 du présent arrêté. Dans ce cas, la description des méthodes et des procédures analytiques peut être remplacée dans chaque section concernée par une référence appropriée à la pharmacopée en question.

Au cas où une spécification d'une monographie de la Pharmacopée européenne ou de la pharmacopée d'un Etat membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, le ministre ou son délégué peut exiger du demandeur des spécifications plus appropriées, y compris les limites, déterminées à l'aide de procédures d'analyse validées, qui s'appliquent à des impuretés spécifiques.

Le ministre ou son délégué en informe les autorités responsables de la pharmacopée en cause. Le titulaire de l'AMM fournit aux autorités de ladite pharmacopée les renseignements concernant la prétendue insuffisance de la monographie en question et les spécifications supplémentaires qui ont été appliquées.

Lorsque, pour une substance active, il n'existe pas de monographie dans la Pharmacopée européenne, mais que cette substance est décrite dans la pharmacopée d'un Etat membre, cette monographie peut être utilisée.

Lorsqu'une substance active n'est décrite ni dans la Pharmacopée européenne, ni dans la pharmacopée d'un Etat membre, la référence à une monographie d'une pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée, si sa conformité est attestée; dans ce cas, le demandeur soumet une copie de la monographie, accompagnée, le cas échéant, d'une traduction faite sous sa propre responsabilité. Il convient de présenter des données permettant de démontrer l'aptitude de la monographie à contrôler de manière appropriée la qualité de la substance active.

#### 1.1.2. Substances actives non inscrites dans une pharmacopée

Les composants ne figurant dans aucune pharmacopée font l'objet d'une monographie portant sur chacune des rubriques suivantes :

a) la dénomination du composant, répondant aux exigences de la section A, point 2, est complétée par les synonymes soit commerciaux, soit scientifiques;

b) la définition de la substance conforme à celle qui est retenue pour la Pharmacopée européenne est accompagnée de toutes les justifications nécessaires, notamment en ce qui concerne la structure moléculaire. En ce qui concerne les substances ne pouvant être définies que par leur mode de fabrication, celui-ci doit être suffisamment détaillé pour caractériser une substance constante quant à sa composition et à ses effets;

c) les moyens d'identification peuvent être ventilés en techniques complètes, telles qu'elles ont été employées à l'occasion de la mise au point de la substance, et en essais devant être pratiqués de routine;

d) les essais de pureté sont décrits en fonction de chacune des impuretés prévisibles, notamment de celles qui peuvent avoir un effet nocif et, si nécessaire, de celles qui, compte tenu de l'association de substances faisant l'objet de la demande, pourraient présenter une influence défavorable sur la stabilité du médicament ou perturber les résultats analytiques;

e) les analyses et les limites utilisées afin de contrôler les paramètres importants pour le produit fini, tels que la taille des particules et la stérilité, sont décrites et les méthodes sont validées le cas échéant;

f) en ce qui concerne les produits complexes d'origine végétale ou animale, il faut distinguer le cas où des actions pharmacologiques multiples nécessitent un contrôle chimique, physique et biologique des principaux composants, et le cas des produits renfermant un ou plusieurs groupes de principes d'activité analogue, pour lesquels peut être admise une méthode globale de dosage.

Ces données démontrent que l'ensemble de procédures d'essai proposé est suffisant pour contrôler la qualité de la substance active provenant de la source définie.

#### 1.1.3. Caractéristiques physico-chimiques susceptibles d'affecter la biodisponibilité

Les informations ci-après, concernant les substances actives inscrites ou non dans les pharmacopées, sont fournies, en tant qu'éléments de la description générale des substances actives, lorsqu'elles conditionnent la biodisponibilité du médicament vétérinaire :

- forme cristalline et coefficients de solubilité,
- taille des particules, le cas échéant après pulvérisation,
- état d'hydratation,
- coefficient de partage huile/eau,
- valeurs pK/pH.

Les trois premiers tirets ne s'appliquent pas aux substances utilisées uniquement en solution.

#### 1.2. Excipients

Les monographies générales et spécifiques de la Pharmacopée européenne s'imposent pour toutes les substances y figurant.

Les excipients sont conformes aux exigences de la monographie appropriée de la Pharmacopée européenne. Lorsqu'une telle monographie n'existe pas, il est possible de faire référence à la pharmacopée d'un État membre. En l'absence d'une telle monographie, il est possible de faire référence à la pharmacopée d'un pays tiers. Dans ce cas, la conformité de cette monographie doit être attestée. Le cas échéant, des analyses additionnelles visant à contrôler les paramètres tels que la taille des particules, la stérilité et les solvants résiduels complètent les exigences de la monographie. En l'absence de toute monographie figurant dans une pharmacopée, une spécification est proposée et justifiée. Il y a lieu de respecter les exigences relatives aux spécifications, telles qu'elles sont décrites dans la section 1.1.2, points a) à e), concernant les substances actives. Les méthodes proposées et les données de validation qui les étayent sont présentées.

Les matières colorantes destinées à être incorporées dans des médicaments vétérinaires doivent satisfaire aux exigences de l'arrêté royal du 9 octobre 1996 ou de la Directive 78/25/CEE précités, à l'exception de certains médicaments vétérinaires à usage topique, tels que les colliers insecticides et les marques auriculaires, où l'utilisation d'autres matières colorantes est justifiée.

Les matières colorantes respectent les critères de pureté définis dans l'arrêté royal du 14 juillet 1997 relatif aux critères de pureté des additifs pouvant être utilisés dans les denrées alimentaires ou la Directive 95/45/CE de la Commission du 26 juillet 1995, établissant des critères de pureté spécifiques pour les colorants pouvant être utilisés dans les denrées alimentaires.

Pour les excipients nouveaux, à savoir l'excipient ou les excipients utilisés pour la première fois dans un médicament vétérinaire ou suivant une nouvelle voie d'administration, il y a lieu de fournir les détails complets de la fabrication, de la caractérisation et des contrôles, en les accompagnant de références aux données d'innocuité cliniques et non cliniques.

#### 1.3. Système de fermeture du récipient

##### 1.3.1. Substance active

Il convient de fournir des informations sur le système de fermeture du récipient de la substance active. Le niveau d'information requis est déterminé par l'état physique (liquide, solide) de la substance active.

##### 1.3.2. Produit fini

Il convient de fournir des informations sur le système de fermeture du récipient du produit fini. Le niveau d'information requis est déterminé par la voie d'administration du médicament vétérinaire et par l'état physique (liquide, solide) de la forme de dosage.

Les matériaux d'emballage sont conformes aux exigences de la monographie appropriée de la Pharmacopée européenne. Lorsqu'une telle monographie n'existe pas, il est possible de faire référence à la pharmacopée d'un État membre. En l'absence d'une telle monographie, il est possible de faire référence à la pharmacopée d'un pays tiers. Dans ce cas, la conformité de cette monographie doit être attestée.

En l'absence de toute monographie figurant dans une pharmacopée, une spécification est proposée et justifiée pour les matériaux d'emballage.

Il y a lieu de fournir des données scientifiques sur le choix et la conformité des matériaux d'emballage.

Pour les nouveaux matériaux d'emballage en contact avec le produit, il convient de présenter des informations sur leur composition, leur fabrication et leur innocuité.

Des spécifications et, le cas échéant, des données de performances sont présentées pour tout dispositif de dosage ou d'administration fourni avec le médicament vétérinaire.

#### 1.4. Substances d'origine biologique

Lorsque des matières de départ telles que des micro-organismes, des tissus d'origine végétale ou animale, des cellules ou des liquides biologiques (y compris le sang) d'origine humaine ou animale, ou des constructions cellulaires biotechnologiques, sont utilisées dans la fabrication du médicament vétérinaire, l'origine et l'historique des matières premières doivent être décrits et documentés.

La description des matières premières doit couvrir la stratégie de production, les procédés de purification/d'inactivation, avec leur validation, et toutes les procédures de contrôle en cours de fabrication destinées à assurer la qualité, la sécurité et la conformité des lots du produit fini.

Lorsque des banques de cellules sont utilisées, il doit être démontré que les caractéristiques des cellules restent inchangées au niveau de passage utilisé pour la production et au-delà.

Il y a lieu de rechercher la présence d'agents étrangers dans le matériel souche, les banques de cellules, les mélanges de sérums et, chaque fois que possible, dans les matières de départ dont ils sont dérivés.

Lorsque des matières premières d'origine animale ou humaine sont utilisées, les mesures destinées à garantir l'absence d'agents potentiellement pathogènes doivent être décrites.

Si la présence d'agents étrangers potentiellement pathogènes est inévitable, la matière correspondante n'est utilisée que dans le cas où la suite du traitement assure leur élimination et/ou inactivation; cela doit être validé.

Il convient de fournir une documentation attestant que le matériel souche, les banques de cellules, les lots de sérum et les autres matières d'origine animale jouant un rôle dans la transmission des EST sont conformes à la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire, ainsi qu'à la monographie correspondante de la Pharmacopée européenne. Les certificats de conformité délivrés par la direction européenne de la qualité des médicaments, assortis d'un renvoi à la monographie concernée de la Pharmacopée européenne, peuvent être utilisés pour prouver la conformité.

#### D. CONTROLES SUR LES PRODUITS INTERMEDIAIRES DE LA FABRICATION

Le dossier inclut des renseignements concernant les contrôles du produit qui peuvent être réalisés à un stade intermédiaire du procédé de fabrication, en vue de garantir la cohérence des caractéristiques techniques et du processus de production.

Ces contrôles sont indispensables pour vérifier la conformité du médicament vétérinaire à la formule, lorsque, à titre exceptionnel, le demandeur présente une procédure analytique du produit fini ne comportant pas le dosage de la totalité des substances actives (ou des composants de l'excipient soumis aux mêmes exigences que les substances actives).

Il en est de même lorsque les vérifications effectuées en cours de fabrication conditionnent le contrôle de la qualité du produit fini, notamment dans le cas où le médicament est essentiellement défini par son procédé de fabrication.

Lorsqu'un produit intermédiaire peut être stocké avant transformation ultérieure ou assemblage primaire, une durée de conservation doit être définie sur la base des données résultant des études de stabilité.

#### E. CONTROLES DU PRODUIT FINI

Pour le contrôle du produit fini, le lot d'un médicament est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même quantité initiale et ayant été soumis à la même série d'opérations de fabrication et/ou de stérilisation ou, dans le cas d'un processus de production continu, l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé.

La demande d'AMM énumère les essais qui sont pratiqués en routine sur chaque lot de produit fini. La fréquence des essais qui ne sont pas pratiqués en routine est indiquée. Les limites à la libération doivent être indiquées.

Le dossier comprend des renseignements relatifs aux contrôles effectués sur le produit fini à la libération. Ceux-ci sont présentés conformément aux prescriptions énumérées ci-après.

Les dispositions des monographies pertinentes et des chapitres généraux de la Pharmacopée européenne ou, à défaut, d'un Etat membre, s'appliquent à tous les produits qui y sont définis.

Si les procédures et les limites utilisées pour les essais ne sont pas celles qui figurent dans les monographies pertinentes et les chapitres généraux de la Pharmacopée européenne ni, à défaut, dans la pharmacopée d'un Etat membre, il convient de fournir la preuve que le produit fini sous la forme pharmaceutique concernée répondrait aux exigences de qualité de cette pharmacopée, s'il était contrôlé conformément à ces monographies.

##### 1. Caractéristiques générales du produit fini

Certains contrôles des caractéristiques générales d'un produit figurent obligatoirement parmi les essais pratiqués sur le produit fini. Ces contrôles portent, chaque fois que cela est possible, sur la détermination des masses moyennes et des écarts maximaux, sur les essais mécaniques, physiques, chimiques ou microbiologiques, sur les caractéristiques organoleptiques et sur les caractéristiques physiques telles que la densité, le pH, et l'indice de réfraction. Pour chacune de ces caractéristiques, des normes et limites doivent être définies, dans chaque cas particulier, par le demandeur.

Les conditions de l'expérience, le cas échéant l'appareillage et le matériel utilisés et les normes sont décrits avec précision, lorsqu'ils ne figurent pas dans la Pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée nationale des Etats membres; il en est de même dans les cas où les méthodes prévues par lesdites pharmacopées ne sont pas applicables.

En outre, les formes pharmaceutiques solides, devant être administrées par voie orale, sont soumises à des études in vitro de la libération et de la vitesse de dissolution de la ou des substances actives, sauf justification contraire. Ces études sont effectuées également en cas d'administration par une autre voie, si le ministre ou son délégué l'estime nécessaire.

##### 2. Identification et dosage de la ou des substances actives

L'identification et le dosage de la ou des substances actives seront réalisés, soit sur un échantillon moyen du lot de fabrication, soit sur un certain nombre d'unités de prise considérées isolément.

Sauf justification appropriée, les écarts maximaux acceptables pour la teneur en substance active ne peuvent dépasser  $\pm 5\%$  dans le produit fini, au moment de la fabrication.

Sur la base des essais de stabilité, le fabricant propose et justifie les limites maximales d'écart pour la teneur en substance active dans le produit fini valables jusqu'à la fin de la durée de conservation proposée.

Dans certains cas de mélanges particulièrement complexes dans lesquels le dosage de substances actives, nombreuses ou en faible proportion, nécessiterait des recherches délicates difficilement applicables à chaque lot de fabrication, il est toléré qu'une ou plusieurs substances actives ne soient pas dosées dans le produit fini à la condition expresse que les dosages soient effectués sur des produits intermédiaires de la fabrication. Cette technique simplifiée ne peut pas être étendue à la caractérisation desdites substances. Elle est complétée par une méthode d'évaluation quantitative permettant au ministre ou à son délégué de faire vérifier la conformité aux spécifications du médicament commercialisé.

Un essai d'activité biologique in vitro ou in vivo est obligatoire lorsque les méthodes physico-chimiques sont insuffisantes pour renseigner sur la qualité du produit. Chaque fois que cela sera possible, un tel essai comprendra des matériaux de référence et une analyse statistique permettant la détermination des limites de confiance. Lorsque ces essais ne peuvent être faits sur le produit fini, ils peuvent être réalisés à un stade intermédiaire, le plus tard possible dans le processus de fabrication.

Lorsqu'il se produit une dégradation au cours de la fabrication du produit fini, il convient d'indiquer les taux maximaux acceptables en produits de dégradation, pour chaque produit et pour la totalité, immédiatement après la fabrication.

Lorsque les indications fournies à la section B font apparaître un surdosage important en substance active pour la fabrication du médicament, ou lorsque les données de stabilité montrent que le dosage de la substance active diminue au stockage, la description des méthodes de contrôle du produit fini comporte, le cas échéant, l'étude chimique, voire toxico-pharmacologique de l'altération subie par cette substance avec, éventuellement, caractérisation et/ou dosage des produits de dégradation.

### 3. Identification et dosage des composants de l'excipient

Font obligatoirement l'objet d'un essai d'identification et d'un essai limite supérieur et inférieur chaque conservateur antimicrobien individuel et tout excipient susceptible d'affecter la biodisponibilité de la substance active, à moins que la biodisponibilité ne soit garantie par d'autres essais appropriés. Font obligatoirement l'objet d'un essai d'identification et d'un essai limite supérieur tout antioxygène et tout excipient susceptibles d'avoir une action défavorable sur les fonctions organiques; les antioxygènes sont également soumis à un essai limite inférieur à la libération.

### 4. Essais d'innocuité

Indépendamment des essais toxico-pharmacologiques présentés avec la demande d'AMM, des essais d'innocuité, tels que des essais de stérilité et d'endotoxine bactérienne, figurent au dossier analytique, chaque fois qu'ils doivent être pratiqués en routine pour vérifier la qualité du produit.

## F. ESSAIS DE STABILITE

### 1. Substance(s) active(s)

Il y a lieu de définir une date de recontrôle et les conditions de conservation de la substance active, sauf lorsque cette substance fait l'objet d'une monographie dans la Pharmacopée européenne et que le fabricant du produit fini soumet la substance active à une nouvelle série complète de contrôles, immédiatement avant son utilisation dans la fabrication du produit fini.

La date de recontrôle et les conditions de conservation définies doivent être justifiées par des données de stabilité. Il convient de présenter le type d'études de stabilité réalisées, les protocoles utilisés, les procédures analytiques employées et leur validation, en les accompagnant de résultats détaillés. L'engagement en matière de stabilité et un résumé du protocole doivent être fournis.

Toutefois, lorsqu'il existe, pour la substance active provenant de la source proposée, un certificat de conformité et que ce dernier prévoit une date de recontrôle et les conditions de conservation, les données sur la stabilité de la substance active provenant de cette source ne sont pas nécessaires.

### 2. Produit fini

Le demandeur est tenu de décrire les recherches ayant permis de déterminer la durée de conservation proposée, les conditions de conservation recommandées et les spécifications à la fin de la durée de conservation.

Il convient de présenter le type d'études de stabilité réalisées, les protocoles utilisés, les procédures analytiques employées et leur validation, en les accompagnant de résultats détaillés.

Lorsqu'un produit fini doit être reconstitué ou dilué avant administration, il convient de préciser la durée de conservation proposée et la spécification du produit reconstitué/dilué, en fournissant à l'appui les données de stabilité appropriées.

Pour les récipients contenant plusieurs doses, la durée de conservation du produit après une première ouverture doit être justifiée, le cas échéant, par des données de stabilité et des spécifications d'utilisation doivent être définies.

Lorsqu'un produit fini est susceptible de donner des produits de dégradation, le demandeur doit les signaler en indiquant les méthodes d'identification et les procédures d'analyse.

Les conclusions doivent comporter les résultats des analyses justifiant la durée de conservation proposée et, s'il y a lieu, la durée d'utilisation, dans les conditions de conservation recommandées, ainsi que les spécifications du produit fini à l'issue de la durée de conservation, et de la durée d'utilisation, s'il y a lieu, du produit fini, dans les conditions de conservation préconisées.

Il convient d'indiquer le taux maximal acceptable en produits de dégradation, pour chaque produit et pour la totalité, à l'issue de la durée de conservation.

Une étude sur l'interaction du produit et du récipient est présentée dans tous les cas où un risque de cet ordre peut être envisagé, notamment lorsqu'il s'agit de préparations injectables.

L'engagement en matière de stabilité et un résumé du protocole sont fournis.

## G. AUTRES INFORMATIONS

Les informations relatives à la qualité du médicament vétérinaire non couvertes dans les sections précédentes peuvent être incluses dans le dossier.

Dans le cas des prémélanges médicamenteux (produits destinés à être incorporés dans des aliments médicamenteux pour animaux), il convient de présenter des informations concernant les taux d'inclusion, les modalités d'incorporation, l'homogénéité, la compatibilité et la stabilité des aliments, ainsi que la durée de conservation proposée. Il est également nécessaire de fournir des spécifications en ce qui concerne les aliments médicamenteux pour animaux, fabriqués à partir de prémélanges conformément au mode d'emploi préconisé.

## TROISIEME PARTIE. — ESSAIS D'INNOCUITE ET ETUDE DES RESIDUS

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'AMM en vertu de l'article 146 du présent arrêté, sont présentés conformément aux exigences indiquées ci-après.

### A. Essais d'innocuité

#### CHAPITRE I. — CONDUITE DES ESSAIS

La documentation sur l'innocuité doit mettre en évidence :

a) l'éventuelle toxicité du médicament vétérinaire et ses effets dangereux ou indésirables dans les conditions d'emploi prévues chez l'animal; ceux-ci devant être estimés en fonction de la gravité de l'état pathologique;

b) les éventuels effets indésirables sur l'homme associés aux résidus du médicament vétérinaire ou de la substance contenus dans les denrées alimentaires provenant des animaux traités et les inconvénients de ces résidus pour la transformation industrielle de denrées alimentaires;

c) les dangers pour l'homme qui peuvent éventuellement être associés à une exposition au médicament vétérinaire, par exemple au moment de l'administration à l'animal;

d) les risques éventuels auxquels l'emploi du médicament vétérinaire expose l'environnement.

Tous les résultats doivent être fiables et généralisables. Dans la mesure où cela paraît justifié, des procédés mathématiques et statistiques seront utilisés pour l'élaboration des méthodes expérimentales et l'appréciation des résultats. En outre, il convient de fournir des informations sur le potentiel thérapeutique du produit et sur les dangers liés à son emploi.



Dans certains cas, il peut être nécessaire d'étudier les métabolites du composé parental si ceux-ci représentent les résidus en question.

Lorsqu'un excipient est utilisé pour la première fois dans le domaine pharmaceutique, il doit être considéré comme une substance active.

#### 1. Identification précise du produit et de sa ou ses substances actives

- la dénomination commune internationale (DCI),
- la dénomination de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA),
- le numéro du Chemical Abstract Service (CAS),
- la classification thérapeutique, pharmacologique et chimique,
- les synonymes et abréviations,
- la formule structurale,
- la formule moléculaire,
- le poids moléculaire,
- le degré de pureté,
- la composition qualitative et quantitative des impuretés,
- la description des propriétés physiques,
- le point de fusion,
- le point d'ébullition,
- la pression de vapeur,
- la solubilité dans l'eau et dans les solvants organiques exprimée en g/l, en indiquant la température,
- la densité,
- les spectres de réfraction, de rotation, etc.,
- la formule du produit.

#### 2. Pharmacologie

Les études pharmacologiques sont d'une importance primordiale car elles permettent de mieux appréhender les mécanismes responsables de l'effet thérapeutique du médicament vétérinaire. C'est pourquoi ces études réalisées chez les espèces animales expérimentales et chez les espèces animales de destination doivent être incluses dans la quatrième partie.

Par ailleurs, les études pharmacologiques peuvent également participer à l'élucidation des phénomènes toxicologiques. En outre, les effets pharmacologiques qui apparaissent en l'absence de réponse toxique, ou à une dose inférieure à la dose toxique doivent être pris en considération lors de l'appréciation de l'innocuité d'un médicament vétérinaire.

Voilà pourquoi la documentation relative à l'innocuité doit toujours être précédée d'une description détaillée des recherches pharmacologiques pratiquées sur des animaux de laboratoire et de toutes les observations pertinentes effectuées au cours des études cliniques portant sur l'animal de destination.

##### 2.1. Pharmacodynamique

Il y a lieu de fournir des informations sur le mécanisme d'action de la ou des substances actives, ainsi que des données sur les effets pharmacodynamiques primaires et secondaires, afin de permettre une meilleure compréhension des effets indésirables dans les études réalisées chez l'animal.

##### 2.2. Pharmacocinétique

Il convient de fournir des données sur le devenir de la substance active et de ses métabolites chez les espèces utilisées pour les études toxicologiques, notamment sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME). Les données seront corrélées avec les conclusions sur le rapport dose-effet des études pharmacologiques et toxicologiques, afin de déterminer les niveaux appropriés d'exposition. Il y a lieu d'inclure, dans la quatrième partie, une comparaison avec les données pharmacocinétiques provenant des études réalisées chez les espèces cibles (quatrième partie, chapitre I, section A.2), afin d'évaluer la pertinence des résultats obtenus dans les études de toxicité pour les espèces cibles.

#### 3. Toxicologie

La documentation relative à la toxicologie doit être conforme aux lignes directrices publiées par l'EMEA en ce qui concerne la démarche générale en matière d'essais et les orientations relatives à certaines études spécifiques. Ces lignes directrices portent sur les points suivants :

1) les essais de base requis pour tous les nouveaux médicaments vétérinaires devant être utilisés chez des animaux producteurs d'aliments, en vue d'apprécier l'innocuité des résidus présents dans les denrées alimentaires destinées à la consommation humaine;

2) les essais supplémentaires éventuellement requis en raison de préoccupations spécifiques d'ordre toxicologique, telles que celles associées à la structure, à la classe et au mode d'action de la ou des substances actives;

3) les essais spéciaux susceptibles de contribuer à l'interprétation des données obtenues lors des essais de base ou des essais supplémentaires.

Les études seront menées sur la ou les substances actives et non sur le produit formulé. Lorsque des études du produit formulé sont nécessaires, cela est précisé dans le texte qui suit.

##### 3.1. Toxicité par administration unique

Les études de toxicité par administration unique peuvent être utilisées pour prédire :

- les effets éventuels d'un surdosage aigu sur les espèces de destination,
- les effets éventuels d'une administration accidentelle à l'homme,
- les doses qu'il peut être utile d'employer dans les études de toxicité par administration répétée.

Les études de toxicité par administration unique doivent renseigner sur les effets de toxicité aiguë de la substance, ainsi que sur le laps de temps s'écoulant avant leur apparition et leur atténuation.

Les études à mener doivent être sélectionnées en vue de fournir des informations sur la sécurité des utilisateurs; ainsi, s'il est prévu que l'homme peut être exposé à des quantités non négligeables du médicament vétérinaire par inhalation ou par contact cutané, les voies d'exposition en cause doivent être étudiées.



### 3.2. Toxicité par administration répétée

Les épreuves de toxicité par administration répétée ont pour objet de mettre en évidence les altérations physiologiques et/ou pathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance active ou de l'association de substances actives et d'établir les conditions d'apparition de ces altérations en fonction de la posologie.

Dans le cas de substances pharmacologiquement actives ou de médicaments vétérinaires exclusivement destinés à des animaux non producteurs d'aliments, il suffit normalement d'effectuer une étude de toxicité par administration répétée sur une espèce d'animaux de laboratoire. Cette étude peut être remplacée par une étude portant sur l'animal de destination. Le choix de la fréquence et de la voie d'administration ainsi que de la durée de l'étude doit tenir compte des conditions d'utilisation clinique proposées. L'expérimentateur doit justifier l'étendue et la durée des essais ainsi que les doses choisies.

Dans le cas de substances ou de médicaments vétérinaires destinés à être utilisés chez des animaux producteurs d'aliments, des essais de toxicité par administration répétée (90 jours) doivent être effectués sur une espèce de rongeurs et sur une espèce de non-rongeurs, afin d'identifier les organes cibles et les limites toxicologiques et de déterminer les espèces appropriées et les doses à utiliser lors des essais de toxicité chronique, le cas échéant.

L'expérimentateur doit justifier le choix des espèces en tenant compte de l'état des connaissances scientifiques relatives au métabolisme du produit chez l'animal et chez l'homme. La substance soumise à l'essai doit être administrée par voie orale. L'expérimentateur doit clairement indiquer les raisons du choix du mode et de la fréquence des administrations ainsi que de la durée des essais.

La dose la plus élevée doit normalement être choisie de façon à faire apparaître les effets nocifs. Les doses les plus faibles ne doivent produire aucun signe de toxicité.

L'appréciation des effets toxiques est faite sur la base de l'examen du comportement, de la croissance, de la formule sanguine et des épreuves physiologiques, particulièrement celles qui se rapportent aux organes excréteurs, ainsi que sur la base des comptes rendus nécropsiques accompagnés des données histologiques qui s'y rattachent. Le type et l'étendue de chaque catégorie d'examen sont choisis compte tenu de l'espèce animale utilisée et de l'état des connaissances scientifiques.

Dans les cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions du présent arrêté, les essais par administration répétée peuvent, sur justification par l'expérimentateur, être simplifiés d'une manière adéquate, sauf dans le cas où l'examen des toxicités a révélé des phénomènes de potentialisation ou des effets toxiques nouveaux.

### 3.3. Tolérance chez l'animal de destination

Il convient de fournir un résumé de tous les signes d'intolérance observés au cours des études pratiquées, généralement avec la formulation finale, chez l'animal de destination, en conformité avec les exigences énoncées dans la quatrième partie, chapitre I, section B. Les études effectuées, les doses pour lesquelles il se manifeste une intolérance et les espèces et souches concernées doivent être identifiées. Toute altération physiologique imprévue doit également faire l'objet d'une description détaillée. Les rapports complets de ces études sont inclus dans la quatrième partie.

### 3.4. Toxicité au niveau de la reproduction, y compris toxicité pour le développement

#### 3.4.1. Etude des effets au niveau de la reproduction

Cette étude a pour objet d'identifier des altérations possibles de la fonction reproductrice mâle ou femelle ou des effets néfastes pour la descendance dus à l'administration du médicament vétérinaire ou de la substance à l'étude.

Dans le cas de substances pharmacologiquement actives ou de médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs d'aliments, l'étude des conséquences sur la reproduction doit être pratiquée sous la forme d'une étude de reproduction portant sur plusieurs générations, afin de déceler les effets éventuels sur la reproduction des mammifères. Ces effets concernent la fertilité mâle et femelle, l'accouplement, la conception, l'implantation, la capacité à mener une gestation à terme, la parturition, la lactation, la survie, la croissance et le développement de la descendance de la naissance au sevrage, la maturité sexuelle et la fonction reproductrice ultérieure de la descendance à l'âge adulte. Il convient d'utiliser au moins trois doses différentes. La dose la plus élevée doit normalement être choisie de façon à faire apparaître des effets nocifs. Les doses les plus faibles ne doivent produire aucun signe de toxicité.

#### 3.4.2. Etude de la toxicité pour le développement

Dans le cas de substances pharmacologiquement actives ou de médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs d'aliments, des études de toxicité pour le développement doivent être réalisées. Ces études visent à déceler d'éventuels effets indésirables sur la femelle gravide et sur le développement de l'embryon et du fœtus à la suite d'une exposition de la femelle, de l'implantation au jour précédant la date de mise bas prévue, en passant par la période de gestation. Ces effets indésirables incluent une toxicité accrue par rapport à celle observée chez des femelles non gravides, la mort embryo-fœtale, une croissance fœtale altérée et des modifications structurelles chez le fœtus. Une étude de toxicité pour le développement doit être pratiquée chez le rat. Selon les résultats, il pourrait se révéler nécessaire de mener une étude sur une seconde espèce, conformément aux lignes directrices établies.

Dans le cas de substances pharmacologiquement actives ou de médicaments non destinés à des animaux producteurs d'aliments, une étude de toxicité pour le développement doit être réalisée sur au moins une espèce, qui peut être l'animal de destination, si le produit est destiné à des femelles qui pourraient être utilisées pour l'élevage. Toutefois, dans les cas où l'utilisation du médicament vétérinaire entraînerait une exposition significative des utilisateurs, des études standard de toxicité pour le développement doivent être menées.

### 3.5. Génotoxicité

Il convient de réaliser des études du potentiel génotoxique, afin de mettre en évidence les modifications qu'une substance pourrait provoquer dans le matériel génétique des cellules. Il y a lieu d'évaluer les propriétés génotoxiques de toute substance destinée à être incluse pour la première fois dans un médicament vétérinaire.

Une batterie standard d'études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* doit normalement être menée sur la ou les substances actives, conformément aux lignes directrices établies. Dans certains cas, il peut également être nécessaire d'étudier un ou plusieurs métabolites que l'on retrouve sous forme de résidus dans les denrées alimentaires.

### 3.6. Cancérogénéité

La décision de mener ou non des études de cancérogénéité doit se fonder sur les résultats des études de génotoxicité, les rapports structure-activité et les conclusions des études de toxicité systémique qui pourraient être pertinents pour les études à plus long terme des lésions néoplasiques.

Il y a lieu de prendre en considération toute spécificité d'espèce connue du mécanisme de toxicité, ainsi que toute différence de métabolisme entre les espèces utilisées pour les études, les espèces animales de destination et les êtres humains.

Lorsque des études de cancérogénéité sont nécessaires, une étude de deux ans sur le rat et une étude de dix-huit mois sur la souris sont habituellement requises. Sous réserve d'une justification scientifique appropriée, les études de cancérogénéité peuvent être menées sur une seule espèce de rongeurs, de préférence le rat.

### 3.7. Dérogations

Dans le cas où un médicament vétérinaire est destiné à un usage topique, l'absorption systémique doit être étudiée chez l'animal de destination. S'il est prouvé que l'absorption systémique est négligeable, les études de toxicité par administration répétée, les études de toxicité sur la fonction reproductrice et les études de cancérogénéité peuvent être supprimées, sauf dans le cas où :

- dans les conditions d'emploi recommandées, une ingestion orale du médicament vétérinaire par l'animal est prévisible,
- dans les conditions d'emploi recommandées, une exposition de l'utilisateur du médicament vétérinaire par d'autres voies que la voie cutanée est prévisible, ou
- la substance active ou ses métabolites peuvent passer dans des denrées alimentaires provenant de l'animal traité.

## 4. Autres exigences

### 4.1. Etudes particulières

Pour des groupes spécifiques de substances ou lorsque les effets observés chez l'animal au cours des études de toxicité par administration répétée comprennent des altérations symptomatiques, par exemple, d'une immunotoxicité, d'une neurotoxicité ou d'un dysfonctionnement endocrinien, des essais supplémentaires sont requis, par exemple des études de sensibilisation ou des tests de neurotoxicité différée. Selon la nature du produit, il peut se révéler nécessaire de mener des études additionnelles afin d'apprécier le mécanisme sous-jacent de l'effet toxique ou le potentiel d'irritation. Ces études sont généralement menées sur la formulation finale.

L'élaboration de ce type d'études et l'évaluation des résultats doivent tenir compte de l'état des connaissances scientifiques et des lignes directrices établies.

### 4.2. Propriétés microbiologiques des résidus

#### 4.2.1. Effets éventuels sur la flore intestinale humaine

Il convient d'étudier le risque microbiologique potentiel auquel les résidus de produits antimicrobiens exposent la flore intestinale humaine en tenant compte des lignes directrices établies.

#### 4.2.2. Effets éventuels sur les micro-organismes utilisés dans la transformation industrielle des denrées alimentaires

Dans certains cas, il peut être nécessaire de procéder à des expériences visant à déterminer si les résidus microbiologiquement actifs peuvent interférer dans les procédés technologiques utilisés pour la transformation industrielle des denrées alimentaires.

### 4.3. Observations chez l'homme

Le dossier doit comporter des renseignements indiquant si les substances pharmacologiquement actives du médicament vétérinaire sont employées comme médicaments en médecine humaine; si tel est le cas, il y a lieu de rapporter tous les effets constatés (y compris les effets indésirables) sur l'homme et leur cause, dans la mesure où ils peuvent avoir de l'importance pour l'appréciation de l'innocuité du médicament vétérinaire, en intégrant le cas échéant les conclusions d'études publiées; lorsque des substances contenues dans le médicament vétérinaire ne sont pas ou ne sont plus employées comme médicament en médecine humaine, il convient d'en donner les raisons.

### 4.4. Développement d'une résistance

Dans le cas des médicaments vétérinaires, il est nécessaire de fournir des données concernant l'émergence de bactéries résistantes susceptibles d'avoir des répercussions sur la santé humaine. Le mécanisme de développement d'une telle résistance est particulièrement important à cet égard. S'il y a lieu, des mesures visant à limiter le développement d'une résistance lié à l'utilisation prévue du médicament vétérinaire doivent être proposées.

La résistance présentant un intérêt dans le cadre d'une utilisation clinique du produit doit être traitée conformément aux prescriptions de la quatrième partie. Le cas échéant, il convient de faire référence aux données figurant dans la quatrième partie.

## 5. Sécurité de l'utilisateur

La présente section comprend un examen des effets observés dans les sections précédentes et les met en rapport avec le type et l'ampleur de l'exposition humaine au produit, en vue de la formulation d'avertissements appropriés à l'utilisateur et d'autres mesures de gestion des risques.

### 6. Evaluation des risques pour l'environnement

6.1. Evaluation des risques pour l'environnement présentés par les médicaments vétérinaires ne contenant pas d'organismes génétiquement modifiés ou ne consistant pas en de tels organismes

Il convient de mener une évaluation des risques pour l'environnement afin d'apprécier les effets nocifs éventuels que l'utilisation du médicament vétérinaire pourrait avoir sur l'environnement et d'identifier les risques liés à ces effets. L'évaluation doit également rechercher toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques.

Cette évaluation doit normalement être réalisée en deux étapes. La première étape de l'évaluation est obligatoire dans tous les cas. Il y a lieu de fournir les détails de l'évaluation conformément aux lignes directrices établies. Il convient d'indiquer dans l'évaluation l'exposition éventuelle de l'environnement au produit et le niveau de risque associé à cette exposition, en tenant compte des aspects suivants :

- l'espèce animale de destination et le mode d'emploi proposé,
- le mode d'administration, notamment la possibilité que le produit passe directement dans des écosystèmes,
- l'excrétion éventuelle du produit, de ses substances actives ou de ses métabolites appropriés, dans l'environnement par les animaux traités; leur persistance dans ces excréments,
- l'élimination des médicaments vétérinaires inutilisés ou des autres déchets.

Lors de la seconde étape, il est nécessaire d'effectuer des recherches complémentaires spécifiques en ce qui concerne le devenir et les effets du produit sur des écosystèmes particuliers, conformément aux lignes directrices établies. À cet effet, il y a lieu de prendre en considération l'étendue de l'exposition de l'environnement au produit, ainsi que les renseignements sur les propriétés physiques/chimiques, pharmacologiques et/ou toxicologiques de la ou des substances concernées, y compris des métabolites en cas de risque identifié, qui ont été obtenus au cours des autres essais et contrôles exigés par le présent arrêté.

6.2. Evaluation des risques pour l'environnement présentés par les médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes.

Dans le cas d'un médicament vétérinaire contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes, la demande doit être accompagnée des documents requis par l'arrêté royal du 21 février 2005 ou la Directive 2001/18/CE précités.

#### CHAPITRE II. — PRESENTATION DES RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS

Le dossier des expérimentations sur la sécurité doit comprendre les éléments suivants :

- un index de toutes les études figurant dans le dossier,
- une déclaration confirmant que toutes les données connues du demandeur au moment de la demande, qu'elles soient favorables ou défavorables, sont incluses,
- une justification en cas d'omission d'un type d'étude,
- une explication en cas d'inclusion d'un autre type d'étude,
- un exposé de la contribution qu'une étude antérieure aux études réalisées conformément aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) précitées peut apporter à l'évaluation globale des risques.

Chaque rapport d'étude comprendra ce qui suit :

- une copie du plan d'étude (protocole),
- une déclaration de conformité aux bonnes pratiques de laboratoire, le cas échéant,
- une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés,
- une description et une justification du système d'essais,
- une description des résultats obtenus, suffisamment détaillée de façon à permettre l'appréciation critique de ces résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur,
- une analyse statistique des résultats, le cas échéant,
- un examen des résultats, assorti de commentaires sur les doses avec et sans effet observé, ainsi que sur toute constatation inhabituelle,
- une description détaillée et une analyse approfondie des résultats de l'étude relative au profil de sécurité de la substance active et de leur pertinence pour l'appréciation des dangers que peuvent présenter ces résidus pour l'homme.

B. Etude des résidus

#### CHAPITRE I<sup>er</sup>. — CONDUITE DES ESSAIS

##### 1. Introduction

Aux fins de la présente annexe, les définitions formulées dans le Règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil, du 26 juin 1990, établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale, s'appliquent.

L'étude de la déplétion des résidus a pour objet de déterminer dans quelles conditions et dans quelle mesure les résidus présents dans les tissus comestibles ou bien dans les œufs, le lait et le miel provenant d'animaux traités peuvent persister dans les denrées alimentaires produites à partir de ces animaux. En outre, les études devront permettre de déterminer un temps d'attente.

Dans le cas de médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs d'aliments, la documentation sur les résidus devra mettre en évidence :

- 1) dans quelle mesure et pendant combien de temps les résidus des médicaments vétérinaires ou de leurs métabolites persistent dans les tissus comestibles des animaux traités ou bien dans le lait, les œufs et/ou le miel qui en proviennent;
- 2) qu'il est possible de définir des temps d'attente réalistes, pouvant être respectés dans des conditions d'élevage pratiques et susceptibles d'écarter tout risque pour la santé du consommateur de denrées alimentaires provenant d'un animal traité ou inconvenant pour la transformation industrielle des denrées alimentaires;
- 3) que la ou les méthodes analytiques utilisées dans le cadre de l'étude de la déplétion des résidus ont été suffisamment validées pour garantir que les données soumises sur les résidus constituent une base adéquate pour la détermination du temps d'attente.

##### 2. Métabolisme et cinétique des résidus

###### 2.1. Pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, excrétion)

Il y a lieu de fournir un résumé des données pharmacocinétiques renvoyant aux études pharmacocinétiques chez l'espèce de destination, soumises dans la quatrième partie. Il n'est pas nécessaire de soumettre l'intégralité du rapport d'étude.

L'étude pharmacocinétique des résidus de médicaments vétérinaires a pour objet d'apprécier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du produit chez l'espèce de destination.

Le produit fini, ou une préparation possédant des caractéristiques comparables en termes de biodisponibilité, doit être administré à l'animal de destination à la dose maximale recommandée.

L'étendue de l'absorption du médicament vétérinaire en fonction du mode d'administration doit faire l'objet d'une description détaillée. S'il a été démontré que l'absorption systémique des produits destinés à une application topique est négligeable, des études complémentaires sur les résidus ne sont pas exigées.

La distribution du médicament vétérinaire dans le corps de l'animal de destination doit être décrite; la possibilité d'une fixation aux protéines plasmatiques, ou d'un passage dans le lait ou dans les œufs ainsi que d'une accumulation de composés lipophiles doit être étudiée.

Les voies d'excrétion du produit par l'animal de destination doivent être décrites. Les principaux métabolites doivent être identifiés et caractérisés.

###### 2.2. Déplétion des résidus

Cette étude, qui consiste à mesurer la vitesse de déplétion des résidus chez l'animal de destination après la dernière administration du médicament, a pour objet de déterminer le temps d'attente.

La teneur en résidus doit être déterminée à un nombre suffisant de points dans le temps après la dernière administration du médicament vétérinaire à l'animal soumis à l'essai, en appliquant des méthodes analytiques validées; le mode opératoire ainsi que la fiabilité et la sensibilité de la méthode utilisée doivent être indiqués.

### 3. Méthode d'analyse des résidus

Il y a lieu de décrire en détail la ou les méthodes d'analyse utilisées dans le cadre de la ou des études de la déplétion des résidus ainsi que la procédure de validation.

Les caractéristiques suivantes de la méthode doivent être indiquées :

- spécificité,
- exactitude,
- précision,
- limite de détection,
- limite de quantification,
- praticabilité et applicabilité dans des conditions normales de laboratoire,
- sensibilité aux interférences,
- stabilité des résidus retrouvés.

Le bien-fondé de l'utilisation de la méthode analytique proposée doit être apprécié à la lumière de l'état des connaissances scientifiques et techniques au moment du dépôt du dossier.

La méthode d'analyse doit être présentée selon un format reconnu à l'échelle internationale.

## CHAPITRE II. — PRESENTATION DES RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS

### 1. Identification du produit

Le ou les produits vétérinaires utilisés lors de l'étude doivent faire l'objet d'une identification comprenant :

- la composition,
- les résultats des essais physiques et chimiques (teneur et pureté) du ou des lots concernés,
- l'identification du lot,
- la relation avec le produit fini,
- l'activité spécifique et la pureté isotopique des substances marquées,
- la position des atomes marqués dans la molécule.

Le dossier de l'étude des résidus doit comporter :

- un index de toutes les études figurant dans le dossier,
- une déclaration confirmant que toutes les données connues du demandeur au moment de la demande, qu'elles soient favorables ou défavorables, sont incluses,
- une justification en cas d'omission d'un type d'étude,
- une explication en cas d'inclusion d'un autre type d'étude,
- un exposé de la contribution qu'une étude antérieure aux études réalisées conformément aux BPL peut apporter à l'évaluation globale des risques,
- une proposition de temps d'attente.

Chaque rapport d'étude comprendra ce qui suit :

- une copie du plan d'étude (protocole),
- une déclaration de conformité aux bonnes pratiques de laboratoire, le cas échéant,
- une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés,
- une description des résultats obtenus, suffisamment détaillée de façon à permettre l'appréciation critique de ces résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur,
- une analyse statistique des résultats, le cas échéant,
- un examen des résultats,
- un examen objectif des résultats obtenus, suivi de propositions concernant les temps d'attente nécessaires pour garantir que les denrées alimentaires provenant d'animaux traités ne contiennent pas de résidus susceptibles de constituer un danger pour le consommateur.

## QUATRIEME PARTIE. — ESSAIS PRECLINIQUES ET CLINIQUES

Les renseignements et documents qui doivent être joints aux demandes d'AMM en vertu de l'article 146 du présent arrêté sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

### CHAPITRE I<sup>er</sup>. — EXIGENCES D'ORDRE PRECLINIQUE

Des études précliniques sont exigées pour établir l'activité pharmacologique et la tolérance du produit.

#### A. Pharmacologie

##### A.1. Pharmacodynamique

Les effets pharmacodynamiques de la ou des substances actives incluses dans le médicament vétérinaire doivent être caractérisés.

Il convient tout d'abord de décrire de façon adéquate le mécanisme d'action et les effets pharmacologiques qui sont à la base des applications pratiques préconisées, en exprimant les résultats sous forme quantitative (à l'aide, par exemple, de courbes dose-effet, temps-effet, ou autres) et, autant que possible, en comparaison avec une substance dont l'activité est bien connue. Si une substance active est présentée comme ayant une efficacité supérieure, la différence doit être démontrée et statistiquement significative.

Il y a ensuite lieu de fournir une appréciation pharmacologique globale de la substance active, en visant spécialement la possibilité d'effets secondaires. En général, il convient d'étudier les effets sur les principales fonctions organiques.

Il est nécessaire d'examiner toute incidence éventuelle des autres caractéristiques des produits (telles que la voie d'administration ou la formulation) sur l'activité pharmacologique de la substance active.

Les recherches doivent être d'autant plus poussées que la dose recommandée se rapproche de la dose susceptible de produire des effets indésirables.

Les techniques expérimentales, lorsqu'elles ne sont pas habituelles, doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité et l'expérimentateur doit démontrer leur validité. Les données expérimentales sont présentées d'une manière claire et, pour certains types d'essais, leur signification statistique doit être fournie.



Sauf justification appropriée, toute modification quantitative des effets due à une administration réitérée doit également être étudiée.

Les associations fixes de substances peuvent résulter soit de prémisses pharmacologiques, soit d'indications cliniques. Dans le premier cas, les études pharmacodynamiques et/ou pharmacocinétiques doivent mettre en lumière les interactions qui rendent l'association elle-même recommandable pour l'usage clinique. Dans le second cas, lorsque la justification scientifique de l'association médicamenteuse doit être apportée par l'expérimentation clinique, il convient de rechercher si les effets attendus de l'association peuvent être mis en évidence chez l'animal et de contrôler au minimum l'importance des effets indésirables. Si une association renferme une substance active nouvelle, cette dernière doit avoir fait l'objet d'une étude préalable approfondie.

#### A.2. Développement d'une résistance

Le cas échéant, il y a lieu de fournir pour les médicaments vétérinaires des données pertinentes sur le plan clinique en ce qui concerne l'apparition éventuelle d'organismes résistants. Le mécanisme de développement de cette résistance est particulièrement important à cet égard. Il incombe au demandeur de proposer des mesures visant à limiter le développement d'une résistance lié à l'utilisation prévue du médicament vétérinaire.

Le cas échéant, des références doivent être faites aux données figurant dans la troisième partie.

#### A.3. Pharmacocinétique

Pour les substances actives nouvelles, il est nécessaire, dans le cadre de l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité cliniques du médicament vétérinaire, de disposer des données pharmacocinétiques fondamentales.

Les objectifs des études pharmacocinétiques chez l'espèce animale de destination peuvent être classés selon leur appartenance à trois principaux domaines :

- i) les études pharmacocinétiques descriptives qui permettent la détermination de paramètres fondamentaux;
- ii) l'utilisation de ces paramètres pour étudier la relation entre le régime posologique, l'évolution de la concentration plasmatique et tissulaire dans le temps, et les effets pharmacologiques, thérapeutiques ou toxiques;
- iii) le cas échéant, la comparaison de la cinétique entre des espèces de destination différentes et la recherche de différences d'espèces éventuelles ayant une incidence sur la sécurité de l'animal de destination et l'efficacité du médicament vétérinaire.

Les études pharmacocinétiques chez l'espèce de destination sont, par principe, nécessaires pour compléter les études pharmacodynamiques et contribuer à la détermination de régimes posologiques efficaces (voie et site d'administration, dose, fréquence, nombre des administrations, etc.). Des études pharmacocinétiques additionnelles peuvent se révéler nécessaires pour déterminer des régimes posologiques en fonction de certains paramètres de la population.

Lorsque des études pharmacocinétiques ont été soumises dans le cadre de la troisième partie, il convient d'y faire référence.

Dans le cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions du présent arrêté, les recherches pharmacocinétiques concernant l'association fixe ne sont pas exigées si le fait que l'administration des substances actives sous la forme d'une association fixe ne modifie pas leurs propriétés pharmacocinétiques peut être justifié.

Il y a lieu d'évaluer la biodisponibilité pour déterminer la bioéquivalence :

- lorsqu'une nouvelle formule d'un médicament vétérinaire est comparée à la formule existante,
- lorsque cela s'avère nécessaire pour comparer une nouvelle méthode ou une nouvelle voie d'administration avec celle qui est déjà établie.

#### B. Tolérance chez l'animal de destination

Il convient d'étudier la tolérance locale et systémique du médicament vétérinaire chez l'animal de destination. Ces études ont pour objet de caractériser les signes d'intolérance et d'établir une marge de sécurité adéquate en utilisant la ou les voies d'administration préconisées. Il est possible d'y parvenir en augmentant la dose thérapeutique et/ou la durée du traitement. Le rapport d'expérimentation doit comprendre des informations détaillées sur l'ensemble des effets pharmacologiques attendus et des effets indésirables.

## CHAPITRE II. — EXIGENCES D'ORDRE CLINIQUE

### 1. Principes généraux

Les essais cliniques ont pour but de mettre en évidence ou d'étayer les effets du médicament vétérinaire administré selon le régime posologique et la voie d'administration préconisés, et de préciser ses indications et contre-indications en fonction de l'espèce, de l'âge, de la race, du sexe, de ses modalités d'emploi et de ses effets indésirables éventuels.

Les données expérimentales doivent être confirmées par des données obtenues dans des conditions de terrain normales.

Sauf justification, les essais cliniques doivent être conduits en utilisant des animaux témoins (essais cliniques contrôlés). Les données d'efficacité obtenues devraient être comparées avec celles concernant les espèces cibles ayant reçu un médicament vétérinaire autorisé dans la Communauté pour les mêmes indications d'utilisation chez les mêmes espèces cibles, ou un placebo, ou n'ayant été soumis à aucun traitement. Tous les résultats obtenus, qu'ils soient positifs ou négatifs, doivent être indiqués.

Sauf justification, il y a lieu d'utiliser des principes statistiques établis pour la conception du protocole, l'analyse et l'évaluation des essais cliniques.

Dans le cas d'un médicament vétérinaire principalement destiné à être utilisé pour améliorer la performance, il convient d'accorder une attention particulière :

- 1) au rendement du produit d'origine animale;
- 2) à la qualité du produit d'origine animale (qualités organoleptique, nutritionnelle, hygiénique et technologique);
- 3) à la valeur alimentaire et à la croissance de l'espèce de destination;
- 4) à l'état de santé général de l'espèce de destination.

### 2. Conduite des essais cliniques

Tous les essais cliniques vétérinaires doivent être réalisés conformément à un protocole d'essai détaillé.

Sauf justification contraire, les essais cliniques sur le terrain doivent être menés conformément aux principes établis des bonnes pratiques cliniques.



Avant le début de tout essai sur le terrain, le consentement éclairé du propriétaire des animaux utilisés pour l'essai doit être donné par écrit et documenté. Le propriétaire de l'animal doit en particulier recevoir des informations écrites sur les conséquences que peut avoir la participation à l'essai, notamment sur la manière d'éliminer ultérieurement l'animal traité ou sur le prélèvement de denrées alimentaires provenant de cet animal. Une copie de cette notification, contresignée et datée par le propriétaire de l'animal, doit être jointe à la documentation de l'essai.

À moins que l'essai sur le terrain ne soit conduit en aveugle, les dispositions des articles 179 à 187 du présent arrêté s'appliquent, par analogie, à l'étiquetage des préparations destinées à des essais vétérinaires sur le terrain. Dans tous les cas, la mention "pour essais vétérinaires sur le terrain uniquement" doit être appliquée sur l'étiquette d'une manière visible et indélébile.

### CHAPITRE III. — RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS

Il y a lieu d'inclure dans le dossier sur l'efficacité tous les documents relatifs aux essais précliniques et cliniques et/ou les résultats des essais, qu'ils soient favorables ou défavorables au médicament vétérinaire, afin de permettre une évaluation globale objective du rapport risques/bénéfices du produit.

#### 1. Résultats des essais précliniques

Il convient de fournir dans la mesure du possible des renseignements concernant les résultats :

- a) des essais démontrant les actions pharmacologiques;
- b) des essais démontrant les mécanismes pharmacodynamiques responsables de l'effet thérapeutique;
- c) des essais démontrant le principal profil pharmacocinétique;
- d) des essais démontrant la sécurité de l'animal de destination;
- e) des essais concernant l'étude de la résistance.

Tout résultat inattendu apparaissant au cours de l'essai doit faire l'objet d'une description détaillée.

En outre, toutes les études précliniques doivent comprendre les renseignements suivants :

- a) un résumé;
- b) un protocole expérimental détaillé avec une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés, en précisant l'espèce, l'âge, le poids, le sexe, le nombre, la race ou la souche des animaux, l'identification des animaux, la dose ainsi que la voie et le schéma d'administration;
- c) une analyse statistique des résultats, le cas échéant;
- d) un examen objectif des résultats obtenus, aboutissant à des conclusions relatives à l'efficacité et à l'innocuité du médicament vétérinaire.

Si une partie ou l'ensemble de ces données fait défaut, une justification doit être fournie.

#### 2. Résultats des essais cliniques

Tous les renseignements doivent être fournis par chacun des expérimentateurs au moyen de fiches d'observations cliniques, individuelles pour les traitements individuels et collectives pour les traitements collectifs.

Les renseignements fournis sont présentés comme suit :

- a) nom, adresse, fonction et titres de l'expérimentateur responsable;
- b) lieu et date du traitement effectué; nom et adresse du propriétaire des animaux;
- c) exposé détaillé du protocole d'essai clinique comprenant une description des méthodes utilisées, y compris pour la randomisation et les essais en aveugle, et précisant la voie d'administration, le schéma d'administration, la posologie, l'identification, l'espèce, la race ou la souche, l'âge, le poids, le sexe et l'état physiologique des animaux soumis à l'essai;
- d) mode de gestion et d'alimentation des animaux, avec indication de la composition des aliments ainsi que de la nature et de la quantité de tous les additifs alimentaires éventuels;
- e) anamnèse aussi complète que possible, y compris apparition et évolution de toute maladie intercurrente;
- f) diagnostic et moyens mis en œuvre pour l'établir;
- g) signes cliniques, si possible selon des critères conventionnels;
- h) identification précise de la préparation du médicament vétérinaire utilisée pour l'essai clinique et des résultats des essais physiques et chimiques du ou des lots concernés;
- i) posologie du médicament vétérinaire, mode, voie et fréquence d'administration et, le cas échéant, précautions prises lors de l'administration (durée d'injection, etc.);
- j) durée du traitement et période d'observation subséquente;
- k) toutes précisions concernant d'autres médicaments vétérinaires administrés au cours de la période d'examen, soit préalablement, soit parallèlement au produit soumis à l'essai, et dans ce cas, sur les interactions éventuelles constatées;
- l) tous les résultats des essais cliniques, y compris une description complète des résultats sur la base des critères et paramètres d'efficacité spécifiés dans le protocole d'essai clinique et les résultats des analyses statistiques, le cas échéant;
- m) toutes informations sur les manifestations inattendues constatées, nocives ou non, ainsi que les mesures prises en conséquence; la relation de cause à effet doit être étudiée si possible;
- n) incidence sur la performance des animaux, s'il y a lieu;
- o) effets sur la qualité des denrées alimentaires provenant des animaux traités, en particulier dans le cas de médicaments vétérinaires destinés à être utilisés comme améliorateurs de performance;
- p) conclusion sur l'innocuité et l'efficacité dans chaque cas individuel ou synthèse en termes de fréquence ou d'autres variables appropriées en cas de traitement de masse spécifique.

Si un ou plusieurs des renseignements mentionnés aux points a) à p) font défaut, une justification doit être fournie.

Le titulaire de l'AMM du médicament vétérinaire doit prendre toutes les dispositions nécessaires pour garantir que les documents originaux ayant servi de base aux renseignements fournis seront conservés pendant au moins cinq ans après que le médicament n'est plus autorisé.

Les observations cliniques doivent être résumées en récapitulant les essais et leurs résultats et en indiquant notamment :

- a) le nombre d'animaux témoins et traités individuellement ou collectivement avec répartition par espèce, race ou souche, âge et sexe;
- b) le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;
- c) pour les animaux témoins, préciser si ceux-ci :
  - n'ont reçu aucun traitement, ou
  - ont reçu un placebo,
  - ont reçu un autre médicament vétérinaire autorisé dans la Communauté pour les mêmes indications d'utilisation chez les mêmes espèces cibles, ou
  - ont reçu la substance active étudiée dans une formulation différente ou par une voie différente;
- d) la fréquence des effets indésirables constatés;
- e) les observations concernant l'incidence sur la performance des animaux, le cas échéant;
- f) des précisions sur les sujets chez lesquels les risques peuvent revêtir une importance particulière en raison de leur âge, de leur mode d'élevage ou d'alimentation, de leur destination ou dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération;
- g) une évaluation statistique des résultats.

L'expérimentateur doit enfin dégager des conclusions générales sur l'efficacité et l'innocuité du médicament vétérinaire dans les conditions d'utilisation envisagées, et fournir en particulier toute information sur les indications et contre-indications, la posologie et la durée moyenne du traitement, ainsi que, le cas échéant, sur les interactions constatées avec d'autres médicaments vétérinaires ou additifs alimentaires, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques de surdosage, lorsqu'ils ont été observés.

Pour les médicaments contenant une association fixe de substances actives, l'expérimentateur doit également dégager des conclusions sur l'innocuité et l'efficacité du produit, en effectuant une comparaison avec l'administration indépendante des substances actives concernées.

## TITRE II. — EXIGENCES RELATIVES AUX MEDICAMENTS VETERINAIRES IMMUNOLOGIQUES

Sans préjudice des dispositions spécifiques de la législation communautaire relatives au contrôle et à l'éradication de certaines maladies animales infectieuses, les dispositions suivantes s'appliquent aux médicaments vétérinaires immunologiques, sauf lorsque les produits sont destinés à être utilisés chez des espèces données ou selon des indications spécifiques, telles que définies au titre III et dans les lignes directrices applicables.

### PREMIERE PARTIE. — RESUME DU DOSSIER

#### A. RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

Le médicament vétérinaire immunologique faisant l'objet de la demande est identifié par son nom et par le nom de la ou des substances actives ainsi que par l'activité biologique, la teneur ou le titre, la forme pharmaceutique, la voie et, le cas échéant, le mode d'administration et une description de la présentation finale du produit, y compris l'emballage, l'étiquetage et la notice. Les diluants peuvent être emballés avec les flacons de vaccin ou séparément.

Il y a lieu d'inclure dans le dossier les informations concernant les diluants nécessaires à la préparation du vaccin final. Un médicament vétérinaire immunologique est considéré comme un produit unique, même lorsqu'il est nécessaire d'utiliser plusieurs diluants pour élaborer différentes préparations du produit fini, susceptibles d'être administrées selon des voies ou des modes différents.

Le nom et l'adresse du demandeur doivent être mentionnés ainsi que le nom et l'adresse des fabricants et des locaux où ont lieu les différentes étapes de la fabrication et du contrôle (y compris le fabricant du produit fini et le ou les fabricants de la ou des substances actives), et, le cas échéant, le nom et l'adresse de l'importateur.

Le demandeur doit préciser le nombre et les titres des volumes de documentation fournis à l'appui de la demande et mentionner, le cas échéant, la nature des échantillons fournis.

Il convient de joindre en annexe aux renseignements administratifs des copies d'un document montrant que le fabricant est autorisé à produire des médicaments vétérinaires immunologiques, conformément à l'article 12*bis* de la loi du 25 mars 1964 précitée ou à l'article 44 de la directive 2001/82/CE précitée. Il faut, en outre, fournir la liste des organismes manipulés sur les lieux de production.

Il incombe au demandeur de présenter une liste des pays où une autorisation a été octroyée et une liste des pays où une demande a été soumise ou refusée.

#### B. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE

Le demandeur propose un RCP, conformément à l'article 147 du présent arrêté.

Il y a lieu de soumettre une proposition de texte pour l'étiquetage du conditionnement primaire et de l'emballage extérieur, ainsi qu'une notice. En outre, le demandeur doit fournir un ou plusieurs échantillons ou maquettes de la ou des présentations finales du médicament vétérinaire; la maquette peut être fournie en noir et blanc et en format électronique, sous réserve d'un accord préalable du ministre ou de son délégué.

#### C. RESUMES DETAILLES ET CRITIQUES

Chaque résumé détaillé et critique visé à l'article 146 du présent arrêté, est rédigé en fonction de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt de la demande. Il contient une évaluation des divers contrôles et essais, qui constituent le dossier d'AMM, et aborde tous les points pertinents pour l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament vétérinaire immunologique. Il fournit les résultats détaillés des contrôles et essais effectués et des références bibliographiques exactes.

Toutes les données importantes seront résumées en annexe des résumés détaillés et critiques et, dans la mesure du possible, présentées sous forme de tableaux ou de graphiques. Les résumés détaillés et critiques doivent comporter des références précises aux informations qui se trouvent dans la documentation principale.

Les résumés détaillés et critiques doivent être signés et datés, et accompagnés d'informations sur les titres, la formation et l'expérience professionnelle de l'auteur. Les liens professionnels de l'auteur avec le demandeur doivent être indiqués.

DEUXIEME PARTIE. — DONNEES CHIMIQUES, PHARMACEUTIQUES  
ET BIOLOGIQUES/MICROBIOLOGIQUES (QUALITE)

Toutes les procédures d'essai respectent les critères d'analyse et de contrôle de la qualité des matières premières et du produit fini et doivent être validées. Les résultats des études de validation sont fournis. Le matériel particulier qui pourrait être employé doit faire l'objet d'une description suffisante, avec schéma éventuel à l'appui. Si nécessaire, la formule des réactifs de laboratoire doit être complétée par le mode de fabrication.

Pour des procédures d'essai figurant dans la Pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée d'un Etat membre, cette description peut être remplacée par une référence précise à la pharmacopée en question.

Le cas échéant, il y a lieu d'utiliser les références chimiques et biologiques de la Pharmacopée européenne. Si d'autres préparations et normes de référence sont utilisées, elles sont identifiées et décrites en détail.

## A. COMPOSITIONS QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DES COMPOSANTS

## 1. Composition qualitative

Par "composition qualitative" de tous les composants du médicament vétérinaire immunologique, il faut entendre la désignation ou la description :

- de la ou des substances actives,
- des composants des adjuvants,
- du ou des composants des excipients, quelle qu'en soit la nature ou la quantité mise en œuvre, y compris les conservateurs, stabilisants, émulsifiants, colorants, correcteurs du goût, aromatisants, marqueurs, etc.,
- des éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être administrés à des animaux.

Ces indications sont complétées par tous renseignements utiles sur le récipient et, éventuellement, sur son mode de fermeture, sur les dispositifs avec lesquels le médicament vétérinaire immunologique sera utilisé ou administré et qui seront délivrés avec le médicament. Si le dispositif n'est pas délivré avec le médicament vétérinaire immunologique, il y a lieu de fournir des informations pertinentes sur ce dispositif, lorsque cela s'avère nécessaire pour l'évaluation du produit.

## 2. "Termes usuels"

Par "termes usuels" destinés à désigner les composants du médicament vétérinaire immunologique, il faut entendre, sans préjudice de l'application des autres précisions fournies à l'article 146 du présent arrêté :

- pour les produits figurant à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée de l'un des Etats membres, la dénomination principale retenue par la monographie concernée, obligatoire pour toutes les substances de ce type, avec référence à ladite pharmacopée,
- pour les autres produits, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé, pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, de la dénomination scientifique exacte, les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de désignation scientifique exacte seront désignés par l'indication de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles,
- pour les matières colorantes, la désignation par le numéro "E" qui leur est affecté par l'arrêté royal du 9 octobre 1996 ou la Directive 78/25/CEE précités.

## 3. Composition quantitative

Pour donner la "composition quantitative" des substances actives du médicament vétérinaire immunologique, il faut indiquer, si possible, le nombre d'organismes, le contenu protéique spécifique, la masse, le nombre d'unités internationales (UI) ou d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de volume, de chaque substance active et, en ce qui concerne l'adjuvant et les composants des excipients, la masse ou le volume de chacun d'eux, en tenant compte des détails figurant à la section B.

Lorsqu'une unité internationale d'activité biologique a été définie, il convient de l'utiliser.

Les unités d'activité biologique qui n'ont fait l'objet d'aucune publication seront exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance, par exemple en mentionnant l'effet immunologique sur lequel repose la méthode d'appréciation de la posologie.

## 4. Développement du produit

Le choix de la composition, des composants et du récipient doit être expliqué. Cette explication doit être justifiée par des données scientifiques relatives au développement du produit. Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués.

## B. DESCRIPTION DU MODE DE FABRICATION

La description du mode de fabrication jointe à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 146 du présent arrêté, est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.

À cet effet, elle comporte au minimum :

- la mention des diverses étapes de fabrication (y compris la production de l'antigène et les procédures de purification) permettant d'apprécier la reproductibilité de la méthode de fabrication et les risques d'effets indésirables associés au produit fini, telle une contamination microbiologique; la preuve de la validation des étapes clés, ainsi que de l'ensemble, du processus de production, accompagnée des résultats obtenus sur trois lots consécutifs fabriqués à l'aide de la méthode décrite,
- en cas de fabrication en continu, tous renseignements sur les garanties d'homogénéité et de constance de tous les lots de produit fini,
- une énumération de toutes les substances utilisées aux diverses étapes, y compris celles qui ne peuvent être retrouvées au cours de la fabrication,
- une description détaillée de la réalisation du mélange, avec indication quantitative de tous les produits utilisés,
- la désignation des stades de fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des contrôles en cours de production.

### C. PRODUCTION ET CONTROLE DES MATIERES PREMIERES

Pour l'application de la présente section, il faut entendre par "matières premières" tous les composants utilisés dans la production du médicament vétérinaire immunologique. Les milieux de culture constitués de plusieurs composants utilisés pour la production de la substance active sont considérés comme une seule matière première. Néanmoins, il y a lieu de présenter la composition qualitative et quantitative de tout milieu de culture, dans la mesure où le ministre ou son délégué estime que ces informations sont pertinentes pour déterminer la qualité du produit fini et les risques qui pourraient en résulter. En cas d'utilisation de matières d'origine animale pour la préparation de ces milieux de culture, il convient d'indiquer l'espèce animale et le tissu utilisés.

Le dossier comprend les spécifications, les informations concernant les essais à mener pour le contrôle de la qualité de l'ensemble des lots de matière première et les résultats obtenus sur un lot pour la totalité des composants utilisés, et il est présenté conformément aux dispositions énumérées ci-après.

#### 1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées

Les monographies de la Pharmacopée européenne s'imposent pour toutes les matières premières y figurant.

En ce qui concerne les autres matières premières, la pharmacopée belge s'applique lorsque les médicaments sont fabriqués en Belgique.

La conformité des composants aux prescriptions de la Pharmacopée européenne ou de la pharmacopée belge est suffisante pour l'application des dispositions de l'article 146 du présent arrêté. Dans ce cas, la description des méthodes analytiques peut être remplacée par la référence détaillée à la pharmacopée en question.

Les matières colorantes doivent, dans tous les cas, satisfaire aux exigences de l'arrêté royal du 9 octobre 1996 ou de la Directive 78/25/CEE précités.

Les essais de routine à exécuter sur chaque lot de matière première doivent être déclarés dans la demande d'AMM. Si d'autres essais que ceux mentionnés dans la pharmacopée sont utilisés, il faut fournir la preuve que les matières premières répondent aux exigences de qualité de cette pharmacopée.

Au cas où une spécification, ou d'autres dispositions, d'une monographie de la Pharmacopée européenne ou de la pharmacopée d'un Etat membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, le ministre ou son délégué peut exiger du demandeur de l'AMM des spécifications plus appropriées. Les autorités responsables de la pharmacopée en question doivent être informées de l'insuffisance alléguée.

Lorsqu'une matière première n'est décrite ni dans la Pharmacopée européenne ni dans la pharmacopée d'un Etat membre, la référence à une monographie d'une pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée; dans ce cas, le demandeur présentera une copie de la monographie accompagnée, si nécessaire, de la validation des procédures d'analyse contenues dans cette monographie et, le cas échéant, d'une traduction faite sous la responsabilité du demandeur.

Lorsque des matières d'origine animale sont utilisées, elles doivent répondre aux dispositions des monographies concernées, y compris les monographies générales et les chapitres généraux de la Pharmacopée européenne. Les essais et contrôles réalisés doivent être adaptés à la matière première.

Il appartient au demandeur de fournir une documentation démontrant que les matières premières et la fabrication du médicament vétérinaire respectent les exigences de la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire, ainsi que les exigences de la monographie correspondante de la Pharmacopée européenne. Les certificats de conformité délivrés par la direction européenne de la qualité des médicaments, assortis d'un renvoi à la monographie concernée de la Pharmacopée européenne, peuvent être utilisés pour prouver la conformité.

#### 2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée

##### 2.1. Matières premières d'origine biologique

Ces produits doivent faire l'objet d'une monographie.

La production de vaccins doit, si possible, reposer sur un système de lot de semences et sur des banques de cellules établies. Pour la production de médicaments vétérinaires immunologiques consistant en sérums, l'origine, l'état de santé général et l'état immunologique des animaux producteurs doivent être indiqués et des mélanges définis de matières premières doivent être utilisés.

L'origine, notamment la région géographique, et l'historique des matières premières doivent être décrits et documentés. Pour les matières premières issues du génie génétique, ces renseignements doivent être suffisamment détaillés, notamment en ce qui concerne la description des cellules ou souches de départ, la construction du vecteur d'expression [nom, origine, fonction du réplicon, régulateur(s) du promoteur et autres éléments intervenant dans la régulation], le contrôle de la séquence d'ADN ou d'ARN réellement insérée, les séquences oligonucléotidiques du vecteur plasmidique intracellulaire, les plasmides servant à la cotransfection, les gènes ajoutés ou retirés, les propriétés biologiques de la construction finale et des gènes exprimés, le nombre de copies et la stabilité génétique.

Le matériel souche, notamment les banques de cellules et le sérum brut destiné à la production d'antisérum, doit être soumis à des essais d'identification et les contaminations par des agents étrangers doivent être recherchées.

Des renseignements doivent être fournis sur toutes les substances d'origine biologique utilisées à un stade quelconque du procédé de fabrication. Ces renseignements doivent comporter :

- une description détaillée de l'origine des matières premières,
- une description détaillée de tout traitement, purification et inactivation mis en œuvre, accompagnée de données concernant la validation des procédés utilisés et les contrôles en cours de production,
- une description détaillée de tous les essais de recherche de contamination effectués sur chaque lot de produit.

Si la présence d'agents étrangers est détectée ou soupçonnée, le matériel en question doit être écarté ou n'être utilisé que dans des circonstances tout à fait exceptionnelles dans lesquelles le traitement ultérieur du produit assure l'élimination et/ou l'inactivation des agents contaminants. Cette élimination ou inactivation devra être démontrée.

Si des banques de cellules sont utilisées, il faut démontrer que les caractéristiques de cellules n'ont subi aucune altération, jusqu'au plus grand nombre de passages utilisé pour la production.

Pour les vaccins vivants atténués, il faut fournir la preuve de la stabilité des caractéristiques d'atténuation de la semence.



Il convient de fournir une documentation attestant que le matériel souche, les banques de cellules, les lots de sérum et les autres matières d'origine animale jouant un rôle dans la transmission des EST sont conformes à la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire, ainsi qu'à la monographie correspondante de la Pharmacopée européenne. Les certificats de conformité délivrés par la direction européenne de la qualité des médicaments, assortis d'une référence à la monographie concernée de la Pharmacopée européenne, peuvent être utilisés pour prouver la conformité.

Des échantillons de la matière première biologique ou des réactifs doivent, le cas échéant, être fournis au ministre ou à son délégué pour lui permettre de faire pratiquer des essais de contrôle.

## 2.2. Matières premières d'origine non biologique

Les matières premières d'origine non biologique doivent faire l'objet d'une monographie portant sur chacune des rubriques suivantes :

- la dénomination de la matière première, répondant aux prescriptions de la section A, point 2, est complétée par les synonymes, soit commerciaux, soit scientifiques,
- la description de la matière première conforme à celle qui est retenue pour la rédaction d'un article de la Pharmacopée européenne,
- la fonction de la matière première,
- les méthodes d'identification,
- toute précaution particulière qu'il pourrait être nécessaire de prendre pour conserver la matière première et, au besoin, les délais de conservation.

## D. CONTROLES EN COURS DE FABRICATION

1. Le dossier comprend des renseignements relatifs aux contrôles effectués sur les produits intermédiaires, en vue de s'assurer de l'uniformité de la fabrication et du produit fini.

2. Pour les vaccins inactivés ou détoxifiés, l'inactivation et la détoxification doivent être contrôlées au cours de chaque opération de production, aussi rapidement que possible après la fin du procédé d'inactivation ou de détoxification et après la neutralisation, le cas échéant, mais avant l'étape suivante de production.

## E. CONTROLES DU PRODUIT FINI

Pour tous les contrôles, les méthodes d'analyses du produit fini doivent être décrites d'une manière suffisamment détaillée pour l'évaluation de la qualité.

Le dossier comprend des renseignements relatifs aux contrôles effectués sur le produit fini. Lorsqu'il existe des monographies appropriées, si les méthodes et les limites d'essai ne sont pas celles qui figurent dans la Pharmacopée européenne ni, à défaut, dans la pharmacopée de l'un des Etats membres, il convient de fournir la preuve que le produit fini sous la forme pharmaceutique en question répondrait aux exigences de qualité de cette pharmacopée, s'il était contrôlé conformément à ces monographies. La demande d'AMM doit contenir une liste des essais effectués sur des échantillons représentatifs de chaque lot de produit fini. La fréquence à laquelle sont effectués les essais qui ne sont pas pratiqués sur chaque lot doit être indiquée. Les limites à la libération doivent être indiquées.

Le cas échéant, les références chimiques et biologiques de la Pharmacopée européenne doivent être utilisées. Si d'autres préparations et normes de référence sont utilisées, elles sont identifiées et décrites en détail.

### 1. Caractéristiques générales du produit fini

Les contrôles des caractéristiques générales portent, chaque fois que cela est possible, sur la détermination des masses moyennes et des écarts maximaux, sur les essais mécaniques, physiques, ou chimiques et sur les caractéristiques physiques, telles que la densité, le pH, la viscosité, etc. Pour chacune de ces caractéristiques, des spécifications avec l'intervalle de confiance approprié doivent être définies, dans chaque cas particulier, par le demandeur.

### 2. Identification de la ou des substances actives

À chaque fois que cela est nécessaire, un essai d'identification spécifique doit être effectué.

### 3. Titre ou teneur des lots

Il y a lieu de procéder à la quantification de la substance active dans chacun des lots, afin de démontrer que leur teneur ou leur titre permet de garantir leur innocuité et leur efficacité.

### 4. Identification et dosage des adjuvants

Pour autant que l'on dispose de méthodes d'analyse, la quantité, la nature et les composants de l'adjuvant dans le produit fini doivent être vérifiés.

### 5. Identification et dosage des composants de l'excipient

Pour autant que cela soit nécessaire, les composants de l'excipient font, au minimum, l'objet d'une identification.

Les conservateurs doivent obligatoirement faire l'objet d'un essai limite inférieur et supérieur. Tout autre composant de l'excipient susceptible de provoquer une réaction indésirable est obligatoirement soumis à un essai limite supérieur.

### 6. Essais d'innocuité

Indépendamment des résultats des essais présentés conformément à la troisième partie du présent titre (Essais d'innocuité), il y a lieu de fournir des renseignements sur les essais d'innocuité des lots. Ces contrôles consistent, de préférence, en études de surdosage pratiquées au moins sur l'une des espèces de destination les plus sensibles en utilisant la voie d'administration pour laquelle le risque est le plus élevé. La réalisation en routine des essais d'innocuité des lots peut ne pas être exigée dans l'intérêt du bien-être des animaux, lorsqu'un nombre suffisant de lots fabriqués consécutivement ont été produits et ont été jugés conformes aux prescriptions d'essai.

### 7. Essais de stérilité et de pureté

Des essais permettant de mettre en évidence l'absence de contamination par des agents étrangers ou d'autres produits doivent être pratiqués, selon la nature du médicament vétérinaire immunologique, la méthode et les conditions de fabrication. Si le nombre d'essais pratiqués en routine pour chaque lot est inférieur à celui requis par la Pharmacopée européenne, les essais réalisés seront déterminants pour attester la conformité avec la monographie. Il convient d'apporter la preuve que le médicament vétérinaire immunologique répondrait aux exigences, s'il était soumis à l'intégralité des essais requis par la monographie.



#### 8. Humidité résiduelle

L'humidité résiduelle doit être contrôlée dans chaque lot de produit lyophilisé.

#### 9. Inactivation

Pour les vaccins inactivés, l'inactivation doit être vérifiée dans le récipient final du produit, à moins que des essais en ce sens n'aient été menés à un stade avancé de la fabrication.

#### F. CONFORMITE DES LOTS

Afin de garantir une qualité constante du produit d'un lot à l'autre et de prouver la conformité aux spécifications, il convient de fournir un protocole complet portant sur trois lots consécutifs et indiquant les résultats de l'ensemble des essais effectués au cours de la production et sur le produit fini.

#### G. ESSAIS DE STABILITE

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation en vertu de l'article 146 du présent arrêté, sont présentés conformément aux prescriptions énumérées ci-après.

Le demandeur est tenu de décrire les recherches ayant permis de déterminer la durée de conservation proposée. Ces recherches doivent toujours être des études en temps réel; elles doivent, en outre, porter sur un nombre suffisant de lots produits selon le procédé décrit ainsi que sur des produits conservés dans le ou les récipients finals; ces études comportent des essais de stabilité biologique et physico-chimique.

Les conclusions doivent contenir les résultats des analyses justifiant la durée de conservation proposée dans toutes les conditions de conservation proposées.

Dans le cas de produits administrés dans des aliments, il est nécessaire de fournir également des renseignements concernant la durée de conservation du produit aux différentes étapes du mélange, celui-ci étant effectué conformément au mode d'emploi préconisé.

Lorsqu'un produit fini doit être reconstitué avant administration ou est administré (dilué) dans de l'eau potable, il convient de préciser la durée de conservation proposée pour le produit reconstitué conformément au mode d'emploi préconisé. Il convient de présenter des données à l'appui de la durée de conservation proposée pour le produit reconstitué.

Les données de stabilité concernant des associations médicamenteuses peuvent être utilisées comme données préliminaires pour les produits dérivés contenant un ou plusieurs composants identiques.

La durée de conservation proposée doit être justifiée.

L'efficacité de tout système de conservation utilisé doit être démontrée.

Des informations sur l'efficacité des conservateurs présents dans d'autres médicaments vétérinaires immunologiques produits par le même fabricant peuvent suffire.

#### H. AUTRES INFORMATIONS

Les informations relatives à la qualité du médicament vétérinaire immunologique non couvertes par les sections précédentes peuvent être incluses dans le dossier.

### TROISIEME PARTIE. — ESSAIS D'INNOCUITE

#### A. INTRODUCTION ET EXIGENCES GENERALES

Les essais d'innocuité doivent faire apparaître les risques éventuels associés au médicament vétérinaire immunologique dans les conditions d'utilisation proposées chez l'animal. — ces risques doivent être appréciés par rapport aux bénéfices potentiels du médicament.

Pour les médicaments vétérinaires immunologiques constitués d'organismes vivants, notamment d'organismes transmissibles par les animaux vaccinés, il y a lieu d'apprécier le risque éventuel auquel sont exposés les animaux non vaccinés appartenant à la même espèce ou à toute autre espèce susceptible d'être exposée aux organismes en question.

Les études d'innocuité doivent être pratiquées sur l'espèce de destination. La dose utilisée doit correspondre à la quantité de produit recommandée et le lot utilisé pour les essais d'innocuité doit être prélevé dans un ou des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la deuxième partie de la demande d'autorisation.

Pour les médicaments vétérinaires immunologiques contenant un organisme vivant, la dose utilisée dans les essais en laboratoire décrits aux sections B.1 et B.2 doit correspondre à la quantité de produit ayant le plus élevé. Si nécessaire, la concentration de l'antigène peut être adaptée pour obtenir la dose requise. Pour les vaccins inactivés, la dose utilisée doit correspondre à la quantité recommandée et dont la teneur en antigènes est la plus élevée, sauf justification.

La documentation sur l'innocuité doit être utilisée pour évaluer les dangers pour l'homme qui peuvent éventuellement être associés à une exposition au médicament vétérinaire, par exemple au moment de l'administration à l'animal.

#### B. ESSAIS DE LABORATOIRE

##### 1. Innocuité de l'administration d'une dose

Le médicament vétérinaire immunologique doit être administré à la dose préconisée et par chacune des voies d'administration recommandées à des animaux appartenant à toutes les espèces et catégories auxquelles il est destiné, y compris les animaux ayant l'âge minimal d'administration. Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou systémique sont recherchés. Des observations minutieuses, tant à l'échelle macroscopique que microscopique, de la zone où a été effectuée l'injection doivent, le cas échéant, être effectuées après la mort de l'animal. D'autres critères objectifs, comme la température rectale et la mesure de performances, doivent être consignés.

Les animaux doivent être maintenus en observation et soumis à des examens jusqu'à ce qu'aucune réaction ne soit plus prévisible, la période d'observation et d'examens devant toutefois durer quatorze jours, au moins, après l'administration.

Cette étude peut faire partie de l'étude par administration répétée requise au titre du point 3 ou être omise si les résultats de l'étude de surdosage requise au titre du point 2 n'ont révélé aucun signe de réaction locale ou systémique.

##### 2. Innocuité de l'administration d'une surdose

Seuls les médicaments vétérinaires immunologiques vivants doivent être soumis à des essais de surdosage.

Une surdose de médicament vétérinaire immunologique doit être administrée par chaque voie d'administration préconisée à des animaux appartenant aux catégories les plus sensibles des espèces cibles, à moins que le choix des voies les plus sensibles parmi plusieurs voies d'administration similaires ne se justifie. Pour les médicaments vétérinaires immunologiques administrés par injection, les doses ainsi que la ou les voies d'administration doivent être

choisies en fonction du volume maximal susceptible d'être administré sur une zone d'injection unique. Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou systémique sont recherchés pendant quatorze jours au moins après l'administration. D'autres critères, comme la température rectale et la mesure de performances, doivent être consignés.

Des observations minutieuses, tant à l'échelle macroscopique que microscopique, de la zone où a été effectuée l'injection doivent, le cas échéant, être effectuées après la mort de l'animal, si cela n'a pas été fait au point 1.

### 3. Innocuité de l'administration répétée d'une dose

Pour les médicaments vétérinaires immunologiques devant être administrés à plusieurs reprises, dans le cadre d'un plan de vaccination de base, une étude de l'administration répétée d'une dose est nécessaire pour mettre en évidence tout effet indésirable résultant d'une telle administration. Ces essais doivent être pratiqués sur les catégories les plus sensibles des espèces cibles (telles que certaines souches ou certains groupes d'âge) en utilisant la voie d'administration recommandée.

Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou systémique sont recherchés pendant quatorze jours au moins après la dernière administration. D'autres critères objectifs, comme la température rectale et la mesure de performances, doivent être consignés.

### 4. Etude de la fonction reproductrice

Une étude de la fonction reproductrice doit être envisagée chaque fois que certaines données suggèrent que la matière première dont est issu le produit peut présenter un facteur de risque. La fonction reproductrice doit être étudiée chez le mâle et chez la femelle gravide et non gravide en utilisant la dose préconisée et la voie d'administration la plus sensible. Il faut, en outre, étudier les effets nocifs sur la descendance ainsi que les effets tératogènes et abortifs.

Ces études peuvent faire partie des études d'innocuité décrites aux points 1, 2 et 3 ou des études sur le terrain visées à la section C.

### 5. Examen des fonctions immunologiques

Si le médicament vétérinaire immunologique en question risque d'avoir un effet nocif sur la réponse immunitaire de l'animal vacciné ou de sa descendance, il y a lieu de procéder à des essais appropriés sur les fonctions immunologiques.

#### 6. Exigences spécifiques relatives aux vaccins vivants

##### 6.1. Diffusibilité de la souche vaccinale

La diffusibilité de la souche vaccinale par un animal vacciné à des animaux non vaccinés de l'espèce de destination doit être étudiée en utilisant la voie d'administration préconisée avec laquelle le risque de diffusibilité est le plus élevé. Il peut, en outre, être nécessaire d'étudier la diffusibilité de la souche à des espèces animales auxquelles le médicament n'est pas destiné mais qui peuvent être sensibles à un vaccin vivant.

##### 6.2. Dissémination dans le corps de l'animal vacciné

La présence de l'organisme doit, selon le cas, être recherchée dans les fèces, l'urine, le lait, les œufs ainsi que dans les sécrétions nasales et orales, entre autres. En outre, des études peuvent être exigées sur la dissémination de la souche dans le corps de l'animal en insistant sur les endroits dans lesquels s'effectue préférentiellement la réplication de l'organisme en question. En ce qui concerne les vaccins vivants prévus pour lutter contre les zoonoses au sens de l'arrêté royal du 22 mai 2005 portant des mesures pour la surveillance de et la protection contre certaines zoonoses et agents zoonotiques, ou de la Directive 2003/99/CE du Parlement européen et du Conseil du 17 novembre 2003 sur la surveillance des zoonoses et des agents zoonotiques, modifiant la décision 90/424/CEE du Conseil et abrogeant la directive 92/117/CEE du Conseil, et destinés à des animaux producteurs d'aliments, ces études doivent tout particulièrement prendre en considération la persistance de l'organisme sur la zone d'injection.

##### 6.3. Réversion vers l'état de virulence des vaccins atténués

Il y a lieu d'étudier la réversion vers l'état de virulence sur la semence primaire. Si la semence primaire n'est pas disponible en quantité suffisante, il convient d'étudier la semence utilisée pour la production à partir de laquelle le nombre de passages a été le plus faible. Le recours à un nombre de passages différent doit être justifié. La vaccination initiale doit être effectuée en choisissant la voie d'administration pour laquelle la probabilité d'une réversion vers la virulence est la plus forte. Il y a lieu d'effectuer des passages successifs sur cinq groupes d'animaux cibles, à moins qu'un nombre de passages plus important ne se justifie ou que l'organisme ne disparaisse plus tôt des animaux soumis aux essais. Lorsque l'organisme n'a pas la capacité de se répliquer adéquatement, il convient de réaliser autant de passages que possibles chez l'espèce cible.

##### 6.4. Propriétés biologiques de la souche vaccinale

D'autres essais peuvent être nécessaires pour déterminer aussi précisément que possible les propriétés biologiques intrinsèques de la souche vaccinale (par exemple le neurotropisme).

##### 6.5. Recombinaison ou réarrangement génomique des souches

La probabilité qu'il se produise une recombinaison ou un réarrangement génomique avec des souches se trouvant sur le terrain ou avec d'autres souches doit être examinée.

### 7. Sécurité de l'utilisateur

La présente section comprend un examen des effets observés dans les sections précédentes et les met en rapport avec le type et l'ampleur de l'exposition humaine au produit, en vue de la formulation d'avertissements appropriés à l'utilisateur et d'autres mesures de gestion des risques.

### 8. Etude des résidus

Il n'est généralement pas nécessaire d'étudier les résidus dans le cas des médicaments vétérinaires immunologiques. Toutefois, lorsque des adjuvants et/ou des conservateurs entrent dans la fabrication des médicaments en question, il faut tenir compte du fait qu'il est possible qu'un résidu quelconque persiste dans les denrées alimentaires. Les effets de tels résidus doivent, le cas échéant, être étudiés.

Un temps d'attente doit être proposé, dont le bien-fondé doit être apprécié en relation avec toutes les études effectuées sur les résidus.

### 9. Interactions

S'il existe une déclaration de compatibilité avec d'autres médicaments vétérinaires immunologiques dans le RCP, il y a lieu d'examiner l'innocuité de l'association. Toute autre interaction connue avec des médicaments vétérinaires doit être décrite.

### C. ETUDES SUR LE TERRAIN

Sauf justification, il convient de compléter les recherches effectuées en laboratoire par des données issues d'études sur le terrain, en utilisant des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la demande d'AMM. L'innocuité comme l'efficacité doivent être étudiées au cours des mêmes études sur le terrain.

### D. EVALUATION DES RISQUES POUR L'ENVIRONNEMENT

L'évaluation des risques pour l'environnement a comme double objectif d'évaluer les effets nocifs potentiels du produit sur l'environnement et de rechercher toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques.

Cette évaluation doit normalement être réalisée en deux étapes. La première étape de l'évaluation est obligatoire dans tous les cas. Il y a lieu de fournir les détails de l'évaluation conformément aux lignes directrices établies. Il convient d'indiquer l'exposition éventuelle de l'environnement au produit et le niveau de risque associé à une telle exposition, en accordant une attention particulière aux aspects suivants :

- les espèces de destination et le mode d'emploi proposé,
- le mode d'administration, notamment la possibilité que le produit passe directement dans des écosystèmes,
- l'excrétion éventuelle du produit et de ses substances actives dans l'environnement par les animaux traités; leur persistance dans ces excréments,
- l'élimination des déchets ou des produits non utilisés.

Dans le cas de souches vaccinales vivantes susceptibles d'être zoonotiques, le risque pour les humains doit être évalué.

Si les conclusions de la première étape font apparaître une exposition éventuelle de l'environnement au produit, le demandeur doit procéder à la seconde étape au cours de laquelle il évalue le ou les risques potentiels que le médicament vétérinaire pourrait présenter pour l'environnement. A chaque fois que cela est nécessaire, des recherches complémentaires doivent être effectuées sur l'impact du produit (sol, eau, air, systèmes aquatiques, organismes auxquels le médicament n'est pas destiné).

### E. EVALUATION REQUISE POUR LES MEDICAMENTS VETERINAIRES CONTENANT DES ORGANISMES GENETIQUEMENT MODIFIES OU CONSISTANT EN DE TELS ORGANISMES

Dans le cas de médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes, la demande doit également être accompagnée des documents requis par l'arrêté royal du 21 février 2005 ou la Directive 2001/18/CE précitées.

## QUATRIEME PARTIE. — ESSAIS D'EFFICACITE

### CHAPITRE I

#### 1. Principes généraux

Les essais décrits dans cette partie ont pour objet de démontrer ou de confirmer l'efficacité du médicament vétérinaire immunologique. Toutes les allégations présentées par le demandeur au sujet des propriétés, des effets et de l'utilisation du médicament doivent être étayées par les résultats des essais spécifiques mentionnés dans la demande d'AMM.

#### 2. Conduite des essais

Tous les essais d'efficacité doivent être effectués conformément à un protocole détaillé, qui a fait l'objet d'une réflexion approfondie. Ce protocole doit être consigné par écrit avant le début de l'essai. Le bien-être des animaux soumis aux essais doit faire l'objet d'un contrôle vétérinaire et doit être pris en compte dans l'élaboration de tout protocole expérimental ainsi que pendant toute la conduite des essais.

Des procédures écrites, établies au préalable et appliquées d'une manière systématique à l'organisation et à la conduite des essais, à la collecte des données, à la documentation et à la vérification des essais d'efficacité, sont exigées.

Sauf justification contraire, les essais sur le terrain doivent être menés conformément aux principes établis des bonnes pratiques cliniques.

Avant le début de tout essai sur le terrain, le consentement éclairé du propriétaire des animaux utilisés pour l'essai doit être donné par écrit et documenté. Le propriétaire de l'animal doit notamment recevoir des informations écrites sur les conséquences que peut avoir la participation à l'essai, notamment sur la manière d'éliminer ultérieurement l'animal traité ou sur le prélèvement de denrées alimentaires provenant de cet animal. Une copie de cette notification, contresignée et datée par le propriétaire de l'animal, doit être jointe à la documentation de l'essai.

À moins que l'essai sur le terrain ne soit conduit en aveugle, les dispositions des articles 179 à 187 du présent arrêté s'appliquent, par analogie, à l'étiquetage des préparations destinées à des essais vétérinaires sur le terrain. Dans tous les cas, la mention "pour essais vétérinaires sur le terrain uniquement" doit être appliquée sur l'étiquette d'une manière visible et indélébile.

### CHAPITRE II

#### A. Exigences générales

1. Le choix des antigènes ou des souches vaccinales doit être justifié par des données épizoologiques.

2. Les essais d'efficacité pratiqués en laboratoire doivent être des essais contrôlés, comportant des animaux témoins non traités, à moins que cela ne se justifie pas pour des raisons de bien-être animal et que l'efficacité puisse être démontrée autrement.

D'une manière générale, des essais effectués dans les conditions d'utilisation, comportant notamment des animaux témoins non traités, sont présentés à l'appui des essais effectués en laboratoire.

Tous les essais doivent être décrits d'une manière suffisamment détaillée pour être reproductibles dans des essais contrôlés, pratiqués à la demande du ministre ou de son délégué. L'expérimentateur doit démontrer la validité de toutes les méthodes utilisées.

Tous les résultats obtenus doivent être consignés, qu'ils soient favorables ou défavorables au demandeur.

3. L'efficacité d'un médicament vétérinaire immunologique doit être prouvée pour chaque catégorie d'espèce cible dont la vaccination est recommandée, et pour chaque voie d'administration recommandée en appliquant le schéma d'administration préconisé. Le cas échéant, l'influence des anticorps naturels et des anticorps maternels sur l'efficacité d'un vaccin doit être appréciée d'une manière appropriée. Sauf justification, le commencement et la durée de l'immunité doivent être établis et étayés par des essais.

4. Pour les médicaments vétérinaires immunologiques plurivalents et combinés, l'efficacité de chacun des composants doit être démontrée. S'il est préconisé d'administrer le médicament en association avec un autre médicament vétérinaire, ou en même temps, il faut prouver leur compatibilité.

5. Chaque fois qu'un médicament fait partie d'un plan de vaccination recommandé par le demandeur, il y a lieu de démontrer l'effet activateur ou amplificateur ou la contribution du médicament vétérinaire immunologique à l'efficacité du plan dans son ensemble.

6. La dose utilisée doit correspondre à la quantité de produit recommandée et le lot utilisé pour les essais d'efficacité doit être prélevé dans un ou des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la deuxième partie de la demande d'autorisation.

7. S'il existe une déclaration de compatibilité avec d'autres médicaments immunologiques dans le RCP, il y a lieu d'examiner l'efficacité de l'association. Toute autre interaction connue avec d'autres médicaments vétérinaires doit être décrite. Une utilisation concomitante ou simultanée peut être autorisée, pour autant qu'elle soit étayée par des études appropriées.

8. Pour les médicaments vétérinaires immunologiques administrés à des animaux à des fins de diagnostic, le demandeur doit indiquer comment il convient d'interpréter les réactions au produit.

9. En ce qui concerne les vaccins ayant pour but de distinguer les animaux vaccinés des animaux infectés (vaccins marqueurs), et pour lesquels les allégations d'efficacité s'appuient sur des tests diagnostiques *in vitro*, il y a lieu de fournir des données suffisantes sur ces tests pour permettre une appréciation adéquate des allégations liées aux propriétés des marqueurs.

#### B. Essais de laboratoire

1. L'efficacité du médicament doit en principe être démontrée dans des conditions de laboratoire bien définies, en effectuant sur l'espèce cible une épreuve par provocation après administration du médicament vétérinaire immunologique dans les conditions d'utilisation préconisées. Dans la mesure du possible, les conditions dans lesquelles la provocation est réalisée doivent reproduire les conditions d'infection naturelles. Il convient de fournir des précisions sur la souche utilisée pour la provocation et sur sa pertinence.

Pour les vaccins vivants, il y a lieu, sauf justification, d'utiliser les lots dont la teneur ou le titre est le plus faible. Pour les autres produits, il y a lieu d'utiliser, sauf justification contraire, les lots dont le contenu actif est le plus faible.

2. Si possible, le type de réaction immunitaire (à médiation cellulaire/humorale, locale/générale, classe d'immunoglobulines) induite par l'administration du médicament vétérinaire immunologique à l'animal de destination par la voie d'administration recommandée doit être indiqué et documenté.

#### C. Etudes sur le terrain

1. Sauf justification, il convient de compléter les recherches effectuées en laboratoire par des données issues d'études sur le terrain, en utilisant des lots représentatifs du procédé de fabrication décrit dans la demande d'AMM. L'innocuité comme l'efficacité doivent être étudiées au cours des mêmes études sur le terrain.

2. Lorsque les essais de laboratoire ne permettent pas de faire apparaître l'efficacité du produit, la seule conduite d'essais sur le terrain peut être acceptable.

### CINQUIEME PARTIE. — RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS

#### A. INTRODUCTION

Le dossier des études relatives à l'innocuité et à l'efficacité doit comprendre une introduction permettant de situer le sujet et précisant les contrôles effectués conformément aux troisième et quatrième parties, suivie d'un résumé accompagné de références bibliographiques détaillées. Ce résumé doit contenir un examen objectif de tous les résultats obtenus et aboutir à une conclusion sur l'innocuité et l'efficacité du médicament vétérinaire immunologique. Si l'un des contrôles ou des essais énumérés fait défaut, une justification doit être fournie.

#### B. ETUDES DE LABORATOIRE

Pour toute étude, il faut présenter :

- 1) un résumé;
- 2) le nom de l'organisme qui a réalisé l'étude;
- 3) un protocole expérimental détaillé avec la description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de l'espèce, de la race ou de la souche des animaux, de leur catégorie et de leur origine, de leur identification et de leur nombre, des conditions d'environnement et d'alimentation adoptées en précisant, entre autres, s'ils sont exempts de germes pathogènes spécifiques et/ou d'anticorps spécifiques, la nature et la quantité des additifs contenus dans la nourriture, la dose, la voie, le schéma et les dates d'administration et une description des méthodes statistiques utilisées;
- 4) pour les animaux témoins, il faut préciser s'ils ont reçu un traitement placebo ou non;
- 5) pour les animaux traités, le cas échéant, s'ils ont reçu le médicament d'essai ou un autre médicament autorisé dans la Communauté;
- 6) tous les renseignements généraux ou individuels et les résultats obtenus (avec les moyennes et les écarts-types), favorables et défavorables. Les données doivent être suffisamment détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. Les données brutes doivent être présentées sous forme de tableaux. À titre d'explication et d'exemple, les résultats peuvent être accompagnés de documents reproduisant les enregistrements, les microphotographies, etc.;
- 7) la nature, la fréquence et la durée des effets indésirables observés;
- 8) le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;
- 9) une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle est exigée par le programme d'essais, et la variance entre les données;
- 10) l'apparition et l'évolution des éventuelles maladies intercurrentes;
- 11) toutes précisions sur les médicaments vétérinaires (autres que celui mis à l'essai), administrés au cours de la période d'examen;
- 12) un examen objectif des résultats obtenus, aboutissant à des conclusions relatives à l'innocuité et à l'efficacité du médicament.



### C. ETUDES SUR LE TERRAIN

Les renseignements concernant les études sur le terrain doivent être suffisamment détaillés pour permettre de formuler un jugement objectif. Ils doivent comprendre les éléments suivants :

- 1) un résumé;
- 2) le nom, l'adresse, la fonction et les qualifications de l'expérimentateur responsable;
- 3) le lieu et la date du traitement effectué, un code d'identification pouvant être relié au nom et à l'adresse du propriétaire du ou des animaux;
- 4) un protocole expérimental détaillé avec la description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de la voie, du schéma et de la dose d'administration, des catégories d'animaux, de la durée de la période d'observation, de la réponse sérologique et des autres analyses effectuées sur les animaux après l'administration;
- 5) pour les animaux témoins, il faut préciser s'ils ont reçu un traitement placebo ou non;
- 6) l'identification des animaux traités et témoins (collective ou individuelle, selon le cas) avec espèce, race ou souche, âge, poids, sexe et état physiologique;
- 7) une brève description du mode d'élevage et d'alimentation, faisant état de la nature et de la quantité des additifs contenus dans la nourriture;
- 8) tous renseignements concernant des observations cliniques, performances ou résultats (avec les moyennes et les écarts-types); lorsque des contrôles et des mesures ont été pratiqués individuellement, les résultats individuels doivent être indiqués;
- 9) toutes les observations cliniques et les résultats d'études, favorables ou défavorables, avec mention complète des observations cliniques et des résultats d'essais objectifs d'activité nécessaires à l'appréciation du médicament; les méthodes suivies doivent être indiquées ainsi que la signification des divers écarts observés;
- 10) les incidences sur les performances des animaux;
- 11) le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;
- 12) la nature, la fréquence et la durée des effets indésirables observés;
- 13) l'apparition et l'évolution des éventuelles maladies intercurrentes;
- 14) toutes précisions concernant les médicaments vétérinaires (autres que celui étudié), administrés soit préalablement, soit parallèlement au produit soumis à l'essai ou durant la période d'observation; une description détaillée de toute interaction observée;
- 15) un examen objectif des résultats obtenus, aboutissant à des conclusions relatives à l'innocuité et à l'efficacité du médicament.

### SIXIEME PARTIE. — REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Les références bibliographiques citées dans le résumé visé à la première partie doivent faire l'objet d'une liste détaillée et des copies doivent être fournies.

### TITRE III. — EXIGENCES RELATIVES AUX DEMANDES SPECIFIQUES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

#### 1. Médicaments vétérinaires génériques

Les demandes fondées sur l'article *6bis* de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments (médicaments vétérinaires génériques) contiennent les données décrites aux première et deuxième parties du titre I de la présente annexe, une évaluation des risques pour l'environnement, ainsi que les données confirmant que le médicament a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament vétérinaire de référence et celles montrant la bioéquivalence avec le médicament vétérinaire de référence. Si le médicament vétérinaire de référence est un médicament biologique, il y a lieu de respecter les exigences de documentation visées à la section 2 pour les médicaments vétérinaires biologiques similaires.

En ce qui concerne les médicaments vétérinaires génériques, les résumés détaillés et critiques relatifs à l'innocuité et à la sécurité doivent être spécifiquement axés sur les éléments suivants :

- les motifs pour invoquer la similarité essentielle,
- un résumé des impuretés présentes dans des lots de la ou des substances actives et des impuretés du médicament fini (et le cas échéant les produits de décomposition se formant en cours de stockage) dont l'utilisation est proposée dans le produit destiné à être mis sur le marché, ainsi qu'une évaluation de ces impuretés,
- une évaluation des études de bioéquivalence ou une explication des raisons pour lesquelles les études n'ont pas été menées conformément aux lignes directrices établies,
- s'il y a lieu, des données supplémentaires pour démontrer l'équivalence des propriétés d'innocuité et d'efficacité de différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être fournies par le demandeur; ces données comportent la preuve qu'il n'y a pas de changement dans les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la fraction thérapeutique et/ou dans sa toxicité, qui puisse influencer le profil sécurité/efficacité.

Chaque caractéristique invoquée dans le RCP qui n'est pas connue ou déduite des propriétés du médicament et/ou de sa classe thérapeutique doit être discutée dans les résumés détaillés non cliniques/cliniques et démontrée par la littérature publiée et/ou des études supplémentaires.

Pour les médicaments vétérinaires génériques destinés à être administrés par voie intramusculaire, sous-cutanée ou transdermique, il convient de fournir les données complémentaires suivantes :

- la preuve de l'équivalence ou non de la déplétion des résidus à partir du site d'administration rapportée par des études appropriées,
- la preuve de la tolérance chez l'animal de destination au site d'administration, qui peut être rapportée par des études appropriées.



## 2. Médicaments vétérinaires biologiques similaires

Conformément à l'article 6bis, § 6, de la loi du 25 mars 1964 précitée, lorsqu'un médicament vétérinaire biologique qui est similaire à un médicament vétérinaire biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition du médicament générique, les informations à fournir ne doivent pas se limiter aux première et deuxième parties (données pharmaceutiques, chimiques et biologiques), complétées par des données relatives à la bioéquivalence et à la biodisponibilité. Dans ce cas, il y a lieu de fournir des données supplémentaires, en particulier sur l'innocuité et l'efficacité du produit.

- Le type et la quantité de données supplémentaires (à savoir des données toxicologiques et d'autres études d'innocuité et des études cliniques appropriées) sont déterminés cas par cas, conformément aux lignes directrices scientifiques correspondantes.
- En raison de la diversité des médicaments vétérinaires biologiques, le ministre ou son délégué détermine les études nécessaires prévues dans les troisième et quatrième parties, en prenant en considération la caractéristique spécifique de chaque médicament vétérinaire biologique considéré isolément.

Les principes généraux à appliquer seront traités dans une ligne directrice qui sera adoptée par l'EMA, compte tenu des caractéristiques du médicament biologique concerné. Lorsque le médicament vétérinaire biologique de référence possède plus d'une indication, l'efficacité et l'innocuité du médicament présenté comme similaire doivent être justifiées ou, au besoin, démontrées séparément pour chacune des indications revendiquées.

## 3. Usage vétérinaire bien établi

Pour les médicaments dont la ou les substances actives ont un "usage vétérinaire bien établi" visé à l'article 6bis, § 7, de la loi du 25 mars 1964 précitée, et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité, les règles spécifiques énumérées ci-après s'appliquent.

Le demandeur soumet les première et deuxième parties, telles que décrites au titre I de la présente annexe.

Pour les troisième et quatrième parties, une bibliographie scientifique détaillée doit couvrir tous les aspects liés à la sécurité et à l'efficacité.

Les règles spécifiques suivantes s'appliquent pour démontrer l'usage vétérinaire bien établi.

3.1. Les facteurs à prendre en considération pour démontrer que l'usage vétérinaire des composants d'un médicament est bien établi sont les suivants :

- a) la durée d'utilisation d'une substance active;
- b) les aspects quantitatifs de l'usage de la substance active;
- c) le degré d'intérêt scientifique de l'usage de la substance active (reflété dans la littérature scientifique publiée);
- d) la cohérence des évaluations scientifiques.

Des laps de temps différents peuvent être nécessaires pour démontrer l'usage bien établi de substances différentes. En tout état de cause, le laps de temps nécessaire pour démontrer que l'usage vétérinaire d'un composant d'un médicament est bien établi ne peut cependant pas être inférieur à dix ans comptés à partir de la première utilisation systématique et documentée de cette substance en tant que médicament vétérinaire dans la Communauté.

3.2. La documentation soumise par le demandeur doit couvrir tous les aspects de l'évaluation de la sécurité et/ou de l'efficacité du produit pour l'indication proposée chez l'espèce de destination, en appliquant la voie d'administration et la posologie préconisées. Elle doit comprendre une étude de la littérature correspondante ou y faire référence, et tenir compte des études de précommercialisation et de postcommercialisation et de la littérature scientifique publiée relatant l'expérience sous forme d'enquêtes épidémiologiques et en particulier d'enquêtes épidémiologiques comparatives. Tous les documents, tant favorables que défavorables, doivent être communiqués. En ce qui concerne les dispositions relatives à "l'usage vétérinaire bien établi", il est en particulier nécessaire de préciser que les références bibliographiques d'autres sources probantes (études de postcommercialisation, études épidémiologiques, etc.), et non pas uniquement les données relatives aux essais et contrôles, peuvent constituer des preuves valables de la sécurité et de l'efficacité d'un produit, pour autant que l'utilisation de ces sources d'information soit expliquée et justifiée dans la demande.

3.3. Il y a lieu de veiller spécifiquement aux données manquantes et d'expliquer pourquoi il est possible de soutenir qu'un niveau acceptable de sécurité et/ou d'efficacité peut être garanti, même en l'absence de certaines études.

3.4. Les résumés détaillés et critiques sur la sécurité et l'efficacité doivent expliquer la pertinence de toutes les données soumises qui concernent un produit différent de celui qui sera commercialisé. Il doit être jugé si le produit étudié peut être considéré comme similaire au produit pour lequel une demande d'AMM a été faite en dépit des différences existantes.

3.5. L'expérience postcommercialisation recueillie avec d'autres produits contenant les mêmes composants revêt une importance particulière et les demandeurs doivent insister spécialement sur cet aspect.

## 4. Médicaments vétérinaires contenant une association de substances actives

Dans le cas de demandes fondées sur l'article 6bis, § 8, de la loi du 25 mars 1964 précitée, il y a lieu de fournir pour le médicament contenant une association de substances actives un dossier qui comprend les première, deuxième, troisième et quatrième parties. Il n'est pas nécessaire de soumettre des études sur l'innocuité et l'efficacité de chaque substance active. Il est néanmoins possible d'inclure des informations sur les substances individuelles dans la demande relative à une association fixe. La présentation de données sur chaque substance active individuelle, accompagnée des études requises de sécurité pour l'utilisateur, des études de déplétion des résidus et des études cliniques sur l'association fixe, peut être jugée suffisante pour justifier l'omission de données sur cette association, pour des raisons de bien-être animal et pour éviter une expérimentation inutile sur les animaux, à moins qu'il n'y ait lieu de suspecter une interaction conduisant à une toxicité accrue. Le cas échéant, il y a lieu de fournir des informations concernant les sites de fabrication ainsi que l'évaluation de l'innocuité des agents adventices.

## 5. Demandes avec consentement éclairé

Les demandes fondées sur l'article 6bis, § 9, de la loi du 25 mars 1964 précitée, doivent inclure les données décrites à la première partie du titre I de la présente annexe, pour autant que le titulaire de l'AMM du médicament vétérinaire original ait consenti à ce que le demandeur fasse référence au contenu des deuxième, troisième et quatrième parties du dossier relatif audit médicament. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de fournir des résumés détaillés et critiques sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité.

#### 6. Documentation pour des demandes d'autorisation dans des circonstances exceptionnelles

Une AMM peut être accordée sous réserve de certaines obligations spécifiques faites au demandeur d'introduire des mécanismes particuliers, concernant notamment la sécurité et l'efficacité du médicament vétérinaire, lorsque, conformément à l'article 6bis, § 10, de la loi du 25 mars 1964 précitée le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des données complètes sur l'efficacité et la sécurité dans des conditions d'utilisation normales.

L'identification des exigences essentielles applicables à toutes les demandes visées dans la présente section devrait faire l'objet de lignes directrices qui seront adoptées par l'EMEA.

#### 7. Demandes mixtes d'autorisation de mise sur le marché

Les demandes mixtes d'AMM sont des demandes pour lesquelles la troisième et/ou la quatrième partie du dossier comprennent des études d'innocuité et d'efficacité menées par le demandeur ainsi que des références bibliographiques. Toutes les autres parties sont conformes à la structure décrite dans la première partie du titre I de la présente annexe. Le ministre ou son délégué accepte au cas par cas le format proposé présenté par le demandeur.

### TITRE IV. — EXIGENCES RELATIVES AUX DEMANDES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES PARTICULIERS

La présente partie établit les exigences spécifiques relatives à des médicaments vétérinaires identifiés de par la substance active qu'ils contiennent.

#### 1. MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES IMMUNOLOGIQUES

##### A. DOSSIER PERMANENT DE L'ANTIGÈNE VACCINANT

Pour les médicaments vétérinaires immunologiques particuliers et par dérogation aux dispositions du titre II, deuxième partie, section C, sur les substances actives, le concept de dossier permanent de l'antigène vaccinant est introduit.

Aux fins de la présente annexe, on entend par dossier permanent de l'antigène vaccinant une partie autonome du dossier de demande d'AMM d'un vaccin, qui contient toutes les informations pertinentes concernant la qualité de chacune des substances actives composant ce médicament vétérinaire. La partie autonome peut être commune à un ou plusieurs vaccins monovalents et/ou combinés présentés par le même demandeur ou titulaire de l'AMM.

Des lignes directrices scientifiques relatives au dépôt et à l'évaluation du dossier permanent de l'antigène vaccinant seront adoptées par l'EMEA. La procédure de dépôt et d'évaluation du dossier permanent de l'antigène vaccinant devra respecter les lignes directrices publiées par la Commission dans La réglementation des médicaments dans l'Union européenne, volume 6B, avis aux demandeurs.

##### B. DOSSIER MULTISOUCHE

Pour certains médicaments vétérinaires immunologiques (fièvre aphteuse, grippe aviaire et fièvre catarrhale du mouton) et par dérogation aux dispositions du titre II, deuxième partie, section C, sur les substances actives, le concept de dossier multisouches est introduit.

On entend par dossier multisouches un seul dossier contenant les données pertinentes nécessaires à une évaluation scientifique unique et approfondie des différentes options en ce qui concerne les souches/associations de souches, en vue de permettre l'autorisation de vaccins contre des virus présentant une variabilité antigénique.

Des lignes directrices scientifiques relatives au dépôt et à l'évaluation des dossiers multisouches seront adoptées par l'EMEA. La procédure de dépôt et d'évaluation des dossiers multisouches devra respecter les lignes directrices publiées par la Commission dans La réglementation des médicaments dans l'Union européenne, volume 6B, avis aux demandeurs.

#### 2. MÉDICAMENTS HOMEOPATHIQUES VÉTÉRINAIRES

La présente section définit les dispositions spécifiques concernant l'application du titre I, deuxième et troisième parties, aux médicaments homéopathiques vétérinaires définis à l'article 1<sup>er</sup>, paragraphe 8.

##### Deuxième partie

Les dispositions de la deuxième partie s'appliquent aux documents soumis conformément à l'article 175 du présent arrêté pour l'enregistrement simplifié des médicaments homéopathiques vétérinaires visés à l'article 173 du présent arrêté, et aux documents pour l'autorisation des médicaments homéopathiques vétérinaires visés à l'article 176 du présent arrêté, avec les modifications suivantes.

##### a) Terminologie

Le nom latin de la souche homéopathique décrite dans le dossier de demande d'AMM doit correspondre au titre latin de la Pharmacopée européenne ou, à défaut, d'une pharmacopée officielle d'un Etat membre. Le cas échéant, il y a lieu de fournir le ou les noms traditionnels utilisés dans chaque Etat membre.

##### b) Contrôle des matières premières

Les renseignements et les documents relatifs aux matières premières, c'est-à-dire toutes les matières utilisées y compris les matières de base et les matières intermédiaires jusqu'à la dilution finale qui doit être incorporée dans le médicament homéopathique vétérinaire fini, accompagnant la demande sont complétés par des données supplémentaires sur la souche homéopathique.

Les exigences générales de qualité s'appliquent à toutes les matières premières et à toutes les matières de base ainsi qu'aux étapes intermédiaires du processus de fabrication jusqu'à la dilution finale destinée à être incorporée dans le produit homéopathique fini. Lorsqu'un composant toxique est présent, il y a lieu de le contrôler si possible dans la dilution finale. Néanmoins, si cette opération n'est pas possible en raison de la dilution importante, le composant toxique doit être contrôlé à un stade antérieur. Chaque étape du processus de fabrication depuis les matières premières jusqu'à la dilution finale destinée à être incorporée dans le produit fini doit être décrite de façon complète.

Dans le cas où des dilutions interviennent, ces étapes de dilution doivent être réalisées conformément aux méthodes de fabrication homéopathiques décrites dans la monographie de la Pharmacopée européenne, ou à défaut, dans une pharmacopée officielle d'un Etat membre.

##### c) Contrôles du produit fini

Les exigences générales de qualité s'appliquent aux médicaments homéopathiques vétérinaires finis. Toute exception doit être dûment justifiée par le demandeur.

L'identification et le dosage de tous les composants présentant un risque toxique devront être réalisés. S'il peut être justifié qu'une identification et/ou un dosage de tous les composants présentant un risque toxique ne sont pas possibles, par exemple en raison de leur dilution dans le produit fini, la qualité doit être démontrée par une validation complète du processus de fabrication et de dilution.

d) Essais de stabilité

La stabilité du produit fini doit être démontrée. Les données de stabilité des souches homéopathiques sont généralement transposables aux dilutions/dynamisations obtenues à partir de ces souches. Si aucune identification ou aucun dosage de la substance active n'est possible en raison du degré de dilution, les données de stabilité de la forme pharmaceutique peuvent être prises en compte.

Troisième partie

Les dispositions de la troisième partie s'appliquent à l'enregistrement simplifié des médicaments homéopathiques vétérinaires visés à l'article 173 du présent arrêté avec la spécification suivante, sans préjudice des dispositions du Règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil précité, concernant les substances incluses dans les souches homéopathiques destinées à être administrées à des espèces animales productrices d'aliments.

Toute information manquante doit être justifiée et il y a lieu d'expliquer, par exemple, pourquoi il est possible de soutenir qu'un niveau acceptable de sécurité peut être garanti, même en l'absence de certaines études.

Vu pour être annexé à notre arrêté du 10 septembre 2009.

ALBERT

Par le Roi :

La Ministre de la Santé publique,  
Mme L. ONKELINX

BIJLAGE II. — CHEMISCHE, FARMACEUTISCHE EN ANALYTISCHE NORMEN, VEILIGHEIDS- EN RESIDUONDERZOEK EN PREKLINISCHE EN KLINISCHE PROEVEN TEN BEHOEVE VAN ONDERZOEK NAAR GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

INHOUD

INLEIDING EN ALGEMENE BEGINSELEN

TITEL I. — VOORSCHRIFTEN VOOR ANDERE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK DAN IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

DEEL 1. — SAMENVATTING VAN HET DOSSIER

A. ADMINISTRATIEVE INFORMATIE

B. SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT, ETIKETTERING EN BIJSLUITER

C. UITVOERIGE EN KRITISCHE SAMENVATTINGEN

DEEL 2. — FARMACEUTISCHE (FYSISCH-CHEMISCHE, BIOLOGISCHE OF MICROBIOLOGISCHE) INFORMATIE (KWALITEIT)

Basisbeginselen en eisen

A. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN DE BESTANDDELEN

1. Kwalitatieve samenstelling

2. Algemeen gebruikelijke termen

3. Kwantitatieve samenstelling

4. Farmaceutisch onderzoek

B. BESCHRIJVING VAN DE FABRICAGEWIJZE

C. CONTROLE VAN DE GRONDSTOFFEN

1. Algemene voorschriften

1.1. Werkzame stoffen

1.1.1. In farmacopees opgenomen werkzame stoffen

1.1.2. Niet in farmacopees opgenomen werkzame stoffen

1.1.3. Fysisch-chemische eigenschappen die de biologische beschikbaarheid kunnen beïnvloeden

1.2. Excipiënten

1.3. Sluitsystemen van de recipiënt

1.3.1. Werkzame stof

1.3.2. Eindproduct

1.4. Stoffen van biologische herkomst

D. CONTROLES OP DE TUSSENPRODUCTEN TIJDENS DE FABRICAGE

E. CONTROLES OP HET EINDPRODUCT

1. Algemene eigenschappen van het eindproduct

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

3. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van excipiënten

4. Veiligheidstests

F. HOUDBAARHEIDSPROEVEN

1. Werkzame stof(fen)

2. Eindproduct

G. OVERIGE INFORMATIE

DEEL 3. — VEILIGHEIDS- EN RESIDUONDERZOEK

A. Veiligheidsonderzoek

## HOOFDSTUK I. — UITVOERING VAN ONDERZOEKEN

1. Een exacte beschrijving van het geneesmiddel en van de werkzame stof(fen) ervan
2. Farmacologie
  - 2.1. Farmacodynamica
  - 2.2. Farmacokinetica
3. Toxicologie
  - 3.1. Toxiciteit bij eenmalige toediening
  - 3.2. Toxiciteit bij herhaalde toediening
  - 3.3. Tolerantie bij het doeldier
  - 3.4. Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit
    - 3.4.1. Onderzoek naar de uitwerking op de voortplanting
    - 3.4.2. Onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit
  - 3.5. Genotoxiciteit
  - 3.6. Carcinogeniteit
  - 3.7. Uitzonderingen
4. Overige voorschriften
  - 4.1. Speciale studies
  - 4.2. Microbiologische eigenschappen van residuen
    - 4.2.1. Mogelijke uitwerking op de menselijke darmflora
    - 4.2.2. Mogelijke uitwerking op micro-organismen die bij de industriële verwerking van levensmiddelen worden gebruikt
  - 4.3. Waarnemingen bij de mens
  - 4.4. Ontwikkeling van resistentie
5. Veiligheid van de toediener
6. Milieुरisicobeoordeling
  - 6.1. Milieुरisicobeoordeling van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die niet geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan
  - 6.2. Milieुरisicobeoordeling van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan

## HOOFDSTUK II. — OVERLEGGING VAN DE GEGEVENS EN BESCHEIDEN

## B. Residuonderzoek

## HOOFDSTUK I. — UITVOERING VAN ONDERZOEKEN

1. Inleiding
2. Metabolisme en kinetiek van residuen
  - 2.1. Farmacokinetica (absorptie, distributie, metabolisme, uitscheiding)
  - 2.2. Depletie van residuen
3. Analyseprocedure voor residuen

## HOOFDSTUK II. — OVERLEGGING VAN DE GEGEVENS EN BESCHEIDEN

## 1. Beschrijving van het product

## DEEL 4. — PREKLINISCHE EN KLINISCHE PROEVEN

## HOOFDSTUK I. — PREKLINISCHE EISEN

- A. Farmacologie
  - A.1. Farmacodynamica
  - A.2. Ontwikkeling van resistentie
  - A.3. Farmacokinetica
- B. Tolerantie bij de doelsiersoort

## HOOFDSTUK II. — KLINISCHE EISEN

1. Algemene beginselen
2. Uitvoering van klinische proeven

## HOOFDSTUK III. — GEGEVENS EN BESCHEIDEN

1. Resultaten van preklinische onderzoeken
2. Resultaten van klinische onderzoeken

## TITEL II. — VOORSCHRIFTEN VOOR IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

## DEEL 1. — SAMENVATTING VAN HET DOSSIER

- A. ADMINISTRATIEVE INFORMATIE
- B. SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT, ETIKETTERING EN BIJSLUITER
- C. UITVOERIGE EN KRITISCHE SAMENVATTINGEN

DEEL 2. — CHEMISCHE, FARMACEUTISCHE, BIOLOGISCHE/ MICROBIOLOGISCHE INFORMATIE (KWA-  
LITEIT)

- A. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN DE BESTANDDELEN
  1. Kwalitatieve samenstelling
  2. "Algemeen gebruikelijke termen"
  3. Kwantitatieve samenstelling
  4. Productontwikkeling
- B. BESCHRIJVING VAN DE FABRICAGEWIJZE



## C. PRODUCTIE EN CONTROLE VAN DE GRONDSTOFFEN

1. In farmacopees opgenomen grondstoffen
2. Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen
- 2.1. Grondstoffen van biologische herkomst
- 2.2. Grondstoffen van niet-biologische herkomst

## D. CONTROLE TIJDENS HET FABRICAGEPROCEDURE

## E. CONTROLE OP HET EINDPRODUCT

1. Algemene eigenschappen van het eindproduct
2. Kwalitatieve bepaling van de werkzame stof(fen)
3. Titer of potentie van de charge
4. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van hulpstoffen
5. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de excipiënten
6. Veiligheidsonderzoek
7. Steriliteits- en zuiverheidstest
8. Vochtresiduen
9. Inactivering

## F. CONSTATE SAMENSTELLING VAN DE VERSCHILLENDE CHARGES

## G. HOUDBAARHEIDSONDERZOEK

## H. OVERIGE INFORMATIE

## DEEL 3. — VEILIGHEIDSONDERZOEK

## A. INLEIDING EN ALGEMENE VOORSCHRIFTEN

## B. LABORATORIUMONDERZOEK

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

## C. PRAKTIJKONDERZOEK

## D. MILIEURISICOBEOORDELING

## E. BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK DIE GEHEEL OF GEDEELTELIJK UIT GENETISCH GEMODIFICEERDE ORGANISMEN BESTAAN

## DEEL 4. — WERKZAAMHEIDSTESTEN

## HOOFDSTUK I

1. Algemene beginselen
2. Uitvoering van het onderzoek

## HOOFDSTUK II

- A. Algemene voorschriften
- B. Laboratoriumproeven
- C. Praktijkonderzoek

## DEEL 5. — GEGEVENS EN BESCHEIDEN

## A. INLEIDING

## B. LABORATORIUMONDERZOEK

## C. PRAKTIJKONDERZOEK

## DEEL 6. — LITERATUUROPGAVE

## TITEL III. — VEREISTEN VOOR SPECIFIEKE AANVRAGEN VAN VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

1. Generieke geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik
2. Gelijkwaardige biologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik
3. Langdurig gebruik in de diergeneeskundige praktijk
4. Combinatiegeneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik
5. Aanvragen voor toestemming op grond van informatie
6. Documentatie voor aanvragen in uitzonderlijke omstandigheden
7. Gemengde aanvragen

TITEL IV. — VEREISTEN VOOR AANVRAGEN VAN VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN VAN SPECIFIEKE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

1. IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK
2. HOMEOPATHISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

INLEIDING EN ALGEMENE BEGINSELEN

1. De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 146 van dit besluit bij een aanvraag van een VHB (« VHB ») worden gevoegd, worden ingediend in overeenstemming met de vereisten van deze bijlage en met inachtneming van de richtsnoeren die de Commissie heeft gepubliceerd in *The rules governing medicinal products in the European Union*, deel 6 B, *Notice to applicants, Veterinary medicinal products, Presentation and content of the dossier*.

2. Bij de samenstelling van het dossier voor een aanvraag van een VHB houdt de aanvrager ook rekening met de huidige stand van kennis op het gebied van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en de wetenschappelijke richtsnoeren ten aanzien van de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die door het Europees Geneesmiddelenbureau (hierna "de EMEA" genoemd) zijn gepubliceerd, alsook met de overige farmaceutische richtsnoeren van de Gemeenschap die door de Commissie in de verschillende delen van *The rules governing medicinal products in the European Union* zijn gepubliceerd.

3. Voor andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik dan immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik gelden voor het kwalitatieve (farmaceutische) gedeelte (fysisch-chemisch, biologisch en microbiologisch onderzoek) van het dossier alle relevante monografieën, met inbegrip van algemene monografieën en de algemene hoofdstukken van de Europese Farmacopee. Voor immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik zijn voor de gedeelten van het dossier betreffende kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid alle relevante monografieën, met inbegrip van algemene monografieën en de algemene hoofdstukken van de Europese Farmacopee van toepassing.

4. Het fabricageprocedé voldoet aan de eisen van bijlage IV van dit besluit inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen, of Richtlijn 91/412/EEG van de Commissie tot vastlegging van beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, alsook aan de beginselen en richtsnoeren voor goede manieren van produceren die de Commissie in *The rules governing medicinal products in the European Union*, deel 4, heeft gepubliceerd.

5. Alle al dan niet gunstige informatie die van belang is voor de beoordeling van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt bij de aanvraag gevoegd. Met name worden alle relevante gegevens over onvoltooid of gestaakte onderzoeken of proeven met betrekking tot het geneesmiddel overgelegd.

6. Er wordt farmacologisch, toxicologisch, residu- en veiligheidsonderzoek verricht volgens de beginselen van goede laboratoriumpraktijken ("GLP") die zijn vastgesteld in koninklijk besluit van 6 maart 2002 tot vaststelling van de vergoedingen verschuldigd in het kader van het toezicht op de uitvoering van goede laboratoriumpraktijken bij proeven op scheikundige stoffen, of 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) en 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 stoffe.

7. De lidstaten zien erop toe dat alle dierproeven worden uitgevoerd overeenkomstig Richtlijn 86/609/EEG van de Raad.

8. Met het oog op het toezicht op de verhouding tussen risico's en voordelen worden alle nieuwe, niet in de oorspronkelijke aanvraag opgenomen gegevens en alle gegevens over de geneesmiddelenbewaking aan het FAGG, BCGV, verstrekt. Nadat een VHB is verleend, worden eventuele veranderingen van de gegevens in het dossier aan de Minister of zijn afgevaardigde overgelegd in overeenstemming met de Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie van 24 november 2008 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, voor zover het geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik betreft.

9. 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 Koninklijk besluit van 21 februari 2005 tot reglementering van de doelbewuste introductie in het leefmilieu evenals van het in de handel brengen van genetisch gemodificeerde organismen of van producten die er bevatten, of Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad van 12 maart 2001 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van Richtlijn 90/220/EEG van de Raad, wordt in het dossier opgenomen. De informatie wordt overeenkomstig bovenvermelde Koninklijk besluit van 21 februari 2005 of Richtlijn 2001/18/EG, en Verordening (EG) nr. 726/2004 ingediend, waarbij rekening wordt gehouden met door de Commissie gepubliceerde richtsnoeren.

10. Bij aanvragen van een VHB van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die bestemd zijn voor bepaalde diersoorten en bij indicaties waarvoor weinig marktmogelijkheden bestaan, worden relevante wetenschappelijke richtsnoeren en/of wetenschappelijk advies in aanmerking genomen.

Deze bijlage is verdeeld in vier titels :

Titel I bevat een beschrijving van de gestandaardiseerde vereisten voor aanvragen van VHB van andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik dan immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

Titel II bevat een beschrijving van de gestandaardiseerde vereisten voor aanvragen voor immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

Titel III bevat een beschrijving van specifieke soorten dossiers en de daarbij behorende vereisten voor VHB.

Titel IV bevat een beschrijving van dossiervereisten voor bijzondere soorten geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

**TITEL I. — VOORSCHRIFTEN VOOR ANDERE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK DAN IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK**

De volgende voorschriften gelden voor andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik dan immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, behalve indien anders bepaald in titel III.

**DEEL 1. — SAMENVATTING VAN HET DOSSIER****A. ADMINISTRATIEVE INFORMATIE**

Van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik waarvoor de aanvraag wordt ingediend, wordt de naam en wordt (worden) de naam/namen van de werkzame stof(fen) vermeld, alsmede de dosering en de farmaceutische vorm ervan, de wijze van toediening en de wijze van gebruik wordt een beschrijving gegeven van de uiteindelijke aanbiedingsvorm van het geneesmiddel, met inbegrip van de verpakking, etikettering en bijsluiter.

Verder worden de naam en het adres van de aanvrager vermeld, alsook de naam en het adres van de fabrikanten en van de locaties die betrokken zijn bij de verschillende fabricagestadia, proeven en het vrijgeven (met inbegrip van de fabrikant van het eindproduct en de fabrikant(en) van de werkzame stof(fen)), alsook, indien van toepassing, de naam en het adres van de importeur.

De aanvrager vermeldt het aantal en de titels van de delen van de documentatie die ter ondersteuning van de aanvraag worden ingediend en geeft aan welke monsters eventueel tevens worden verstrekt.

Bij de gegevens van administratieve aard wordt door de aanvrager een document gevoegd, waaruit blijkt dat de fabrikant vergunning heeft verkregen voor het vervaardigen van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in kwestie overeenkomstig artikel 44 van Richtlijn 2001/82/EG of artikel 12bis van de wet van 25 maart 1964 op geneesmiddelen, alsmede een lijst van landen waar een vergunning is verleend, kopieën van alle door de lidstaten goedgekeurde samenvattingen van de kenmerken van het product overeenkomstig artikel 14 van Richtlijn 2001/82/EG en een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend of geweigerd.

**B. SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT, ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

De aanvrager legt overeenkomstig artikel 147 van dit besluit een samenvatting van de kenmerken van het product over.

De aanvrager stelt een tekst voor de etikettering van de primaire en de buitenverpakking, alsook een bijsluiter, voorts verstrekt de aanvrager een of meer monsters of imitaties van de uiteindelijke aanbiedingsvorm(en) van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik; indien de Minister of zijn afgevaardigde hiervoor vooraf toestemming heeft gegeven, mag de imitatie in zwart-wit en langs elektronische weg worden aangeboden.

**C. UITVOERIGE EN KRITISCHE SAMENVATTINGEN**

Krachtens artikel 146 van dit besluit, worden er uitvoerige, kritische samenvattingen verstrekt over de resultaten van het farmaceutisch (fysisch-chemisch, biologisch of microbiologisch) onderzoek, het veiligheids- en residuonderzoek, de preklinische en klinische proeven en de evaluatie van de risico's die het geneesmiddel voor het milieu inhoudt.

Elke uitvoerige, kritische samenvatting wordt opgesteld in het licht van de stand van de wetenschap op het tijdstip van de indiening van de aanvraag. De samenvatting bevat een evaluatie van de verschillende proeven en onderzoeken die het dossier van de VHB vormen, waarbij wordt ingegaan op alle aspecten die voor de beoordeling van de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik van belang zijn. Ook bevat de samenvatting gedetailleerde resultaten van de overgelegde proeven en onderzoeken en een nauwkeurige literatuuroverzicht.

Alle belangrijke gegevens worden in een bijlage beknopt, indien mogelijk in tabellen of grafieken, samengevat. De uitvoerige, kritische samenvattingen en de bijlagen bevatten exacte verwijzingen naar de informatie in de hoofddocumentatie.

De uitvoerige, kritische samenvattingen worden ondertekend en gedateerd en gaan vergezeld van informatie omtrent de opleiding, scholing en beroepservaring van de auteur. Vermeld wordt of er beroepshalve een relatie bestaat tussen de auteur en de aanvrager.

Wanneer de werkzame stof is opgenomen in een geneesmiddel voor menselijk gebruik dat is toegelaten overeenkomstig bijlage I van dit besluit, kan de algemene samenvatting betreffende de kwaliteit van module 2, punt 2.3, van die bijlage de samenvatting betreffende de documentatie inzake de werkzame stof respectievelijk het geneesmiddel vervangen, als dat relevant is.

Bij een aanvraag voor een bepaalde diersoort of voor indicaties waarvoor weinig marktmogelijkheden bestaan, kan het formaat van de algemene samenvatting betreffende de kwaliteit worden gebruikt.

**DEEL 2. — FARMACEUTISCHE (FYSISCH-CHEMISCHE, BIOLOGISCHE OF MICROBIOLOGISCHE) INFORMATIE (KWALITEIT)****Basisbeginselen en eisen**

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 146 van dit besluit bij de aanvraag om een VHB worden gevoegd, voldoen aan de voorschriften hieronder.

De farmaceutische (fysisch-chemische, biologische en microbiologische) gegevens omvatten voor de werkzame stof(fen) en voor het eindproduct onder meer informatie over het fabricageproces, de kenmerken en eigenschappen, de procedures en eisen betreffende de kwaliteitscontrole, de houdbaarheid, een beschrijving van de samenstelling en de ontwikkeling en de aanbiedingsvorm van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik.

Alle monografieën, met inbegrip van algemene monografieën en de algemene hoofdstukken van de Europese Farmacopee, of, bij het ontbreken hiervan, van een lidstaat, zijn van toepassing.

Alle onderzoeksprocedures voldoen aan de criteria voor de analyse en de controle van de kwaliteit van de grondstoffen en het eindproduct, met inachtneming van bestaande richtsnoeren en vereisten. De resultaten van het validatieonderzoek worden vermeld.

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

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

Wanneer de werkzame stof is opgenomen in een geneesmiddel voor menselijk gebruik dat is toegelaten overeenkomstig de voorschriften van bijlage I van dit besluit, kan de in module 3 van die richtlijn bedoelde chemische, farmaceutische en biologische/microbiologische informatie de documentatie over de werkzame stof respectievelijk het eindproduct vervangen, als dat van toepassing is.

Bij een aanvraag voor een diersoort of voor indicaties waarvoor weinig marktmogelijkheden bestaan, kan het CTD-formaat worden gebruikt.

#### A. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN DE BESTANDDELEN

##### 1. Kwalitatieve samenstelling

Onder "kwalitatieve samenstelling" van alle bestanddelen van het geneesmiddel wordt verstaan de benaming of de beschrijving van :

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

Deze gegevens worden aangevuld met alle relevante gegevens over de primaire verpakking en, indien van toepassing, de secundaire verpakking en eventueel over de wijze van sluiten, alsmede bijzonderheden omtrent instrumenten waarmee het geneesmiddel zal worden gebruikt of toegediend en die met het geneesmiddel zullen worden geleverd.

##### 2. Algemeen gebruikelijke termen

Onder algemeen gebruikelijke termen ter aanduiding van de bestanddelen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden, niettegenstaande de overige bepalingen in artikel 146 van dit besluit verstaan :

- voor bestanddelen die voorkomen in de Europese Farmacopee of, indien dit niet het geval is, in de nationale farmacopee van een van de lidstaten : de hoofdbenaming in de titel van de desbetreffende monografie, waarbij wordt verwezen naar de betrokken farmacopee,
- voor de overige bestanddelen : de door de Wereldgezondheidsorganisatie ("WHO") aanbevolen algemene internationale benaming ("INN"), die gecombineerd kan worden met een andere algemene benaming of, indien deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; bestanddelen zonder algemene internationale of exacte wetenschappelijke benaming worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van bereiding, zo nodig aangevuld met alle andere relevante bijzonderheden,
- voor kleurstoffen : het "E-nummer", zoals dat aan deze stoffen is toegekend in Koninklijk besluit van 9 oktober 1996 betreffende kleurstoffen de in voedingsmiddelen mogen worden gebruikt, of 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.

##### 3. Kwantitatieve samenstelling

3.1. Ter aanduiding van de "kwantitatieve samenstelling" van alle werkzame stoffen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik wordt, al naargelang van de farmaceutische vorm, voor elke werkzame stof de massa of het aantal eenheden van biologische activiteit aangegeven, hetzij per eenheid van dosering hetzij per massa- of volume-eenheid.

Eenheden van biologische activiteit worden gebruikt voor stoffen die niet chemisch kunnen worden gedefinieerd. Wanneer de Wereldgezondheidsorganisatie een internationale eenheid van biologische activiteit heeft gedefinieerd, wordt deze gebruikt. Wanneer geen internationale eenheid is gedefinieerd, worden de eenheden van biologische activiteit zodanig uitgedrukt dat ondubbelzinnige informatie wordt verstrekt over de activiteit van de stoffen door eventueel de eenheden van de Europese Farmacopee te gebruiken.

De biologische activiteit wordt zoveel mogelijk per massa- of volume-eenheid vermeld. Deze gegevens worden aangevuld :

- bij preparaten voor eenmalige toediening : met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elke werkzame stof per recipiënt, rekening houdend met het volume van het product dat, eventueel na reconstitutie e.d., kan worden gebruikt,
- bij geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die in druppelvorm worden toegediend : met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elke werkzame stof per druppel of corresponderend met het aantal druppels per milliliter of per gram van de bereiding,
- bij siropen, emulsies, granula en andere farmaceutische vormen van geneesmiddelen die volgens een bepaalde maat 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 worden kwantitatief aangegeven met hun totale massa en, indien zulks noodzakelijk of belangrijk is, met de massa van het werkzame molecuulgedeelte of van de werkzame molecuulgedeelten.

3.3. Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die een werkzame stof bevatten waarvoor in een lidstaat voor het eerst een aanvraag om een VHB wordt ingediend, wordt de kwantitatieve opgave van een werkzame stof die een zout of hydraat is, systematisch uitgedrukt in termen van de massa van het werkzame deel of de werkzame delen in het molecuul. Voor alle geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvoor later in de lidstaten een VHB wordt verleend, wordt de kwantitatieve samenstelling voor dezelfde werkzame stof op dezelfde wijze aangegeven.

##### 4. Farmaceutisch onderzoek

Op de keuze van samenstelling, bestanddelen, de primaire verpakking, eventuele verdere verpakking, indien van toepassing de buitenverpakking, de beoogde functie van de excipiënten van het eindproduct en de fabricagewijze van het eindproduct wordt een toelichting verstrekt. Deze toelichting is gebaseerd op wetenschappelijke gegevens uit farmaceutisch onderzoek. Een overdosering wordt vermeld en gemotiveerd. Bewezen moet zijn dat de microbiologische eigenschappen (de microbiologische zuiverheid en de antimicrobiële werking) en de gebruiksaanwijzing geschikt zijn voor het beoogde gebruik van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, zoals aangegeven in het aanvraagdossier van een VHB.



## B. BESCHRIJVING VAN DE FABRICAGEWIJZE

Van elke fabrikant worden de naam, het adres en de verantwoordelijkheid vermeld, en tevens worden alle voorgestelde productielocaties en -faciliteiten vermeld die bij de fabricage en de controles zijn betrokken.

In de krachtens artikel 146 van dit besluit, bij de aanvraag om een vergunning gevoegde beschrijving van de fabricagewijze wordt een adequaat inzicht gegeven in de aard van de verrichte handelingen.

Hiertoe bevat de beschrijving ten minste :

- de verschillende fabricagestadia, zodat kan worden nagegaan of de voor de farmaceutische vorm gebruikte methoden niet kunnen leiden tot verandering van de bestanddelen,
- in geval van continuproductie, alle inlichtingen over de waarborgen betreffende de homogeniteit van het eindproduct,
- het daadwerkelijk gebruikte fabricagevoorschrift, met kwantitatieve opgaven van alle gebruikte stoffen, waarbij de hoeveelheden excipiënten evenwel bij benadering kunnen worden opgegeven, voor zover de farmaceutische vorm dit nodig maakt; stoffen die gedurende de fabricage verdwijnen, worden vermeld; overdosering wordt vermeld en gemotiveerd,
- de opgave van de fabricagestadia waarin monsternemingen plaatsvinden met het oog op procesbewaking en grenswaarden, wanneer dit blijkt anderszins uit het dossier noodzakelijk is voor kwaliteitscontrole van het eindproduct,
- experimentele studies die de juistheid van het fabricageproces aantonen en, indien nodig, een procesvalidatieschema voor charges op productieschaal,
- voor steriele geneesmiddelen worden, indien er sprake is van niet in een farmacopee opgenomen normale sterilisatiecondities, bijzonderheden vermeld ten aanzien van de gebruikte sterilisatieprocedures en/of aseptische procedures.

## C. CONTROLE VAN DE GRONDSTOFFEN

### 1. Algemene voorschriften

In de zin van dit hoofdstuk wordt onder "grondstoffen" verstaan : alle bestanddelen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en, indien nodig, van de recipiënt, met inbegrip van de afsluiting daarvan, zoals vermeld in rubriek A, punt 1.

Het dossier bevat de specificaties en informatie over de tests die ten behoeve van de kwaliteitscontrole op alle charges van grondstoffen worden uitgevoerd.

De op elke charge grondstoffen uit te voeren routinetests worden vermeld in de aanvraag voor een VHB. Als van andere tests dan de in de farmacopee vermelde gebruik wordt gemaakt, wordt dit gerechtvaardigd door aan te tonen dat de grondstoffen voldoen aan de kwaliteitseisen van die farmacopee.

Wanneer het European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare een goedkeuringscertificaat voor een grondstof, werkzame stof of excipiëns heeft afgegeven, vormt dit certificaat de verwijzing naar de desbetreffende monografie van de Europese Farmacopee.

Wanneer er naar een goedkeuringscertificaat wordt verwezen, geeft de fabrikant de aanvrager schriftelijk een verzekering dat het fabricageprocedé niet is gewijzigd sinds het verlenen van het goedkeuringscertificaat door het European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare.

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

#### 1.1. Werkzame stoffen

Van elke fabrikant worden de naam, het adres en de verantwoordelijkheid vermeld, en tevens worden alle voorgestelde productielocaties en -faciliteiten vermeld die bij de fabricage en de controles zijn betrokken.

Voor een duidelijk omschreven werkzame stof kan de fabrikant van de werkzame stof of de aanvrager ervoor zorgen dat de fabrikant van de werkzame stof de Minister of zijn afgevaardigde de volgende informatie rechtstreeks in een afzonderlijk document als basisdossier werkzame stof toezendt :

- a) een gedetailleerde beschrijving van het fabricageprocedé;
- b) een beschrijving van de kwaliteitscontrole tijdens de fabricage;
- c) een beschrijving van de procesvalidatie.

In dit geval verstrekt de fabrikant de aanvrager echter alle gegevens die voor laatstgenoemde nodig kunnen zijn om de verantwoordelijkheid voor het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik op zich te nemen. De fabrikant bevestigt de aanvrager schriftelijk dat hij ervoor zal zorgen dat de verschillende charges een constante samenstelling hebben en dat hij het fabricageprocedé of de specificaties niet zal wijzigen zonder de aanvrager hiervan op de hoogte te stellen. Er worden bescheiden en gegevens ter ondersteuning van de aanvraag voor een dergelijke verandering aan de Minister of zijn afgevaardigde verstrekt, alsook aan de aanvrager, voor zover deze bescheiden en gegevens betrekking hebben op zijn gedeelte van het basisdossier werkzame stoffen.

Bovendien wordt informatie over de fabricagewijze, de kwaliteitscontrole, verontreinigingen en bewijsstukken betreffende de molecuulstructuur verstrekt indien het goedkeuringscertificaat voor de werkzame stof niet beschikbaar is.

1. De informatie over het fabricageprocedé van de werkzame stof omvat een beschrijving van het fabricageprocedé dat de verbintenis van de aanvrager voor de vervaardiging van de werkzame stof vormt. Alle voor de vervaardiging van de werkzame stof(fen) benodigde materialen worden vermeld, met opgave van de fase waarin elk materiaal wordt gebruikt. Er wordt informatie gegeven over de kwaliteit en de controle van die materialen. Ook wordt informatie gegeven waaruit blijkt dat de materialen voldoen aan normen die passen bij het beoogde gebruik ervan.

2. De informatie betreffende de kwaliteitscontrole omvat bij elke cruciale stap uitgevoerde proeven (met inbegrip van acceptatiecriteria), gegevens over de kwaliteit en de controle van tussenproducten en over procesvalidatie en/of beoordelingsonderzoeken. Ook kunnen validatiegegevens voor de bij de werkzame stof toegepaste analysemethoden ertoe behoren.

3. Bij de informatie over verontreinigingen worden de te verwachten verontreinigingen en de gehalten aan en de aard van verontreinigingen aangegeven. Eveneens wordt zo nodig informatie over de veiligheid van deze verontreinigingen gegeven.

4. Voor biotechnologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden als bewijs van de molecuulstructuur ook de schematische aminozuursequentie en de relatieve molecuulmassa vermeld.

### 1.1.1. In farmacopees opgenomen werkzame stoffen

De algemene en de specifieke monografieën van de Europese Farmacopee zijn bindend voor alle daarin voorkomende werkzame stoffen.

Voor toepassing van het bepaalde in artikel 146 van dit besluit, is het voldoende dat de bestanddelen in overeenstemming zijn met de voorschriften van de Europese Farmacopee of van de farmacopee van een van de lidstaten. In dit geval kan de beschrijving van de analysemethoden en -procedures in elke relevante rubriek worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

Wanneer de specificatie in een monografie van de Europese Farmacopee of in de nationale farmacopee van een lidstaat onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van het product te waarborgen, kan de Minister of zijn afgevaardigde van de aanvrager adequater specificaties verlangen, waaronder met door middel van gevalideerde testprocedures bepaalde grenswaarden voor specifieke verontreinigingen.

De Minister of zijn afgevaardigde stelt de voor de betrokken farmacopee verantwoordelijke autoriteiten hiervan op de hoogte. De houder van de VHB verstrekt de autoriteiten van die farmacopee de bijzonderheden van de gesignaleerde ontoereikendheid alsmede de aangebrachte aanvullende specificaties.

Wanneer er geen monografie van de Europese Farmacopee voor een werkzame stof bestaat en deze stof in de farmacopee van een lidstaat wordt beschreven, kan deze worden gebruikt.

Wanneer een werkzame stof noch in de Europese Farmacopee noch in de farmacopee van een lidstaat wordt beschreven, kan het aanvaardbaar zijn dat de monografie van een farmacopee van een derde land wordt gevolgd indien de deugdelijkheid ervan is aangetoond; in dat geval legt de aanvrager een kopie van de monografie over, zo nodig vergezeld van een vertaling die onder zijn eigen verantwoordelijkheid wordt verricht. Voor werkzame stoffen wordt de mogelijkheid van adequate controle van de kwaliteit ervan via de monografie aan de hand van gegevens aangetoond.

### 1.1.2. Niet in farmacopees opgenomen werkzame stoffen

Bestanddelen die in geen enkele farmacopee voorkomen, worden beschreven in een monografie met de volgende rubrieken :

*a)* de benaming van het bestanddeel, overeenkomstig rubriek A, punt 2, wordt aangevuld met de handelsnaam of de wetenschappelijke synoniemen;

*b)* de definitie van de stof, op dezelfde wijze opgesteld als in de Europese Farmacopee, gaat vergezeld van alle nodige bewijsstukken, met name betreffende de molecuulstructuur. Bij stoffen die slechts door hun fabricagewijze kunnen worden gedefinieerd, wordt deze zo nauwkeurig beschreven dat een in samenstelling en werking constante stof kan worden gekarakteriseerd;

*c)* de identificatietests kunnen worden beschreven als volledige technieken, zoals deze werden gebezigd voor de vervaardiging van de werkzame stof, of als testen die routinematig worden verricht;

*d)* de zuiverheidstests worden beschreven in relatie tot alle afzonderlijke te verwachten verontreinigingen, met name verontreinigingen die een schadelijke werking kunnen hebben, en, zo nodig, verontreinigingen die, gezien de samenstelling van het geneesmiddel waarop de aanvraag betrekking heeft, de stabiliteit van het geneesmiddel of de resultaten van het analytisch onderzoek ongunstig kunnen beïnvloeden;

*e)* tests en grenswaarden om de parameters te bewaken die van belang zijn voor het eindproduct, zoals deeltjesgrootte en steriliteit, worden beschreven en, indien van toepassing, gevalideerd;

*f)* bij samengestelde stoffen van plantaardige of dierlijke oorsprong wordt onderscheid gemaakt tussen het geval waarin een meervoudige farmacologische werking een chemische, fysische of biologische controle van de voornaamste bestanddelen nodig maakt, en het geval van stoffen die een of meer groepen van bestanddelen met soortgelijke werking bevatten die als één geheel mogen worden bepaald.

Aan de hand van deze gegevens wordt aangetoond dat de voorgestelde reeks onderzoeksprocedures voldoende is om de kwaliteit van de werkzame stof vanaf de omschreven bron te bewaken.

### 1.1.3. Fysisch-chemische eigenschappen die de biologische beschikbaarheid kunnen beïnvloeden

Onderstaande gegevens met betrekking tot al dan niet in een farmacopee opgenomen werkzame stoffen worden als onderdeel van de algemene beschrijving van de werkzame stoffen vermeld, indien de biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik daarvan afhankelijk is :

- kristalvormen en oplosbaarheidscoëfficiënten,
- deeltjesgrootte, eventueel na verpulvering,
- hydratatioestand,
- verdelingscoëfficiënt voor olie/water,
- de pK/pH-waarden.

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

### 1.2. Excipiënten

De algemene en de specifieke monografieën van de Europese Farmacopee zijn bindend voor alle daarin voorkomende stoffen.

De excipiënten voldoen aan de vereisten van de desbetreffende monografie van de Europese Farmacopee. Wanneer een dergelijke monografie niet bestaat, mag worden verwezen naar de farmacopee van een lidstaat. Mocht een dergelijke monografie niet bestaan, dan kan worden verwezen naar de farmacopee van een derde land. In dit geval wordt de deugdelijkheid van deze monografie aangetoond. Zo nodig worden de voorschriften van de monografie door extra tests aangevuld om parameters, als deeltjesgrootte, steriliteit en oplosmiddelresten te bewaken. Als er geen monografie van een farmacopee bestaat, wordt een specificatie voorgesteld en gemotiveerd. Hierbij worden de specificaties van rubriek 1.1.2 (onder *a)* tot en met *e)*) gevolgd. De voorgestelde methoden en de ondersteunende validatiegegevens ervan worden overgelegd.

Kleurstoffen die bestemd zijn om aan geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te worden toegevoegd voldoen aan de voorschriften van bovenvermeld(e) Koninklijk besluit van 9 oktober 1996 of Richtlijn 78/25/EEG, met uitzondering van voor lokale toepassing bestemde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, zoals vlooiensbanden en vliegenoormerken, wanneer het gebruik van andere kleurstoffen gerechtvaardigd is.

De kleurstoffen voldoen aan de zuiverheidseisen van Koninklijk besluit van 14 juli 1997 betreffende zuiverheidseisen voor additieven die in voedingsmiddelen mogen worden gebruikt of Richtlijn 95/45/EG van de Commissie van 26 juli 1995 houdende vaststelling van bijzondere zuiverheidseisen voor kleurstoffen die in levensmiddelen mogen worden gebruikt.

Van nieuwe excipiënten, d.w.z. excipiënten die voor de eerste keer in een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik of via een nieuwe wijze van toediening worden gebruikt, worden alle bijzonderheden betreffende de fabricage, de typering en de controles overgelegd, waarbij wordt verwezen naar niet-klinische en klinische ondersteunende gegevens over de veiligheid.

### 1.3. Sluitsystemen van de recipiënt

#### 1.3.1. Werkzame stof

Er wordt informatie verstrekt over het sluitsysteem van de recipiënt van de werkzame stof. De benodigde hoeveelheid informatie wordt bepaald door de fysische toestand (vloeibaar, vast) van de werkzame stof.

#### 1.3.2. Eindproduct

Er wordt informatie verstrekt over het sluitsysteem van de recipiënt van het eindproduct. De benodigde hoeveelheid informatie wordt bepaald door de wijze van toediening van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en de fysische toestand (vloeibaar, vast) van de doseringsvormen.

De verpakkingsmaterialen voldoen aan de voorschriften van de desbetreffende monografie van de Europese Farmacopee. Wanneer een dergelijke monografie niet bestaat, mag worden verwezen naar de farmacopee van een lidstaat. Mocht een dergelijke monografie niet bestaan, dan kan worden verwezen naar de farmacopee van een derde land. In dit geval wordt de deugdelijkheid van deze monografie aangetoond.

Als er geen monografie van een farmacopee bestaat, wordt een specificatie voor het verpakkingsmateriaal voorgesteld en gemotiveerd.

De wetenschappelijke gegevens betreffende de keuze en geschiktheid van het verpakkingsmateriaal worden overgelegd.

Voor nieuwe verpakkingsmaterialen die in aanraking komen met het product, wordt informatie over de samenstelling, de fabricage en de veiligheid ervan overgelegd.

Er worden specificaties en, zo nodig, prestatiegegevens verstrekt voor elk bij het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik geleverde doserings- en toedieningshulpmiddel.

### 1.4. Stoffen van biologische herkomst

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

Bij de beschrijving van de grondstoffen wordt het fabricageprocedé vermeld, alsmede procedures voor zuivering/inactivering met de 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.

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

Seed-materiaal, celbanken, serumpools en, indien mogelijk, de uitgangsstoffen waaruit deze zijn verkregen, dienen te worden onderzocht op extern materiaal.

Wanneer grondstoffen van menselijke of dierlijke oorsprong wordt gebruikt, worden maatregelen beschreven om de afwezigheid van mogelijk pathogeen materiaal te garanderen.

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

Er wordt documentatie verstrekt aan de hand waarvan wordt aangetoond dat het seed-materiaal, de celbanken, serumloten en ander materiaal dat afkomstig is van diersoorten die TSE kunnen overdragen in overeenstemming zijn met de Richtsnoeren om het risico van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken en met de corresponderende monografie van de Europese Farmacopee. Door het European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare afgegeven goedkeuringscertificaten waarin wordt verwezen naar de desbetreffende monografie van de Europese Farmacopee kunnen worden gebruikt om aan te tonen dat de voorschriften worden nageleefd.

### D. CONTROLES OP DE TUSSENPRODUCTEN TIJDENS DE FABRICAGE

Het dossier bevat gegevens over de controles van tussenproducten die tijdens het fabricageprocedé kunnen worden verricht om de bestendigheid van de technologische eigenschappen en het regelmatige verloop van de fabricage te waarborgen.

Deze tests zijn noodzakelijk om de controle op de overeenstemming van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik met de formule mogelijk te maken, wanneer de aanvrager, bij wijze van uitzondering, voor het eindproduct een analysemethode indient die niet de kwantitatieve analyse van alle werkzame stoffen (of van alle bestanddelen van het excipiëns 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.

Wanneer een tussenproduct mag worden opgeslagen voor verdere verwerking of primaire assemblage, wordt de houdbaarheidstermijn voor het tussenproduct vastgesteld aan de hand van de gegevens van houdbaarheidsstudies.

### E. CONTROLES OP HET EINDPRODUCT

Voor de controle van het eindproduct omvat een charge 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 bepaald tijdsbestek zijn vervaardigd.

In de aanvraag voor de VHB wordt vermeld welke onderzoeken routinematig bij elke charge van het eindproduct worden uitgevoerd. Voor onderzoeken die niet bij elke charge worden uitgevoerd, wordt de frequentie aangegeven. Tijdslimieten voor vrijgeving worden vermeld.

Het dossier bevat gegevens over de controles op het eindproduct bij vrijgeving. Zij worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

De bepalingen van de relevante monografieën en de algemene hoofdstukken van de Europese Farmacopee of, bij het ontbreken hiervan, van de farmacopee van een lidstaat zijn van toepassing op alle daarin gedefinieerde geneesmiddelen.

Wanneer andere onderzoeksprocedures en grenswaarden worden gebruikt dan zijn vermeld in de relevante monografieën en algemene hoofdstukken van de Europese Farmacopee of, bij het ontbreken hiervan, in de farmacopee van een lidstaat, wordt dit gerechtvaardigd door aan te tonen dat het eindproduct, als het volgens die monografieën zou worden onderzocht, zou voldoen aan de kwaliteitseisen van die farmacopee voor de betrokken farmaceutische vorm.

#### 1. Algemene eigenschappen van het eindproduct

Bepaalde controles op algemene eigenschappen zijn een verplicht onderdeel van het onderzoek naar het eindproduct. Deze controles hebben, telkens wanneer dit nodig is, betrekking op de bepaling van de gemiddelde massa en de toegelaten spreiding, op mechanische, fysische of microbiologische tests, op organoleptische eigenschappen, op fysische eigenschappen zoals dichtheid, pH en brekingsindex. Voor elk van deze eigenschappen worden door de aanvrager in elk afzonderlijk geval kenmerken, normen en aanvaardbaarheidsgrenzen omschreven.

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

Bovendien worden de langs orale weg toe te dienen farmaceutische vormen in vaste vorm onderworpen aan onderzoek in vitro naar het vrijkomen en de oplosbaarheid van de werkzame stof(fen), tenzij gemotiveerd wordt waarom dit op een andere manier wordt gedaan. Dit onderzoek wordt ook uitgevoerd in geval van toediening langs een andere weg, indien de Minister of zijn afgevaardigde dit nodig acht.

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

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

De maximaal toelaatbare afwijkingen van het gehalte van de werkzame stoffen in het eindproduct mogen op het tijdstip van de fabricage niet groter zijn dan  $\pm 5\%$ , tenzij hiervoor een acceptabele reden bestaat.

Op basis van houdbaarheidsproeven dient 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 houdbaarheidsstermijn, voor te stellen en te rechtvaardigen.

In bepaalde gevallen van uitzonderlijk ingewikkelde mengsels, waarbij de gehaltebepaling van de werkzame stoffen, doordat er veel zijn of hun gehalte gering is, een gecompliceerd onderzoek vereist, dat bezwaarlijk voor elke charge uitvoerbaar is, wordt toegestaan dat een of meer werkzame stoffen niet in het eindproduct worden bepaald, onder de uitdrukkelijke voorwaarde echter dat deze gehaltebepalingen plaatsvinden in tussenproducten tijdens de vervaardiging. Deze vereenvoudigde methode mag niet worden uitgebreid tot de typering van genoemde stoffen. Deze methode wordt in dat geval aangevuld met een methode voor kwantitatieve beoordeling, die de Minister of zijn afgevaardigde in staat stelt na te gaan of het in de handel gebrachte geneesmiddel overeenstemt met de formule.

Een biologische bepaling in vivo of in vitro is verplicht, wanneer met fysisch-chemische methoden geen afdoende informatie over de kwaliteit van het geneesmiddel kan worden verkregen. Bij een dergelijke bepaling worden zo mogelijk referentiematerialen gebruikt en statistische analyses uitgevoerd, zodat berekening van de 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 zich afbraak voordoet tijdens de vervaardiging van het eindproduct, worden de maximaal aanvaardbare gehalten van de afzonderlijke en de totale afbraakproducten onmiddellijk na de vervaardiging aangegeven.

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 of wanneer uit de houdbaarheidsgegevens blijkt dat de kwantitatieve analyse van de werkzame stof bij opslag vermindert, is in de beschrijving van de methoden voor de controle op het eindproduct eventueel een chemisch onderzoek of zelfs een toxicologisch-farmacologisch onderzoek opgenomen naar de verandering die de werkzame stof heeft ondergaan, eventueel vergezeld van een kwalitatieve en/of kwantitatieve analyse van de afbraakproducten.

#### 3. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van excipiënten

Een kwalitatieve bepaling en een controle van de onderste en bovenste grenswaarde zijn verplicht voor elk afzonderlijk antimicrobiologisch conserveermiddel en voor elk excipiënt dat de biologische beschikbaarheid van een werkzame stof kan beïnvloeden, tenzij de biologische beschikbaarheid door andere in aanmerking komende proeven wordt gewaarborgd. Een kwalitatieve bepaling en een controle van de bovenste grenswaarde zijn verplicht voor elke antioxidant en voor elk excipiënt die fysiologische functies ongunstig kunnen beïnvloeden, waarbij ook een controle verplicht is van de onderste grenswaarde voor antioxidanten op het tijdstip dat zij vrijkomen.

#### 4. Veiligheidstests

Afgezien van de toxicologisch-farmacologische tests die met de aanvraag voor een VHB worden overgelegd, zijn in het analytische gedeelte van het dossier de controles opgenomen die zijn verricht inzake veiligheid, zoals steriliteit en bacteriële endotoxinen, wanneer deze tests als routinetests nodig zijn ter controle van de kwaliteit van het geneesmiddel.

### F. HOUDBAARHEIDSPROEVEN

#### 1. Werkzame stof(fen)

Een heronderzoekstermijn en de opslagcondities voor de werkzame stof worden vermeld, behalve wanneer de werkzame stof wordt behandeld in een monografie van de Europese Farmacopee en wanneer de fabrikant van het eindproduct de werkzame stof onmiddellijk voorafgaand aan het gebruik ervan bij de vervaardiging van het eindproduct aan een volledig heronderzoek onderwerpt.

Houdbaarheidsgegevens worden overgelegd om de vastgelegde heronderzoekstermijn en de opslagcondities te bevestigen. De aanvrager verstrekt informatie over het soort uitgevoerde houdbaarheidsstudies, de gebruikte protocollen, de gehanteerde analyseprocedures en de validatie daarvan, alsook de gedetailleerde resultaten. Eveneens wordt de houdbaarheidsclaim overlegd, vergezeld van een samenvatting van het protocol.

Wanneer echter een goedkeuringscertificaat voor de werkzame stof van de voorgestelde bron beschikbaar is, waarin de heronderzoekstermijn en de opslagcondities worden vermeld, zijn de houdbaarheidsgegevens voor de werkzame stof van die bron niet vereist.

#### 2. Eindproduct

Er wordt een beschrijving gegeven van het onderzoek dat is uitgevoerd om de houdbaarheidsstermijn, de aanbevolen opslagcondities en de specificaties aan het eind van de door de aanvrager voorgestelde houdbaarheidsstermijn te bepalen.



De aanvrager verstrekt informatie over het soort uitgevoerde houdbaarheidsstudies, de gebruikte protocollen, de gehanteerde analyseprocedures en de validatie daarvan, alsook de gedetailleerde resultaten.

Wanneer een eindproduct wordt gereconstitueerd of verdund alvorens te worden toegediend, worden bijzonderheden over de voorgestelde houdbaarheidstermijn en de specificatie voor het gereconstitueerde/verdunde geneesmiddel verstrekt, onderbouwd met de relevante houdbaarheidsgegevens.

Voor recipiënten met meer dan een dosis worden in voorkomend geval gegevens overgelegd betreffende de houdbaarheidstermijn van het geneesmiddel nadat de recipiënt voor de eerste maal is geopend en wordt een gebruiksspecificatie vastgesteld.

Wanneer een eindproduct afbraakproducten kan opleveren, doet de aanvrager daarvan opgave en vermeldt de analysemethoden en onderzoeksprocedures.

In de conclusies worden de resultaten opgenomen van analyses op grond waarvan de voorgestelde houdbaarheidstermijn en, indien van toepassing, de houdbaarheidstermijn tijdens gebruik overeenkomstig de aanbevolen opslagcondities, de specificaties van het eindproduct aan het eind van de houdbaarheidstermijn en, indien van toepassing, de houdbaarheidstermijn tijdens gebruik overeenkomstig deze aanbevolen opslagcondities zijn bepaald.

Het maximaal aanvaardbare gehalte aan afzonderlijke en het totaal aan afbraakproducten aan het eind van de houdbaarheidstermijn wordt vermeld.

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

De houdbaarheidsclaim wordt vergezeld van een samenvatting van het protocol overgelegd.

#### G. OVERIGE INFORMATIE

Informatie betreffende de kwaliteit van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik die niet aan de orde is gekomen in de voorafgaande rubrieken, kan in het dossier worden opgenomen.

Voor voormengsels met medicinale werking (producten die bestemd zijn voor toevoeging aan diervoeders met medicinale werking) wordt informatie verstrekt over toe te voegen percentages, aanwijzingen voor de toevoeging, homogeniteit van de diervoeders, compatibele/geschikte diervoeders, stabiliteit in diervoeders en de voorgestelde houdbaarheidstermijn in diervoeders. Ook wordt een specificatie verstrekt voor de diervoeders met medicinale werking, die in overeenstemming met de aanbevolen gebruiksaanwijzingen voor voormengsels zijn vervaardigd.

### DEEL 3. — VEILIGHEIDS- EN RESIDUONDERZOEK

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 146 van dit besluit, bij de aanvraag om een vergunning worden gevoegd, worden overgelegd overeenkomstig de voorschriften hieronder.

#### A. Veiligheidsonderzoek

##### HOOFDSTUK I. — UITVOERING VAN ONDERZOEKEN

Uit de veiligheidsdocumentatie blijkt :

*a)* de mogelijke toxiciteit van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en de eventuele gevaarlijke of ongewenste bijwerking 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 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;

*c)* de mogelijke risico's van blootstelling van de mens aan het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, bijvoorbeeld bij toediening aan het dier;

*d)* de mogelijke risico's voor het milieu als gevolg van het gebruik van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik.

Alle resultaten zijn betrouwbaar en bezitten algemene geldigheid. Voor zover zulks zinvol is, wordt bij het uitwerken van de methoden van onderzoek en bij de evaluatie van de resultaten gebruik gemaakt van wiskundig-statistische methoden. 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 onderzoeken, indien dit de residuen zijn die problemen opleveren.

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

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

- de algemene internationale benaming (INN),
- de naam volgens de International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC),
- het nummer volgens de Chemical Abstract Service (CAS),
- therapeutische, farmacologische en chemische classificatie,
- de synoniemen en afkortingen,
- de structuurformule,
- de molecuulformule,
- het molecuulgewicht,
- de mate van verontreiniging,
- 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 vermelding van de temperatuur,
- de dichtheid,

- de brekingsindex, het rotatiespectrum enz.,
- de formulering van het product.

## 2. Farmacologie

Farmacologisch onderzoek is van fundamenteel belang voor het verkrijgen van inzicht in de mechanismen via welke geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik hun therapeutische werking uitoefenen; derhalve wordt het op proefdieren en de doeldieren 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 voor diergeneeskundig gebruik een farmacologische werking heeft zonder toxiciteitsverschijnselen, of bij toepassing van doses die kleiner zijn dan die waarbij toxische verschijnselen ontstaan, wordt met deze farmacologische werking bij de beoordeling van de veiligheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik rekening gehouden.

Derhalve wordt documentatie over de veiligheid steeds voorafgegaan door gedetailleerde gegevens over op laboratoriumdieren verricht onderzoek en voorts door alle relevante gegevens omtrent klinisch onderzoek van het doeldier.

### 2.1. Farmacodynamica

Er wordt informatie verstrekt over het werkingsmechanisme van de werkzame stof(fen), alsook informatie over primaire en secundaire farmacodynamische effecten om een bijdrage te kunnen leveren aan een beter inzicht in eventuele bijwerkingen bij de dierproeven.

### 2.2. Farmacokinetica

Er worden gegevens overgelegd over het onderzoek naar de veranderingen van de werkzame stof en de metabolieten ervan in de tijdsduur van het toxicologische onderzoek gebruikte diersoort. Deze gegevens betreffen absorptie, distributie, metabolisme en excretie (ADME) van deze stoffen. De gegevens worden gecorreleerd aan de bevindingen betreffende de dosis-effectrelatie bij farmacologisch en toxicologisch onderzoek om de adequate blootstelling te kunnen bepalen. In deel 4 wordt een vergelijking van de aan de hand van het onderzoek bij de doeldiersoorten verkregen farmacokinetische gegevens (deel 4, hoofdstuk I, rubriek A.2) opgenomen om de relevantie van de resultaten van de toxicologische onderzoeken voor de doeldiersoorten te bepalen.

## 3. Toxicologie

De documentatie betreffende toxicologie is gebaseerd op de door de EMEA gepubliceerde richtsnoeren inzake de algemene aanpak van onderzoek en richtsnoeren voor specifieke studies. Deze richtsnoeren hebben betrekking op :

- 1) basisonderzoek dat vereist is voor alle nieuwe geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik voor dieren die bestemd zijn voor de productie van levensmiddelen ter beoordeling van de veiligheid van residuen in voor menselijke consumptie bestemde levensmiddelen;
- 2) aanvullend onderzoek dat noodzakelijk kan zijn als gevolg van specifieke toxicologische overwegingen, zoals bijvoorbeeld in verband met de structuur, de klasse en het werkingsmechanisme van de werkzame stof(fen);
- 3) speciaal onderzoek dat een bijdrage zou kunnen leveren aan de interpretatie van het basis- of aanvullend onderzoek.

Het onderzoek zal worden uitgevoerd met de werkzame stof(fen) en niet met het geformuleerde product. Hieronder wordt uiteengezet wanneer er onderzoek naar het geformuleerde product noodzakelijk is.

### 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 doeldiersoort,
- 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.

De uit te voeren studies worden uitgekozen met het oog op het bieden van voorlichting inzake gebruiksveiligheid, d.w.z. indien wordt verwacht dat degene die het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik toedient in sterke mate wordt blootgesteld door inhalering of huidcontact, worden deze blootstellingsroutes onderzocht.

### 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 farmacologisch werkzame stoffen of geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik 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 in de regel voldoende zijn. Dit onderzoek kan worden vervangen door onderzoek bij een doeldier. De frequentie en wijze van toediening, alsmede de duur van het onderzoek, worden zodanig gekozen dat zij overeenstemmen met het voorgestelde klinische gebruik. De onderzoeker motiveert de omvang en duur van de proeven en de gekozen doseringen.

In het geval van werkzame stoffen of geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die bedoeld zijn voor dieren die bestemd zijn voor de productie van levensmiddelen, wordt het onderzoek naar de toxiciteit bij herhaalde toediening (90 dagen) uitgevoerd bij een knaagdier- en een niet-knaagdiersoort om de doelorganen en de toxicologische eindpunten vast te stellen en te bepalen welke diersoorten geschikt zijn en welke doseringen eventueel bij de chronische toxiciteitstests gebruikt worden.

De onderzoeker motiveert zijn keuze van de proefdiersoort, daarbij rekening houdend met de beschikbare kennis van het metabolisme van het geneesmiddel in dier en mens. De te testen werkzame stof wordt oraal toegediend. De onderzoeker motiveert duidelijk de methode en frequentie van toediening, alsmede de lengte van de proeven.

De hoogste dosis wordt doorgaans zodanig gekozen dat zij schadelijke gevolgen aan het licht brengt. De laagste dosering mag geen toxiciteit aantonen.

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 de proeven die betrekking hebben op de excretieorganen, alsmede op basis van autopsieverlagen 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 van dat moment.

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens de voorschriften van dit besluit bestudeerde stoffen kunnen de toxiciteitsproeven bij herhaalde toediening naar behoren 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 doeldier

Er wordt een samenvatting overgelegd van elk teken van intolerantie, dat tijdens het overeenkomstig de eisen van deel 4, hoofdstuk I, rubriek B, uitgevoerde onderzoek — in de regel met de definitieve formulering — bij de doeldiersoort is waargenomen. Het desbetreffende onderzoek, de doseringen waarbij de intolerantie zich voordeed en de soorten en rassen worden gespecificeerd. Bijzonderheden omtrent eventuele onverwachte fysiologische veranderingen worden eveneens verstrekt. De volledige verslagen van deze onderzoeken worden opgenomen in deel 4.

### 3.4. Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit

#### 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 te analyseren die een gevolg zijn van de toediening van de onderzochte geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik of stoffen.

Wanneer het onderzoek farmacologisch werkzame stoffen of geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik betreft voor dieren die bestemd zijn voor de productie van levensmiddelen, strekt het onderzoek naar de gevolgen voor de voortplanting zich uit over meer generaties en is zodanig van opzet dat eventuele gevolgen voor de voortplanting van zoogdieren kunnen worden vastgesteld. In het kader van deze studie wordt onder meer onderzoek gepleegd naar mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid, paring, conceptie, implantatie, het vermogen om de dracht tot een goed einde te brengen, geboorte, lactatie, overleven, groei en ontwikkeling van de nakomelingen van geboorte tot spenen, geslachtsrijpheid en de daaropvolgende voortplantingsfunctie van de nakomelingen als volwassen dieren. Er worden ten minste drie doseringen toegepast. De hoogste dosering wordt zodanig gekozen dat er schadelijke gevolgen aan het licht komen. De laagste dosering mag geen enkele toxiciteit aantonen.

#### 3.4.2. Onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit

Bij farmacologisch werkzame stoffen of geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die bedoeld zijn voor dieren die bestemd zijn voor de productie van levensmiddelen, wordt onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd. Dit onderzoek is zodanig van opzet dat eventuele nadelige bijwerkingen kunnen worden vastgesteld bij het drachtige dier en bij de ontwikkeling van de embryo en foetus na de blootstelling van het vrouwtjesdier van de implantatie gedurende de dracht tot de dag voordat het naar verwachting zal werpen. Tot die nadelige bijwerkingen behoren een hogere toxiciteit in verhouding tot de bij niet-drachtige dier waargenomen toxiciteit, het afsterven van het embryo of de foetus, groeifwijkingen en structurele afwijkingen bij de foetus. Een onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit bij ratten is een vereiste. Afhankelijk van de resultaten kan het nodig zijn dat een onderzoek bij een tweede diersoort wordt uitgevoerd overeenkomstig de vastgestelde richtsnoeren.

Wanneer farmacologisch werkzame stoffen of geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik niet bedoeld zijn om bij dieren die bestemd zijn voor de productie van levensmiddelen te worden gebruikt, wordt een onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd bij ten minste één soort, eventueel de soort waarvoor de werkzame stof of het product bestemd is, indien het geneesmiddel bedoeld is om te worden gebruikt bij vrouwelijke dieren die voor fokdoeleinden zouden kunnen worden gebruikt. Wanneer echter het gebruik van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik zou leiden tot een aanzienlijke blootstelling van toedieners, wordt een standaardonderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd.

### 3.5. Genotoxiciteit

Onderzoek naar mogelijk genotoxische werking wordt uitgevoerd om de veranderingen aan het licht te brengen die een werkzame stof in het genetische materiaal van cellen teweeg zou kunnen brengen. Iedere werkzame stof die bestemd is voor de eerste maal in een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik te worden opgenomen wordt beoordeeld op genotoxische eigenschappen.

In de regel wordt een standaardbatterij aan genotoxiciteitstests in vitro en in vivo overeenkomstig de vastgestelde richtsnoeren uitgevoerd op de werkzame stof(fen). In sommige gevallen kan het ook noodzakelijk zijn om een of meer metabolieten te onderzoeken die als residuen in levensmiddelen voorkomen.

### 3.6. Carcinogeniteit

Bij het besluit of testen op carcinogeniteit vereist is, wordt rekening gehouden met de resultaten van genotoxiciteitstests, structuur-activiteitsrelaties en de bevindingen van onderzoek naar de systemische toxiciteit die relevant kunnen zijn voor neoplastische letsels in langetermijnonderzoeken.

Elke bekende soortspecificiteit van het toxiciteitsmechanisme wordt in overweging genomen, alsook verschillen qua metabolisme tussen de proefdieren, doeldiersoorten en de mens.

Wanneer carcinogeniteitsonderzoek nodig is, wordt in de regel een tweejarige studie bij ratten en een 18 maanden durende studie bij muizen uitgevoerd. Carcinogeniteitsonderzoek mag — indien uit wetenschappelijk oogpunt voldoende gerechtvaardigd — uitgevoerd worden bij één knaagdiersoort, bij voorkeur bij ratten.

### 3.7. Uitzonderingen

Wanneer een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik voor lokale toepassing is bestemd, wordt de systemische absorptie in de doeldiersoort 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 :

- overeenkomstig de voorgescreven gebruiksvoorwaarden orale opname van het geneesmiddel door het dier zal geschieden, of
- overeenkomstig de voorgescreven gebruiksvoorwaarden kan worden verwacht dat degene die het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik toedient via andere wegen dan huidcontact wordt blootgesteld, of
- de werkzame stof of de metabolieten kan (kunnen) overgaan in een voedingsmiddel dat verkregen is van het behandelde dier.

#### 4. Overige voorschriften

##### 4.1. Speciale studies

Voor specifieke groepen stoffen of wanneer een van de waargenomen effecten tijdens onderzoek bij herhaalde toediening bij dieren veranderingen betreffen die wijzen op bijvoorbeeld immunotoxiciteit, neurotoxische aandoeningen of endocriene stoornissen, wordt verder onderzoek verricht, zoals bijvoorbeeld sensibilisatiestudies of onderzoek naar vertraagde neurotoxiciteit. Afhankelijk van de aard van het geneesmiddel kan het nodig zijn om aanvullend onderzoek te verrichten om het onderliggende mechanisme van de toxische effecten of het irritatiepotentieel te analyseren. Dergelijk onderzoek wordt in de regel uitgevoerd met de definitieve formulering.

Bij de opzet van dit onderzoek en de beoordeling van de resultaten ervan worden de stand van de wetenschap en de vastgestelde richtsnoeren in acht genomen.

##### 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 mogelijke microbiologische risico wordt in overeenstemming met de vastgestelde richtsnoeren onderzocht.

###### 4.2.2. Mogelijke uitwerking op micro-organismen die bij de industriële verwerking van levensmiddelen worden gebruikt

In bepaalde gevallen kunnen tests noodzakelijk zijn om vast te stellen of microbiologisch werkzame residuen de technologische processen bij de industriële verwerking van levensmiddelen kunnen verstoren.

##### 4.3. Waarnemingen bij de mens

Er worden gegevens verstrekt waaruit blijkt of de farmacologisch werkzame stoffen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik worden toegepast in geneesmiddelen voor de mens; zo ja, wordt er een overzicht samengesteld van alle waargenomen effecten (met inbegrip van bijwerkingen) op de mens, alsmede over de oorzaak daarvan, voor zover dit van belang kan zijn voor de beoordeling van de veiligheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, waar nodig met behulp van gepubliceerde studies; wanneer bestanddelen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik niet of niet meer voor geneesmiddelen voor de mens worden toegepast, worden de redenen hiervoor vermeld.

##### 4.4. Ontwikkeling van resistentie

Van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik zijn gegevens nodig over het mogelijke ontstaan van resistente bacteriën met relevantie voor de menselijke gezondheid. Het mechanisme van de ontwikkeling van een dergelijke resistentie is in dit opzicht van bijzonder belang. Zo nodig worden er maatregelen voorgesteld ter beperking van de ontwikkeling van resistentie als gevolg van het beoogde gebruik van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik.

Tegen resistentie die relevant is voor het klinische gebruik van het geneesmiddel zal overeenkomstig deel 4 worden opgetreden. In voorkomend geval wordt verwezen naar de gegevens in deel 4.

##### 5. Veiligheid van de toediener

Deze rubriek bevat een beschouwing van de in de voorafgaande rubrieken vastgestelde effecten en relateert deze aan het soort en de omvang van de blootstelling van de mens aan het geneesmiddel om waarschuwingen voor de gebruiker en andere risicomanagementmaatregelen te kunnen formuleren.

##### 6. Milieurisicobeoordeling

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

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

De beoordeling omvat normaliter twee fasen. De eerste fase wordt steeds uitgevoerd. 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 :

- 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, de werkzame stoffen of relevante metaboliëten ervan in het milieu door behandelde dieren; de persistentie van deze uitscheidingen,
- 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 metaboliëten in geval van een geïdentificeerd risico, die tijdens de uitvoering van de volgens dit besluit vereiste andere tests en onderzoeken zijn verkregen, worden in aanmerking genomen.

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

Bij een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaat gaat de aanvraag ook vergezeld van de overeenkomstig bovenvermeld(e) Koninklijk besluit van 21 februari 2005 of Richtlijn 2001/18/EG vereiste documenten.

#### HOOFDSTUK II. — OVERLEGGING VAN DE GEGEVENS EN BESCHIEDEN

Het dossier van het veiligheidsonderzoek bevat onder meer het volgende :

- een register van alle in het dossier opgenomen studies;
- een verklaring waarin wordt bevestigd dat alle de aanvrager bekende — gunstige of ongunstige — gegevens op het tijdstip van de indiening zijn opgenomen;
- een motivering voor het ontbreken van enigerlei studie;
- een verklaring voor het opnemen van alternatieve studies;



- een uiteenzetting omtrent de bijdrage die eventuele studies van eerdere datum dan in overeenstemming met de beginselen van bovenvermelde goede laboratoriumpraktijken uitgevoerde studies kunnen leveren.

Dit verslag omvat :

- een exemplaar van het onderzoeksplan (protocol);
- eventueel een verklaring dat aan de beginselen van goede laboratoriumpraktijken is voldaan;
- een omschrijving van de gevolgde methoden, de apparaten en het materiaal waarvan gebruik werd gemaakt;
- een beschrijving en motivering van de testmethoden;
- een beschrijving van de verkregen resultaten die zodanig gedetailleerd is dat een kritische beoordeling mogelijk is, onafhankelijk van de interpretatie die de auteur eraan geeft;
- waar van toepassing, een statistische analyse van de resultaten;
- een kritische bespreking van de resultaten, met op- en aanmerkingen omtrent de niveaus waarbij wel/geen effecten en uitzonderlijke bevindingen worden waargenomen;
- een gedetailleerde beschrijving en een diepgaande bespreking van het veiligheidsprofiel van de werkzame stof en het belang ervan voor de beoordeling van de mogelijke gevaren van residuen voor de mens.

## B. Residuonderzoek

### HOOFDSTUK I. — UITVOERING VAN ONDERZOEKEN

#### 1. Inleiding

Voor de toepassing van deze bijlage gelden de definities 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.

Met het onderzoek naar de depletie van residuen van de eetbare weefsels of van eieren, melk en honing die zijn verkregen van behandelde dieren wordt beoogd te bepalen onder welke omstandigheden en in welke mate residuen overblijven in van die dieren verkregen levensmiddelen. Voorts maakt dit onderzoek de bepaling van wachttijden mogelijk.

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

1. 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;

2. dat, ter vermijding van gevaar voor de gezondheid van de consument van levensmiddelen afkomstig van behandelde dieren, of van problemen bij de industriële verwerking van levensmiddelen, realistische wachttijden kunnen worden vastgesteld, die in de praktijk van de dierhouderij kunnen worden aangehouden;

3. dat de bij het onderzoek naar de depletie van residuen gehanteerde analysemethode(n) in zodanige mate gevalideerd is (zijn) dat veilig kan worden aangenomen dat de gegevens betreffende residuen kunnen dienen als uitgangspunt voor een wachttijd.

#### 2. Metabolisme en kinetiek van residuen

##### 2.1. Farmacokinetica (absorptie, distributie, metabolisme, uitscheiding)

Er wordt een samenvatting van de farmacokinetische gegevens overgelegd met verwijzingen naar de farmacokinetische onderzoeken bij doeldiersoorten in deel 4. Het volledige onderzoeksverslag hoeft niet te worden ingediend.

Farmacokinetisch onderzoek naar residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik heeft tot doel de absorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding van het geneesmiddel bij de doeldiersoort te kunnen beoordelen.

Het eindproduct of de formulering die wat betreft biologische beschikbaarheid vergelijkbare eigenschappen bezit als het eindproduct, wordt de doeldiersoort in de hoogste aanbevolen dosis toegediend.

Wat de toedieningswijze betreft, wordt de mate van absorptie van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik volledig beschreven. Als blijkt dat de systemische absorptie van producten voor lokale toediening verwaarloosbaar is, is verder residuonderzoek niet vereist.

De verdeling van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in het doeldier wordt beschreven; met de mogelijkheid van binding aan plasma-eiwitten of overgang naar melk of eieren en van accumulatie van lipofiele stoffen wordt rekening gehouden.

De routes voor uitscheiding van het geneesmiddel bij het doeldier worden beschreven. De belangrijkste metabolieten 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 een voldoende aantal tijdstippen nadat het proefdier de laatste dosis van het geneesmiddel heeft gekregen, worden de aanwezige hoeveelheden residu bepaald aan de hand van gevalideerde analysemethoden; de technische procedures en de betrouwbaarheid en gevoeligheid van de toegepaste methoden worden vermeld.

#### 3. Analysemethode voor residuen

De bij de onderzoeken naar depletie van residuen gebruikte analysemethoden en de validatie daarvan worden gedetailleerd beschreven.

De volgende eigenschappen worden beschreven :

- specificiteit,
- nauwkeurigheid,
- precisie,
- aantoonbaarheidsgrens,
- bepaalbaarheidsgrens,
- uitvoerbaarheid en toepasbaarheid onder normale laboratoriumomstandigheden,
- storingsgevoeligheid,
- stabiliteit van residuen in monsters.

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

De analysemethode wordt overeenkomstig een internationaal overeengekomen opmaak overgelegd.

#### HOOFDSTUK II. — OVERLEGGING VAN DE GEGEVENS EN BESCHEIDEN

##### 1. Beschrijving van het product

Er wordt een beschrijving van het (de) bij het onderzoek gebruikte geneesmiddel(en) voor diergeneeskundig gebruik ingediend, met inbegrip van :

- de samenstelling,
- de fysische en chemische onderzoeksresultaten (werkzaamheid en zuiverheid) voor de desbetreffende charge(s),
- de identificatie van de charge,
- het verband met het eindproduct,
- de specifieke activiteit en de radiologische zuiverheid van gelabelde stoffen,
- de plaats van gelabelde atomen in het molecuul.

Het dossier van het residuonderzoek omvat :

- een register van alle in het dossier opgenomen studies;
- een verklaring waarin wordt bevestigd dat alle de aanvrager bekende — gunstige of ongunstige — gegevens op het tijdstip van de indiening zijn opgenomen;
- een motivering voor het ontbreken van enigerlei studie;
- een verklaring voor het opnemen van alternatieve studies;
- een uiteenzetting omtrent de bijdrage die eventuele studies van eerdere datum dan de beginselen van goede laboratoriumpraktijken aan de volledige risicobeoordeling kunnen leveren;
- een voorstel voor een wachttijd.

Elk onderzoeksverslag omvat :

- een exemplaar van het onderzoeksplan (protocol);
- eventueel een verklaring dat aan de beginselen van goede laboratoriumpraktijken is voldaan;
- een omschrijving van de gevolgde methoden, de apparaten en het materiaal waarvan gebruik werd gemaakt;
- een beschrijving van de verkregen resultaten die zodanig gedetailleerd is dat een kritische beoordeling mogelijk is, onafhankelijk van de interpretatie die de auteur eraan geeft;
- waar van toepassing, een statistische analyse van de resultaten;
- een bespreking van de resultaten;
- een objectieve bespreking van de verkregen resultaten, en voorstellen betreffende de wachttijden waardoor gegarandeerd wordt dat in de van behandelde dieren afkomstige voedingsmiddelen geen residuen aanwezig zijn die gevaar voor de consument kunnen opleveren.

#### DEEL 4. — PREKLINISCHE EN KLINISCHE PROEVEN

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 146 van dit besluit, bij de aanvragen om een vergunning worden gevoegd, worden overeenkomstig de voorschriften hieronder overgelegd.

##### HOOFDSTUK I. — PREKLINISCHE EISEN

Preklinisch onderzoek ter vaststelling van de farmacologische werking en de tolerantie van het product is noodzakelijk.

###### A. Farmacologie

###### A.1. Farmacodynamica

De farmacodynamische effecten van de in het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik opgenomen werkzame stof(fen) worden gekarakteriseerd.

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

In de tweede plaats wordt een totale farmacologische beoordeling van de werkzame stof gegeven, waarbij bijzondere aandacht wordt geschonken aan de mogelijkheid van secundaire farmacologische effecten. In het algemeen worden de effecten op de belangrijkste lichaamsfuncties onderzocht.

Elk effect van de andere eigenschappen van de geneesmiddelen (zoals de wijze van toediening of formulering) op de farmacologische werkzaamheid van de werkzame stof wordt onderzocht.

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

De bij de proeven toegepaste technieken worden, wanneer zij ongebruikelijk zijn, zodanig beschreven dat zij reproduceerbaar zijn en de onderzoeker toont hun wetenschappelijke waarde aan. De experimentele gegevens worden duidelijk uiteengezet en voor bepaalde typen proeven wordt de statistische significantie aangegeven.

Tenzij goede redenen worden gegeven voor het tegendeel, wordt elke eventuele kwantitatieve modificatie van de reacties na herhaalde toediening van de stof ook onderzocht.

Vaste combinaties van werkzame stoffen kunnen het resultaat zijn van hetzij farmacologische premissen, hetzij klinische indicaties. In het eerste geval toont het farmacodynamische en/of farmacokinetische onderzoek de interacties aan die de combinatie als zodanig voor klinisch gebruik aanbevelenswaardig maken. In het tweede geval, waarin de wetenschappelijke rechtvaardiging van de combinatie op het klinische onderzoek gebaseerd is, wordt nagegaan of de van de combinatie verwachte effecten kunnen worden aangetoond bij dieren; hierbij wordt ten minste de betekenis van de bijwerkingen gecontroleerd. Wanneer een combinatie een nieuwe werkzame stof bevat, is deze vooraf grondig bestudeerd.

### A.2. Ontwikkeling van resistentie

In voorkomend geval zijn gegevens vereist over het mogelijke ontstaan van resistente bacteriën met klinische relevantie voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Het mechanisme van de ontwikkeling van een dergelijke resistentie is in dit opzicht van bijzonder belang. Door de aanvrager worden maatregelen voorgesteld ter beperking van de ontwikkeling van resistentie als gevolg van het beoogde gebruik van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik.

In voorkomend geval wordt verwezen naar de gegevens in deel 3.

### A.3. Farmacokinetica

Fundamentele farmacokinetische gegevens betreffende een nieuwe werkzame stof zijn noodzakelijk met het oog op de beoordeling van de klinische veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik.

De doelstellingen van farmacokinetische studies bij de doeldiersoorten kunnen in drie hoofdgebieden worden verdeeld :

- i) beschrijvende farmacokinetica, die zich richt op de bepaling van basisparameters;
- ii) gebruik van deze parameters voor onderzoek naar de relaties tussen doseringsschema, plasma- en weefselconcentratie in de tijd en farmacologische, therapeutische of toxische werking;
- iii) eventueel een vergelijking qua kinetica tussen de verschillende doeldiersoorten en onderzoek naar mogelijke verschillen tussen diersoorten, die van invloed zijn op de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik bij de doeldiersoort.

Voor de doeldiersoorten zijn farmacokinetische studies in de regel noodzakelijk als aanvulling op de farmacodynamische studies om de vaststelling van doeltreffende doseringsschema's (toedieningsmethode en -plaats, dosis, doseringsinterval, aantal toedieningen enz.) te kunnen onderbouwen. Aanvullende farmacokinetische studies kunnen nodig zijn om doseringsschema's in overeenstemming met bepaalde populatievariabelen vast te stellen.

Wanneer farmacokinetische studies zijn ingediend overeenkomstig deel 3, kan naar deze studies worden verwezen.

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens de bepalingen van dit besluit bestudeerde werkzame stoffen kunnen de farmacokinetische studies 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 teweegbrengt.

Er wordt het benodigde onderzoek naar de biologische beschikbaarheid verricht ter vaststelling van bio-equivalentie :

- in geval van vergelijking van een opnieuw geformuleerd geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik met het bestaande geneesmiddel;
- indien noodzakelijk voor de vergelijking van een nieuwe met een reeds bestaande wijze van toediening.

### B. Tolerantie bij de doeldiersoort

De lokale en systemische tolerantie van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt bij de doeldiersoorten onderzocht. Beoogd wordt om door middel van deze studies tekenen van intolerantie te karakteriseren en een toereikende veiligheidsmarge vast te stellen, waarbij gebruik wordt gemaakt van de aanbevolen wijze(n) van toediening. Dit kan worden bereikt door de therapeutische dosis te verhogen en/of de duur van de behandeling te verlengen. Het onderzoeksverslag bevat bijzonderheden van alle verwachte farmacologische effecten en alle bijwerkingen.

## HOOFDSTUK II. — KLINISCHE EISEN

### 1. Algemene beginselen

De klinische proeven hebben tot doel de werking van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik na toediening van de aanbevolen doses volgens het voorgestelde doseringsschema via de voorgestelde wijze van toediening aan te tonen of te bevestigen en de indicaties en contra-indicaties naargelang van soort, leeftijd, ras en geslacht, de gebruiksaanwijzing en eventuele bijwerkingen ervan te beschrijven.

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

Klinisch onderzoek wordt met controledieren (gecontroleerd klinisch onderzoek) verricht, tenzij gemotiveerd wordt waarom dit niet het geval is. De verkregen werkzaamheidsresultaten worden vergeleken met die van de doeldiersoorten waaraan een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is toegediend dat in de Gemeenschap 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.

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

- 1) het productierendement van het dier,
- 2) de kwaliteit van de dierlijke producten (organoleptische, hygiënische, technologische eigenschappen en voedingswaarde),
- 3) de voedingsefficiëntie en de groei van de doeldiersoort,
- 4) de algemene gezondheidsstatus van de doeldiersoort.

### 2. Uitvoering van klinische proeven

Alle klinische diergeneeskundige proeven worden uitgevoerd overeenkomstig een gedetailleerd proefprotocol.

Klinische praktijkproeven worden uitgevoerd in overeenstemming met de vaste beginselen van goede klinische praktijk, tenzij gemotiveerd kan worden dat hiervan kan worden afgezien.

Voor het begin van elke praktijkproef wordt toestemming van de eigenaar van de bij de proeven te gebruiken dieren verkregen en vastgelegd. De eigenaar van de dieren wordt met name schriftelijk 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 kennisgeving wordt bij de documentatie over de proeven gevoegd.

Tenzij de praktijkproef als een blind onderzoek wordt uitgevoerd, zijn de bepalingen van de artikelen 179 tot 187 van dit besluit op dezelfde wijze van toepassing op de etikettering van formuleringen voor gebruik bij diergeneeskundige praktijkproeven. In alle gevallen worden op het etiket duidelijk zichtbaar en onuitwisbaar de woorden "alleen voor diergeneeskundig praktijkonderzoek" vermeld.

### HOOFDSTUK III. — GEGEVENS EN BESCHEIDEN

Het dossier over de werkzaamheid bevat alle preklinische en klinische documentatie en/of resultaten van proeven, met zowel gunstige als ongunstige uitslag voor de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, zodat een objectieve totale beoordeling van de verhouding voordelen/risico's voor het geneesmiddel mogelijk is.

#### 1. Resultaten van preklinische onderzoeken

Waar mogelijk worden gegevens overgelegd over de resultaten van :

- a) testen waarmee de farmacologische werking is aangetoond;
- b) testen waarmee het farmacodynamische mechanisme waaraan de therapeutische werking ten grondslag ligt, is aangetoond;
- c) testen waarmee het voornaamste farmacokinetische profiel is aangetoond;
- d) testen waarmee de veiligheid voor de doeldiersoort is aangetoond;
- e) testen waarmee waarin de resistentie is onderzocht.

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

Bovendien wordt met betrekking tot alle preklinische onderzoeken de volgende informatie 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 uiteenzetting betreffende de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig onderzoek.

Gehele of gedeeltelijke weglating van deze gegevens wordt gemotiveerd.

#### 2. Resultaten van klinische onderzoeken

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

De volgende bijzonderheden 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 randomisatie en blinding, 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 beheers- en voedermethoden, met vermelding van de samenstelling van het voeder en de aard en hoeveelheid van eventuele toevoegingsmiddelen in diervoeding;
- e) (zo volledig mogelijke) anamnese, het voorkomen en verloop van eventuele ziekten tijdens de proefneming;
- f) de diagnose en de manier waarop deze wordt gesteld;
- g) klinische symptomen, zo mogelijk overeenkomstig conventionele criteria;
- h) exacte beschrijving van de formulering van het bij de klinische proef gebruikte geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en de fysische en chemische testresultaten voor de desbetreffende charge(s);
- i) de dosering van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, de methode, wijze en frequentie van toediening en eventuele tijdens de toediening getroffen voorzorgsmaatregelen (duur van de injectie enz.);
- j) de duur van de behandeling en de daaropvolgende observatieperiode;
- k) alle bijzonderheden betreffende andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die tijdens de onderzoeksperiode hetzij voor of tegelijkertijd met het testproduct zijn toegediend en, in het laatste geval, bijzonderheden over eventuele waargenomen interacties;
- l) alle resultaten van de klinische proeven, waarin de resultaten volledig worden beschreven op basis van de in het protocol voor het klinische onderzoek vermelde werkzaamheidscriteria en eindpunten, en — indien van toepassing — met inbegrip van de resultaten van de statistische analyses;
- m) alle bijzonderheden betreffende onbedoelde gebeurtenissen, schadelijk of onschadelijk, en alle als gevolg daarvan genomen maatregelen; het verband tussen oorzaak en gevolg wordt, indien mogelijk, onderzocht;
- n) in voorkomend geval de uitwerkingen op de prestaties van de dieren;
- o) effecten op de kwaliteit van levensmiddelen die van behandelde dieren worden verkregen, vooral wanneer het gaat om geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die bedoeld zijn om de prestaties te verbeteren;
- p) een conclusie over de veiligheid en werkzaamheid in elk afzonderlijk geval, of een samenvatting betreffende de frequenties of andere in aanmerking komende variabelen in het geval van massale behandeling.

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

De houder van de VHB van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik treft alle noodzakelijke regelingen om te waarborgen dat de oorspronkelijke documenten die de basis voor de verstrekte gegevens vormen, gedurende ten minste vijf jaar na het vervallen van de toestemming voor het in de handel brengen van het geneesmiddel worden bewaard.

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

- a) het aantal individueel of collectief behandelde controledieren en proefdieren, uitgesplitst naar soort, ras of stam, leeftijd en geslacht;
- b) het aantal voortijdig uit de proeven teruggetrokken dieren en de redenen van de terugtrekking;



c) in geval van controledieren, of zij :

- niet aan enige therapie onderworpen zijn geweest, of
- een placebo hebben ontvangen, of
- een ander geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik hebben ontvangen dat in de Gemeenschap is toegelaten voor dezelfde indicaties voor gebruik bij dezelfde doeldiersoorten, of
- dezelfde werkzame stof in een andere formulering of via een andere toedieningsweg hebben gekregen;

d) de frequentie van waargenomen bijwerkingen;

e) indien van toepassing, waarnemingen betreffende de uitwerking op de prestaties van de dieren;

f) bijzonderheden betreffende proefdieren die een verhoogd risico lopen vanwege leeftijd, wijze van fokken of voederen of het doel waarvoor zij bestemd zijn, of dieren waarvan de fysiologische of pathologische toestand bijzondere aandacht vereist;

g) een statistische beoordeling van de resultaten.

Ten slotte trekt de onderzoeker algemene conclusies betreffende de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden en met name betreffende eventuele informatie inzake indicaties en contra-indicaties, dosering en gemiddelde behandelingsduur en, waar van toepassing, eventueel waargenomen interacties met andere geneesmiddelen of toevoegingsmiddelen evenals eventuele tijdens de behandeling te treffen bijzondere voorzorgsmaatregelen, alsmede klinische symptomen van overdosering, indien waargenomen.

Voor vaste combinatieproducten trekt de onderzoeker tevens conclusies omtrent de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel in vergelijking met de afzonderlijke toediening van de desbetreffende werkzame stoffen.

## TITEL II. — VOORSCHRIFTEN VOOR IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

Onverminderd de specifieke vereisten vervat in de communautaire wetgeving inzake de bestrijding en uitroeiing van dierziekten zijn de volgende bepalingen van toepassing op immunologische diergeneesmiddelen, behalve wanneer de geneesmiddelen bedoeld zijn voor gebruik bij bepaalde diersoorten of bij specifieke indicaties overeenkomstig het bepaalde in titel III en in de desbetreffende richtsnoeren.

### DEEL 1. — SAMENVATTING VAN HET DOSSIER

#### A. ADMINISTRATIEVE INFORMATIE

Van het immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik waarvoor de aanvraag wordt ingediend, wordt de naam en wordt (worden) de naam/namen van de werkzame stof(fen) vermeld, alsmede de biologische activiteit, de werkzaamheid of titer, de farmaceutische vorm ervan, zo nodig de toedieningsweg en -wijze en een beschrijving van de uiteindelijke aanbiedingsvorm van het geneesmiddel, met inbegrip van de verpakking, etikettering en bijsluiter. Reconstitutievloeistoffen mogen samen met de vaccinflacons of afzonderlijk worden verpakt.

De informatie over de reconstitutievloeistoffen die benodigd zijn voor het aanmaken van het definitieve preparaat wordt opgenomen in het dossier. 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 definitieve geneesmiddel kunnen worden aangemaakt, die via verschillende wegen en op verschillende wijze kunnen worden toegediend.

Verder worden naam en adres van de aanvrager vermeld, alsmede de naam en het adres van de fabrikant en de locaties die betrokken zijn bij de verschillende fabricage- en controlestadia (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 vermeldt het aantal en de titels van de delen van de documentatie die ter onderbouwing van de aanvraag worden ingediend en geeft aan welke monsters eventueel tevens worden verstrekt.

Bij de administratieve informatie worden kopieën van een document gevoegd, waaruit blijkt dat de fabrikant vergunning is verleend voor het vervaardigen van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik overeenkomstig artikel 12*bis* van de bovenvermelde wet van 25 maart 1964 of artikel 44 van bovenvermelde Richtlijn 2001/82/EG. Bovendien wordt een lijst van op de productielocatie gebruikte organismen verstrekt.

De aanvrager legt een lijst over met de namen van landen waar vergunning is verleend, alsmede een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend of geweigerd.

#### B. SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT, ETIKETTERING EN BIJSLUITER

De aanvrager overlegt overeenkomstig artikel 147 van dit besluit een samenvatting van de kenmerken van het product.

Hij verstrekt een voorstel voor de tekst voor de etikettering van de primaire en de buitenverpakking, alsook een bijsluiter. Voorts verstrekt de aanvrager een of meer monsters of imitaties van de uiteindelijke aanbiedingsvorm(en) van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik. Wanneer de Minister of zijn afgevaardigde hiervoor toestemming heeft gegeven, mag de imitatie in zwart-wit en langs elektronische weg worden aangeboden.

#### C. UITVOERIGE EN KRITISCHE SAMENVATTINGEN

Elke uitvoerige, kritische samenvatting overeenkomstig artikel 146 van dit besluit, wordt opgesteld in het licht van de stand van de wetenschap op het tijdstip van de indiening van de aanvraag. De samenvatting bevat een evaluatie van de verschillende testen en onderzoeken die het dossier van de VHB vormen, waarbij wordt ingegaan op alle aspecten die voor de beoordeling van de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik relevant zijn. Zij bevat gedetailleerde resultaten van de overgelegde tests en onderzoeken en een nauwkeurige literatuuropgave.

Alle belangrijke gegevens worden samengevat in een bijlage bij de uitvoerige, kritische samenvattingen, indien mogelijk in tabellen of grafieken. De uitvoerige, kritische samenvattingen bevatten exacte verwijzingen naar de informatie in de hoofddocumentatie.

De uitvoerige, kritische samenvattingen worden ondertekend en gedateerd en gaan vergezeld van informatie omtrent de opleiding, scholing en de beroepservaring van de auteur. Vermeld wordt of er beroepshalve een relatie bestaat tussen de auteur en de aanvrager.



DEEL 2. — CHEMISCHE, FARMACEUTISCHE,  
BIOLOGISCHE/ MICROBIOLOGISCHE INFORMATIE (KWALITEIT)

Alle onderzoeksprocedures voldoen aan de noodzakelijke criteria voor de analyse en de controle van de kwaliteit van de grondstoffen en het eindproduct en zijn gevalideerd. De resultaten van het validatieonderzoek worden vermeld. Bijzondere apparatuur die daarbij mogelijkerwijs wordt gebruikt, wordt nauwkeurig beschreven, eventueel met toevoeging van een schema. De formules van de in het laboratorium gebruikte reagentia worden zo nodig aangevuld met een beschrijving van de fabricagewijze.

Voor onderzoeksprocedures die zijn opgenomen in de Europese Farmacopee of de farmacopee van een lidstaat, kan deze beschrijving worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

Voor zover beschikbaar wordt chemisch en biologisch referentiemateriaal van de Europese Farmacopee gebruikt. Wanneer andere referentiepreparaten en -standaarden worden gebruikt, worden deze gedetailleerd aangeduid en beschreven.

A. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN DE BESTANDDELEN

1. Kwalitatieve samenstelling

Onder "kwalitatieve samenstelling" van alle bestanddelen van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt 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 worden aangevuld met alle relevante gegevens over de recipiënt en, indien van toepassing, de wijze van sluiting ervan, alsmede bijzonderheden omtrent instrumenten waarmee het geneesmiddel zal worden gebruikt of toegediend en die met het geneesmiddel zullen worden verstrekt. Wanneer het instrument niet samen met het immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt geleverd, wordt relevante informatie over het instrument verschaft, voor zover noodzakelijk voor de beoordeling van het geneesmiddel.

2. "Algemeen gebruikelijke termen"

Onder "algemeen gebruikelijke termen" ter aanduiding van de bestanddelen van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden, niettegenstaande de overige gegevens bedoeld in artikel 146 van dit besluit, verstaan :

- voor stoffen die in de Europese Farmacopee of, indien dat niet het geval is, in de nationale farmacopee van een van de lidstaten voorkomen : de hoofdtitel van de desbetreffende monografie, die voor alle soortgelijke stoffen verplicht is, onder verwijzing naar de betrokken farmacopee,
- 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; stoffen zonder algemene internationale benaming en zonder exacte wetenschappelijke benaming worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van verkrijging, zo nodig aangevuld met andere relevante bijzonderheden,
- voor kleurstoffen : het "E-nummer", zoals dat aan deze stoffen is toegekend in bovenvermeld(e) Koninklijk besluit van 9 oktober 1996 of Richtlijn 78/25/EEG.

3. Kwantitatieve samenstelling

Ter aanduiding van de "kwantitatieve samenstelling" van de werkzame stoffen van een immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik worden, waar mogelijk, aangegeven : het aantal organismen, het specifieke eiwitgehalte, de massa, het aantal internationale eenheden (IE) of eenheden van biologische activiteit, per doseringseenheid of volume, en, wat de hulpstoffen en de bestanddelen van de excipiënten betreft, de massa of het volume van elk daarvan, waarbij rekening wordt gehouden met de in rubriek B hieronder vermelde bijzonderheden.

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

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

4. Productontwikkeling

Op de samenstelling, bestanddelen en recipiënten wordt een toelichting verstrekt, gebaseerd op wetenschappelijke gegevens uit farmaceutisch onderzoek. Een overdosering wordt vermeld en gemotiveerd.

B. BESCHRIJVING VAN DE FABRICAGEWIJZE

In de krachtens artikel 146 van dit besluit, bij de aanvraag om een VHB gevoegde beschrijving van de fabricagewijze wordt een afdoende beschrijving gegeven van de aard van de verrichte handelingen.

Hiertoe bevat de beschrijving ten minste :

- de verschillende fabricagestadia (waaronder de vervaardiging van het antigeen en de zuiveringsprocedures), zodat de reproduceerbaarheid van het fabricageproces en het risico van nadelige gevolgen voor de eindproducten, zoals microbiologische verontreiniging, kunnen worden beoordeeld; de validatie van cruciale stadia in het productieproces wordt aangetoond en de validatie van het productieproces als geheel wordt aangetoond, waarbij de resultaten van drie volgens de beschreven methode geproduceerde opeenvolgende charges worden overgelegd,
- in geval van continuproductie, alle inlichtingen over de waarborgen betreffende de homogeniteit en consistentie van elke charge van het eindproduct,
- vermelding van alle stoffen tijdens de respectieve productiestadia waarin zij worden gebruikt, met inbegrip van de stoffen die niet tijdens de fabricage kunnen worden teruggewonnen,
- bijzonderheden over het mengen, met kwantitatieve gegevens over alle gebruikte stoffen,
- een verklaring betreffende de productiestadia waarin monsters worden genomen met het oog op controles tijdens de productie.

## C. PRODUCTIE EN CONTROLE VAN DE GRONDSTOFFEN

Voor de toepassing van deze rubriek wordt onder "grondstoffen" verstaan : alle bestanddelen die gebruikt worden bij de productie van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik. Uit verscheidene bestanddelen bestaande kweekmedia gebruikt voor de productie van de werkzame stof worden beschouwd als één enkele grondstof. Niettemin worden de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van kweekmedia overgelegd, voor zover de Minister of zijn afgevaardigde van oordeel is dat deze informatie van belang is voor de kwaliteit van het eindproduct en eventuele daaraan verbonden risico's. Wanneer materiaal van dierlijke oorsprong wordt gebruikt voor de vervaardiging van deze kweekmedia, worden ook de gebruikte diersoorten en het gebruikte weefsel vermeld.

Het dossier bevat de specificaties en informatie over de tests die voor de kwaliteitscontrole van alle partijen grondstoffen worden uitgevoerd, en de resultaten voor alle in een charge gebruikte bestanddelen; het wordt in overeenstemming met de hierna volgende bepalingen ingediend.

### 1. In farmacopees opgenomen grondstoffen

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

Wat betreft de overige grondstoffen, is de Belgische Farmacopee van toepassing voor geneesmiddelen die in België worden vervaardigd.

Voor toepassing van het bepaalde in artikel 146 van dit besluit, is het voldoende dat de bestanddelen in overeenstemming zijn met de voorschriften van de Europese Farmacopee of van de Belgische Farmacopee. In dit geval kan de beschrijving van de analysemethoden worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

Kleurstoffen voldoen in alle gevallen aan de eisen van bovenvermeld(e) Koninklijk besluit van 9 oktober 1996 of Richtlijn 78/25/EEG.

De op elke partij grondstoffen uit te voeren routinetests stemmen overeen met de beschrijving in de aanvraag voor een VHB. Als andere dan de in de farmacopee vermelde tests worden toegepast, wordt aangetoond dat de grondstoffen voldoen aan de kwaliteitseisen van de farmacopee in kwestie.

Wanneer de specificatie of andere bepalingen in een monografie van de Europese Farmacopee of in de farmacopee van een lidstaat onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van de stof te waarborgen, kan de Minister of zijn afgevaardigde een betere specificatie eisen van de aanvrager van de VHB. De voor de betrokken farmacopee verantwoordelijke autoriteiten worden op de hoogte gesteld van de gesignaleerde ontoereikendheid.

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 gebruikt; in dat geval overlegt de aanvrager een exemplaar van de monografie, zo nodig vergezeld van de validatie van de testprocedures in de monografie, en, indien van toepassing, van een vertaling die onder zijn eigen verantwoordelijkheid wordt verricht.

Wanneer grondstoffen van dierlijke oorsprong worden gebruikt, voldoen zij aan de relevante monografieën en algemene hoofdstukken van de Europese Farmacopee. De tests en controles zijn geschikt voor de grondstof.

De aanvrager verstrekt documentatie aan de hand waarvan kan worden aangetoond dat de grondstoffen en de vervaardiging van het geneesmiddel in overeenstemming zijn met de voorschriften van de Richtsnoeren om het risico van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken en met de voorschriften van de desbetreffende monografie van de Europese Farmacopee. Door het European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare afgegeven goedkeuringscertificaten waarin wordt verwezen naar de desbetreffende monografie van de Europese Farmacopee kunnen worden gebruikt om aan te tonen dat de voorschriften worden nageleefd.

### 2. Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen

#### 2.1. Grondstoffen van biologische herkomst

De beschrijving wordt gegeven in de vorm van een monografie.

Waar mogelijk is de vaccinproductie op een "seed lot"-systeem en op bekende celbanken gebaseerd. Voor de productie van immunologische diergeneesmiddelen bestaande uit sera, worden de herkomst, de algemene gezondheidstoestand en de immunologische status van de voor de productie bestemde dieren vermeld en wordt gebruik gemaakt van gespecificeerde collecties uitgangsmateriaal.

De herkomst, met inbegrip van het geografische gebied, en de bewerking van grondstoffen worden beschreven en gedocumenteerd. Voor genetisch gemanipuleerde grondstoffen omvat deze informatie bepaalde bijzonderheden, zoals de beschrijving van de uitgangscellen of -stammen, de constructie van de expressievector (naam, herkomst, functie van het replicon, "promotor-enhancer" en andere regulerende elementen), controle van de daadwerkelijk ingevoegde DNA- of RNA-sequenties, oligonucleotidesequenties van de plasmidevector in cellen, voor cotransfectie gebruikte plasmiden, toegevoegde of weggenomen genen, biologische eigenschappen van het eindconstruct en de tot expressie gebrachte genen, aantal kopieën en genetische stabiliteit.

Seed-materiaal, waarbij inbegrepen celbanken en onbewerkt serum voor antiserumproductie, worden getest op identiteit en externe agentia.

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

- bijzonderheden over de oorsprong van de stoffen,
- bijzonderheden over verwerking, zuivering en inactivering die hebben plaatsgehad, met gegevens over de validering van deze procescontroles en controles tijdens de productie,
- bijzonderheden over op elke partij van het materiaal uitgevoerde controle op verontreiniging.

Wanneer de aanwezigheid van externe agentia ontdekt of vermoed wordt, wordt het desbetreffende materiaal afgedankt of mag het 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 externe agentia wordt aangetoond.

Waar celbanken worden gebruikt, blijkt 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 wordt het bewijs van de stabiliteit van de verzwakkingskarakteristieken van het seed-materiaal geleverd.

Er wordt documentatie verstrekt aan de hand waarvan wordt aangetoond dat het seed-materiaal, de celbanken, serumcharges en ander materiaal dat afkomstig is van diersoorten die TSE kunnen overdragen, in overeenstemming zijn met de Richtsnoeren om het risico van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken en met de corresponderende monografie van de Europese Farmacopee. Door het European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare afgegeven goedkeuringscertificaten waarin wordt verwezen naar de desbetreffende monografie van de Europese Farmacopee, kunnen worden gebruikt om aan te tonen dat de voorschriften worden nageleefd.

Wanneer dit voorgeschreven wordt, worden monsters van de biologische grondstof of van bij de onderzoeksprocedures gebruikte reagentia verstrekt, zodat de Minister of zijn afgevaardigde controleonderzoek kan laten uitvoeren.

## 2.2. Grondstoffen van niet-biologische herkomst

De beschrijving wordt gegeven in de vorm van een monografie met de volgende rubrieken :

- de naam van de grondstof die aan de vereisten overeenkomstig rubriek A, punt 2, voldoet, wordt met de eventuele handelsnaam of wetenschappelijke synoniemen 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,
- identificatiemethoden,
- eventuele bijzondere voorzorgsmaatregelen die tijdens de opslag van de grondstoffen worden genomen, en indien nodig, de houdbaarheidstermijn.

## D. CONTROLE TIJDENS HET FABRICAGEPROCEDE

1. Het dossier bevat gegevens betreffende de controles op de tussenproducten om de consistentie van het fabricageproces en het eindproduct te onderzoeken.

2. Bij geïnactiveerde of gedetoxificeerde vaccins wordt de inactivering of detoxificatie tijdens elke productiecyclus zo spoedig mogelijk na het inactiverings- of detoxificatieproces en na de neutralisatie, maar voor de volgende productiefase onderzocht.

## E. CONTROLE OP HET EINDPRODUCT

Voor alle tests wordt met het oog op de kwaliteitsbeoordeling een nauwkeurige beschrijving van de analysetechniek voor het eindproduct gegeven.

Het dossier bevat gegevens over de controles op het eindproduct. Indien er toepasselijke monografieën bestaan en er andere onderzoeksprocedures en grenzen dan die vermeld in de monografieën van de Europese Farmacopee of, bij gebreke hiervan, van een lidstaat worden toegepast, dan wordt het bewijs geleverd dat het 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 VHB wordt vermeld welke tests op representatieve monsters van elke charge van het eindproduct worden uitgevoerd. Voor tests die niet bij elke charge worden uitgevoerd, wordt de frequentie aangegeven. Er worden tijdslimieten voor vrijgeving vermeld.

Voor zover beschikbaar wordt chemisch en biologisch referentiemateriaal van de Europese Farmacopee gebruikt. Wanneer andere referentiepreparaten en -standaarden worden gebruikt, worden deze gedetailleerd aangeduid en beschreven.

### 1. Algemene eigenschappen van het eindproduct

De controles op de algemene eigenschappen hebben, indien van toepassing, betrekking op de bepaling van het gemiddelde massa en de maximale spreiding, op mechanische, fysische, chemische tests, fysische eigenschappen zoals dichtheid, pH, viscositeit enz. Voor elk van deze eigenschappen wordt door de aanvrager in elk afzonderlijk geval een specificatie met toepasselijke betrouwbaarheids grenzen opgesteld.

### 2. Kwalitatieve bepaling van de werkzame stof(fen)

Indien nodig wordt tevens een specifieke kwalitatieve bepaling uitgevoerd.

### 3. Titer of potentie van de charge

Bij iedere charge wordt de werkzame stof gekwantificeerd om aan te tonen dat elke charge een titer of potentie heeft die de veiligheid en werkzaamheid ervan garandeert.

### 4. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van hulpstoffen

Voor zover er testprocedures beschikbaar zijn, worden de hoeveelheid en aard van de hulpstof en de bestanddelen ervan in het eindproduct gecontroleerd.

### 5. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de excipiënten

Voor zover dit noodzakelijk is, worden de excipiënten ten minste kwalitatief bepaald.

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

#### 6. Veiligheidsonderzoek

Naast de krachtens deel 3 van deze titel (Veiligheidsonderzoek) overgelegde resultaten van onderzoek, worden ook gegevens over het veiligheidsonderzoek van charges ingediend. Dit onderzoek betreft bij voorkeur een overdoseringsonderzoek, dat wordt uitgevoerd bij minstens een van de meest gevoelige doeldiersoorten en ten minste via de aanbevolen manier van toediening die het grootste risico met zich brengt. Met het oog op dierenwelzijn kan van routineveiligheidsonderzoek van charges worden afgezien als een toereikend aantal opeenvolgende productiecharges zijn vervaardigd die aan de onderzoeksvereisten voldoen.

#### 7. Steriliteits- en zuiverheidstest

Er worden afdoende tests uitgevoerd om de afwezigheid van verontreiniging door externe agentia of andere stoffen aan te tonen overeenkomstig de aard van de immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en de fabricagewijze en -omstandigheden. Wanneer er routinematig minder tests worden uitgevoerd dan voorgeschreven in de Europese Farmacopee, zijn de uitgevoerde tests bepalend voor het al dan niet naleven van de monografie. Aangevoerd wordt dat het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik aan de vereisten zou voldoen, indien het volledig overeenkomstig de monografie zou worden getest.

#### 8. Vochtresiduen

Elke charge drooggevroren product wordt op vochtresiduen gecontroleerd.

#### 9. Inactivering

Voor geïnactiveerde vaccins wordt een test uitgevoerd op het geneesmiddel in de definitieve recipiënt, tenzij er in een late productiefase wordt getest.

#### F. CONSTATE SAMENSTELLING VAN DE VERSCHILLENDE CHARGES

Om te waarborgen dat de kwaliteit van charge tot charge van constante kwaliteit is en om aan te tonen dat aan de specificaties wordt voldaan, wordt er voor drie opeenvolgende charges een volledig protocol overgelegd met de resultaten van alle tijdens de productie en op het eindproduct uitgevoerde tests.

#### G. HOUDBAARHEIDSONDERZOEK

De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 146 van dit besluit, bij de aanvraag om een vergunning worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende voorschriften verstrekt.

Er wordt een beschrijving gegeven van het onderzoek dat is uitgevoerd ter bepaling van de door de aanvrager aanbevolen houdbaarheidstermijn. Het gaat hierbij om tests in reële tijd die worden uitgevoerd op een voldoende, overeenkomstig het beschreven fabricageprocedé geproduceerde aantal charges, alsmede op in de definitieve recipiënt(en) bewaarde geneesmiddelen; bij dit onderzoek gaat het om biologische en fysisch-chemische stabiliteits-tests.

In de conclusies worden de resultaten opgenomen van analyses op grond waarvan de voorgestelde houdbaarheidstermijn onder alle aanbevolen opslagcondities gemotiveerd is.

Voor in diervoeder toegediende producten worden voor zover nodig ook gegevens verstrekt over de houdbaarheidstermijn van het geneesmiddel in de verschillende mengfasen, wanneer het mengen overeenkomstig de aanbevolen voorschriften plaatsvindt.

Wanneer het eindproduct voor toediening gereconstitueerd wordt of in drinkwater wordt toegediend, worden gegevens over de voorgestelde houdbaarheidstermijn van het op de aanbevolen wijze gereconstitueerde geneesmiddel verstrekt. Gegevens ter onderbouwing van de voorgestelde houdbaarheidstermijn van het gereconstitueerde geneesmiddel worden overgelegd.

Van gecombineerde producten verkregen houdbaarheidsgegevens kunnen als voorlopige gegevens worden gebruikt voor derivaten die een of meer van dezelfde bestanddelen bevatten.

De houdbaarheidstermijn tijdens gebruik wordt gemotiveerd.

De werkzaamheid van eventuele conserveermiddelen wordt aangetoond.

Informatie over de werkzaamheid van conserveermiddelen in andere soortgelijke immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik van dezelfde fabrikant kunnen voldoende zijn.

#### H. OVERIGE INFORMATIE

Informatie betreffende de kwaliteit van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik die niet aan de orde is gekomen in de voorafgaande rubrieken, kunnen in het dossier worden opgenomen.

### DEEL 3. — VEILIGHEIDSONDERZOEK

#### A. INLEIDING EN ALGEMENE VOORSCHRIFTEN

Het veiligheidsonderzoek toont de mogelijke risico's van het immunologische diergeneesmiddel aan, die zich onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden bij dieren kunnen voordoen; deze risico's worden in relatie tot de mogelijke voordelen van het geneesmiddel beoordeeld.

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

Het veiligheidsonderzoek wordt uitgevoerd bij de doeldiersoort. De toe te passen dosis bevat dezelfde hoeveelheid geneesmiddel als voor gebruik wordt aanbevolen en de voor de veiligheidstest gebruikte charge wordt genomen van een of meer charges die vervaardigd zijn overeenkomstig het fabricageprocedé als beschreven in deel 2 van de aanvraag.

Wanneer een immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik een levend organisme bevat, is de toe te passen dosis bij de in rubriek B, punten 1 en 2, beschreven laboratoriumtests de hoeveelheid geneesmiddel met de maximale titer. Zo nodig kan de concentratie van het antigeen zodanig worden aangepast dat de vereiste dosis bereikt wordt. Bij geïnactiveerde vaccins is de toe te passen dosis gelijk aan de voor gebruik aanbevolen hoeveelheid met het hoogste antigeengehalte, tenzij gemotiveerd wordt waarom dit niet het geval is.

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.



## B. LABORATORIUMONDERZOEK

### 1. Veiligheid bij toediening van één dosis

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

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

Dit onderzoek kan deel uitmaken van het onderzoek bij herhaalde toediening overeenkomstig punt 3, of achterwege worden gelaten wanneer de resultaten van het onderzoek bij de toediening van een overdosis overeenkomstig punt 2 geen tekens van systemische of lokale reacties aan het licht hebben gebracht.

### 2. Veiligheid bij een toediening van een overdosis

Tests met een overdosis zijn alleen voor levende immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik noodzakelijk.

Een overdosis van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt op elke aanbevolen wijze van toediening toegediend aan de meest gevoelige categorieën doeldieren, tenzij gemotiveerd wordt waarom de gevoeligste van verscheidene soortgelijke wijzen van toediening gekozen wordt. Bij per injectie toegediende immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik wordt bij de keuze van doses en wijze(n) van toediening rekening gehouden met het maximumvolume dat op één enkele injectieplaats kan worden toegediend. De dieren worden gedurende ten minste 14 dagen na de laatste toediening geobserveerd en onderzocht op tekens van systemische en lokale reacties. Andere criteria, zoals de rectale temperatuur en de resultaten van prestatiemetingen, worden schriftelijk vastgelegd.

Eventueel omvat het onderzoek ook een post mortem macroscopisch en microscopisch onderzoek van de injectieplaats, indien dit niet overeenkomstig punt 1 gebeurt is.

### 3. Veiligheid bij herhaalde toediening van een dosis

Bij immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die in het kader van een basisvaccinatie-schema meermaals toegediend worden is een onderzoek van de herhaalde toediening van een dosis verplicht om daardoor optredende bijwerkingen te kunnen vaststellen. Dit onderzoek wordt uitgevoerd op de meest gevoelige categorieën doeldieren (zoals bepaalde rassen en leeftijdscategorieën), waarbij elke aanbevolen wijze van toediening wordt toegepast.

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

### 4. Onderzoek van de voortplantingsfunctie

Onderzoek van de voortplantingsfunctie wordt overwogen wanneer de gegevens doen vermoeden dat de grondstof waaruit het geneesmiddel is verkregen, een risicofactor kan vormen. De voortplantingsfunctie van mannelijke en niet-drachtige en drachtige vrouwelijke dieren wordt met toediening van de aanbevolen dosis en door middel van de gevoeligste wijze van toediening onderzocht. Bovendien worden zowel de schadelijke effecten op de nakomelingen als de teratogene en abortieve werking onderzocht.

Deze onderzoeken kunnen deel uitmaken van het in de punten 1, 2 en 3 beschreven veiligheidsonderzoek of van het praktijkonderzoek overeenkomstig rubriek C.

### 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, wordt er adequaat onderzoek naar de immunologische functies uitgevoerd.

### 6. Speciale voorschriften betreffende levende vaccins

#### 6.1. Verspreiding van de vaccinstam

Verspreiding van de vaccinstam van gevaccineerde naar niet-gevaccineerde doeldieren waarvoor het geneesmiddel bestemd is, wordt 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 diersoorten waarvoor het geneesmiddel niet is bestemd en die zeer gevoelig voor een levende vaccinstam zouden kunnen zijn.

#### 6.2. Verspreiding in het gevaccineerde dier

Feces, urine, melk, eieren, afscheidingsproducten uit mond en neus en andere afscheidingsproducten worden – voor zover van toepassing – op de aanwezigheid van het organisme gecontroleerd. Bovendien kan onderzoek naar de verspreiding van de vaccinstam in het lichaam noodzakelijk zijn, waarbij speciaal aandacht wordt besteed aan de voorkeursplaatsen voor vermenigvuldiging van de organismen. Ten aanzien van levende vaccins tegen zoönoses in de zin van Koninklijk besluit van 22 mei 2005 houdende maatregelen voor de bewaking van en de bescherming tegen bepaalde zoönoses en zoönoseverwekkers of Richtlijn 2003/99/EG van het Europees Parlement en de Raad van 17 november 2003 inzake de bewaking van zoönoses en zoönoseverwekkers en houdende wijziging van Beschikking 90/424/EEG van de Raad en intrekking van Richtlijn 92/117/EEG van de Raad, die bij voor de productie van levensmiddelen bestemde dieren worden toegepast, wordt bij dit onderzoek in het bijzonder rekening gehouden met de persistentie van het organisme op de injectieplaats.

### 6.3. Terugkeer naar virulentie van verzwakte vaccins

De terugkeer naar virulentie wordt onderzocht met het master seed. Wanneer het master seed niet in voldoende hoeveelheid beschikbaar is, wordt het voor de productie gebruikte materiaal met het laagste passagegetal onderzocht. Het gebruik van een andere optie betreffende de passagegetallen wordt gerechtvaardigd. De eerste vaccinatie wordt uitgevoerd via de wijze van toediening die het meest waarschijnlijk tot terugkeer naar virulentie leidt. Er vinden vijf achtereenvolgende passages door doeldieren plaats, tenzij meer passages kunnen worden gemotiveerd of het organisme eerder uit de proefdieren verdwijnt. Wanneer het organisme zich niet voldoende vermenigvuldigt, vinden er zoveel mogelijk passages in de doeldiersoort plaats.

### 6.4. Biologische eigenschappen van de vaccinstam

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

### 6.5. Recombinatie of genoom-herschikking van stammen

Mogelijke recombinitie of genoom-herschikking met veld- of andere stammen wordt besproken.

### 7. Veiligheid van de toediener

Deze rubriek bevat een beschouwing van de in de voorafgaande rubrieken vastgestelde effecten die deze relateert aan het soort en de omvang van de blootstelling van de mens aan het geneesmiddel om waarschuwingen voor de toediener en andere risicomangementmaatregelen te kunnen formuleren.

### 8. 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, wordt aandacht geschonken aan de mogelijkheid dat er residuen in de levensmiddelen achterblijven. Zo nodig wordt de uitwerking van zulke residuen onderzocht.

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

### 9. Interacties

Als in de samenvatting van de kenmerken van het product is aangegeven dat het verenigbaar is met andere immunologische geneesmiddelen, wordt de veiligheid van de combinatie onderzocht. Alle bekende interacties met andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden beschreven.

### C. PRAKTIJKONDERZOEK

De resultaten van het laboratoriumonderzoek worden aangevuld met gegevens uit praktijkonderzoek, waarbij gebruik wordt gemaakt van charges die representatief zijn voor het fabricageproces als beschreven in de VHB, tenzij er gegronde redenen worden gegeven om dit na te laten. Zowel de veiligheid als de werkzaamheid kunnen tijdens hetzelfde praktijkonderzoek worden onderzocht.

### D. MILIEURISICOBEOORDELING

Het doel van de milieurisicobeoordeling is de mogelijke schadelijke gevolgen te beoordelen die het gebruik van het product voor het milieu kan opleveren en eventuele voorzorgsmaatregelen aan te geven om deze risico's te beperken.

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

- de doeldiersoorten en het voorgestelde gebruikspatroon,
- de wijze van toediening, in het bijzonder de mate waarin het geneesmiddel waarschijnlijk 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.

In geval van levende vaccinstammen, die zoönotisch van aard zijn, wordt het risico voor mensen beoordeeld.

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 (bodem, water, lucht, waterfauna en -flora en andere organismen dan waarvoor het bedoeld is).

### E. BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK DIE GEHEEL OF GEDEELTELIJK UIT GENETISCH GEMODIFICEERDE ORGANISMEN BESTAAN

Bij een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaat, gaat de aanvraag ook vergezeld van de overeenkomstig bovenvermeld(e) Koninklijk Besluit van 21 februari 2005 of Richtlijn 2001/18/EG vereiste documenten.

## DEEL 4. — WERKZAAMHEIDSTESTEN

### HOOFDSTUK I

#### 1. Algemene beginselen

Het doel van het 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 worden volledig ondersteund door de resultaten van specifiek in de vergunningsaanvraag voor het in de handel brengen vermeld onderzoek.

#### 2. Uitvoering van het onderzoek

Alle werkzaamheidsonderzoeken worden uitgevoerd volgens een weloverwogen, gedetailleerd protocol, dat voor het begin van het onderzoek schriftelijk wordt vastgelegd. Het toezicht op het welzijn van de proefdieren valt onder de verantwoordelijkheid van de dierenarts en bij het opstellen van elk onderzoeksprotocol en gedurende de gehele onderzoeksduur wordt hiermee ten volle rekening gehouden.

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

Praktijkonderzoek wordt uitgevoerd in overeenstemming met de vaste beginselen van goede klinische praktijk, tenzij gemotiveerd wordt waarom dit niet het geval is.

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 deelneming 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 van de artikelen 179 tot 187 van dit besluit op dezelfde wijze van toepassing op de etikettering van formuleringen voor gebruik bij diergeneeskundige praktijkonderzoeken. In alle gevallen worden op het etiket duidelijk zichtbaar en onuitwisbaar de woorden "alleen voor diergeneeskundig praktijkonderzoek" vermeld.

## HOOFDSTUK II

### A. Algemene voorschriften

1. De keuze van de antigenen of vaccinstammen wordt gemotiveerd op basis van epizoötische gegevens.

2. De in het laboratorium uitgevoerde werkzaamheidsonderzoeken zijn gecontroleerde onderzoeken, waarbij tevens niet-behandelde controledieren worden onderzocht, tenzij dit uit het oogpunt van het dierenwelzijn niet verantwoord is en de werkzaamheid op een andere wijze kan worden aangetoond.

In het algemeen wordt dit laboratoriumonderzoek ondersteund door onder praktijkomstandigheden uitgevoerd onderzoek, waarbij tevens niet-behandelde controledieren betrokken zijn.

Alle onderzoeken worden dusdanig gedetailleerd beschreven dat deze bij op verzoek van de Minister of zijn afgevaardigde uitgevoerde gecontroleerde onderzoeken reproduceerbaar zijn. De onderzoeker toont de wetenschappelijke waarde van alle desbetreffende methoden aan.

Alle verkregen resultaten, zowel gunstig als ongunstig, worden vermeld.

3. De werkzaamheid van een immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt voor elke categorie van doeldiersoorten waarvoor vaccinatie is aanbevolen, 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 wordt in voorkomend geval op afdoende wijze beoordeeld. Het begin en de duur van de bescherming wordt door onderzoeksgegevens ondersteund, tenzij er gegronde redenen worden gegeven om dit na te laten.

4. De werkzaamheid van elk van de componenten van polyvalente en gecombineerde immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik wordt aangetoond. Indien het geneesmiddel wordt aanbevolen voor toediening in combinatie met of op dezelfde tijd als een ander diergeneesmiddel, wordt de verenigbaarheid hiervan aangetoond.

5. Wanneer een geneesmiddel een onderdeel vormt voor een door de aanvrager aanbevolen vaccinatieschema, wordt het "priming"- of "booster"-effect of de bijdrage van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik aan de doeltreffendheid van het schema als geheel aangetoond.

6. De toe te passen dosis bevat dezelfde hoeveelheid geneesmiddelen als voor gebruik wordt aanbevolen en de voor de werkzaamheidstest gebruikte charge wordt genomen van een of meer charges die volgens het in deel 2 van de aanvraag fabricageprocedé beschreven zijn vervaardigd.

7. Als in de samenvatting van de kenmerken van het product is aangegeven dat het verenigbaar is met andere immunologische geneesmiddelen, wordt de werkzaamheid van de combinatie onderzocht. Alle bekende interacties met andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden beschreven. Gelijktijdig of gecombineerd gebruik kan worden toegestaan als dit door adequate studies wordt ondersteund.

8. Met betrekking tot aan dieren toegediende diagnostische immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik geeft de aanvrager aan hoe de reacties op het geneesmiddel moeten worden geïnterpreteerd.

9. Voor vaccins die erop gericht zijn onderscheid te maken tussen gevaccineerde en besmette dieren (markervaccins), waarbij de werkzaamheidstests gebaseerd zijn op diagnostische in-vitrotests, worden voldoende gegevens over de diagnostische tests aangeleverd om een goede beoordeling van de beweringen met betrekking tot de eigenschappen van het markervaccin mogelijk te maken.

### B. Laboratoriumproeven

1. In beginsel wordt de werkzaamheid onder goed gecontroleerde laboratoriumomstandigheden aangetoond door challenge-proeven na toediening volgens de aanbevolen gebruiksvoorschriften van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik aan het doeldier. De omstandigheden waaronder de challenge-proef wordt uitgevoerd, benaderen de natuurlijke omstandigheden voor besmetting zo dicht mogelijk. Er worden nadere gegevens over de stam van de challenge-proef en de relevantie ervan verstrekt.

Voor levende vaccins wordt gebruikgemaakt van charges die de minimale werkzaamheid of titer bevatten, tenzij er redenen zijn om hiervan af te zien. Voor andere producten wordt gebruikgemaakt van charges die het minimale gehalte aan werkzame stoffen bevatten, tenzij er redenen zijn om hiervan af te zien.

2. Indien mogelijk worden een specificatie en documentatie gegeven betreffende het immuunmechanisme (cellulair/humoraal, lokaal/algemeen klassen immunoglobuline) dat begint te werken na toediening van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik op de aanbevolen wijze van toediening aan de doeldieren.

### C. Praktijkonderzoek

1. De resultaten van het laboratoriumonderzoek worden aangevuld met ondersteunende gegevens uit praktijkonderzoek, waarbij gebruik wordt gemaakt van charges die representatief zijn voor het fabricageprocedé als beschreven in de VHB, tenzij er redenen zijn om hiervan af te zien. De veiligheid en de werkzaamheid kunnen in hetzelfde praktijkonderzoek worden onderzocht.

2. Indien de werkzaamheid niet door laboratoriumonderzoek kan worden aangetoond, kan het aanvaardbaar zijn alleen praktijkonderzoek uit te voeren.

## DEEL 5. — GEGEVENS EN BESCHEIDEN

## A. INLEIDING

Het dossier over onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid bevat een inleiding waarin het onderwerp van onderzoek wordt gedefinieerd en de proeven die overeenkomstig deel 3 en 4 zijn uitgevoerd, worden vermeld; tevens bevat het een samenvatting met gedetailleerde verwijzingen naar de gepubliceerde literatuur. Deze samenvatting bevat een objectieve discussie van alle verkregen resultaten, met een conclusie betreffende de veiligheid en werkzaamheid van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik. Het eventueel achterwege laten van onderzoek en proeven wordt vermeld en gemotiveerd.

## B. LABORATORIUMONDERZOEK

Van elk onderzoek worden de volgende gegevens verstrekt :

1. een samenvatting;
2. de naam van de instantie die het onderzoek heeft verricht;
3. een gedetailleerd onderzoeksprotocol, met een beschrijving van de gebruikte methoden, apparatuur en materialen, bijzonderheden zoals de soort of het ras van de dieren, de categorie dieren, de herkomst, de identificatie en het aantal, de omstandigheden waaronder zij gehuisvest waren en gevoederd werden (met vermelding van onder andere of zij vrij waren van specifieke pathogenen en/of specifieke antilichamen, de aard en hoeveelheid van eventueel in het voeder aanwezige toevoegingsmiddelen), dosis, wijze-, schema- en data van toediening en een motivering van de toegepaste statistische methoden;
4. bij controledieren : of zij al dan niet een placebo hebben gekregen;
5. bij behandelde dieren en indien nodig, of zij het testproduct of een ander in de Gemeenschap toegelaten product hebben gekregen;
6. alle algemene en individuele observaties en verkregen gunstige of ongunstige resultaten (met gemiddelden en standaardafwijkingen). De gegevens worden dusdanig gedetailleerd beschreven dat de resultaten, onafhankelijk van de interpretatie door de auteur, kritisch kunnen worden beoordeeld. De onbewerkte gegevens worden in tabelvorm overgelegd. Ter verklaring en als voorbeeld kunnen de resultaten vergezeld gaan van kopieën van registraties, microfiches enz.;
7. de aard, frequentie en duur van waargenomen bijwerkingen;
8. het aantal voortijdig uit het onderzoek teruggetrokken dieren en de redenen hiervoor;
9. een statistische analyse van de resultaten, indien het testprogramma dit impliceert, en variantie in de gegevens;
10. het vóórkomen en verloop van eventuele tussentijds optredende ziekten;
11. alle bijzonderheden betreffende andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik dan die welke in onderzoek zijn, waarvan toediening in de loop van het onderzoek noodzakelijk was;
12. een objectieve discussie over de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel.

## C. PRAKTIJKONDERZOEK

De bijzonderheden betreffende het praktijkonderzoek zijn dusdanig gedetailleerd dat een objectieve beoordeling mogelijk is. Deze omvatten het volgende :

1. een samenvatting;
2. naam, adres, functie en kwalificaties van de leider van het onderzoek;
3. plaats en datum van toediening; identiteitscode die kan worden gekoppeld aan naam en adres van de eigenaar van het (de) dier(en);
4. bijzonderheden over het onderzoeksprotocol, met een beschrijving van de gebruikte methoden, apparaten en materialen, bijzonderheden betreffende de wijze van toediening, het toedieningsschema, de dosis, de categorie dieren, de duur van de observatie, de serologische reactie en ander na de toediening op de dieren verricht onderzoek;
5. bij controledieren : of zij al dan niet een placebo hebben gekregen;
6. gegevens over de 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 toevoegingsmiddelen;
8. alle bijzonderheden over waarnemingen, prestaties en resultaten (met gemiddelden en standaardafwijkingen); individuele gegevens worden verstrekt wanneer proeven en metingen op individuele dieren zijn verricht;
9. alle observaties en gunstige of ongunstige onderzoeksresultaten, met volledige vermelding van de observaties en de resultaten van de voor de beoordeling van het geneesmiddel noodzakelijke objectieve effectiviteitstesten; de toegepaste methoden worden nauwkeurig aangegeven en de betekenis van eventuele variaties in de resultaten wordt toegelicht;
10. de uitwerking op de groeiprestaties van de dieren;
11. het aantal voortijdig uit het onderzoek teruggetrokken dieren en de reden voor terugtrekking;
12. de aard, frequentie en duur van waargenomen bijwerkingen;
13. het vóórkomen en verloop van eventuele tussentijds optredende ziekten;
14. alle bijzonderheden betreffende andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik dan die welke in onderzoek zijn, die hetzij vóór hetzij gelijktijdig met het testproduct of tijdens de observatieperiode zijn toegediend; bijzonderheden over eventueel waargenomen interacties;
15. een objectieve discussie over de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel.



## DEEL 6. — LITERATUUROPGAVE

Van in de samenvatting in deel 1 vermelde literatuur wordt een gedetailleerde opgave gedaan en worden kopieën verstrekt.

## TITEL III. — VEREISTEN VOOR SPECIFIEKE AANVRAGEN VAN VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

## 1. Generieke geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

Aanvragen op basis van artikel 6bis van de bovenvermelde wet van 25 maart 1964 (generieke geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik) bevatten de in deel 1 en 2 van titel I van deze bijlage bedoelde gegevens, alsmede een milieurisicobeoordeling en gegevens waaruit blijkt dat het product 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. Als het referentiegeneesmiddel een biologisch geneesmiddel is, wordt aan de documentatievereisten van deel 2 voor gelijkwaardige biologische geneesmiddelen voldaan.

Voor generieke geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik wordt in de uitvoerige, kritische samenvattingen over veiligheid en werkzaamheid in het bijzonder aandacht aan de volgende elementen besteed :

- de gronden waarop het geneesmiddel in wezen gelijkwaardig wordt geacht;
- een samenvatting van de verontreinigingen die voorkomen in charges van de werkzame stof(fen) en van het eindproduct (en indien relevant de ontledingsproducten die bij opslag ontstaan) als voorgesteld voor gebruik in de in de handel te brengen geneesmiddelen, met een beoordeling van deze verontreinigingen;
- een beoordeling van de onderzoeken naar de biologische equivalentie of een motivering waarom de onderzoeken niet volgens de vastgestelde richtsnoeren zijn uitgevoerd;
- indien van toepassing verstrekt de aanvrager aanvullende gegevens om de gelijkwaardigheid aan te tonen van de veiligheids- en werkzaamheidskenmerken van verschillende zouten, esters of derivaten van een werkzame stof waarvoor een vergunning is verleend; 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 werkzaamheidsprofiel kan veranderen.

Elke bewering in de samenvatting van de kenmerken van het product 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 en samenvattingen besproken en onderbouwd met gepubliceerde literatuur en/of aanvullend onderzoek.

Voor generieke geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die bestemd zijn om intramusculair, subcutaan of dermaal 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 onderzoeken naar depletie van residuen;
- bewijs van de tolerantie van de doeldieren op de plaats van toediening, eventueel onderbouwd door relevante onderzoeken naar de tolerantie van de doeldieren.

## 2. Gelijkwaardige biologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

Indien een biologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat gelijkwaardig is aan een referentiebiologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, niet voldoet aan de voorwaarden in de definitie van generieke geneesmiddelen, blijft de te verstrekken informatie overeenkomstig artikel 6bis, § 6, van de bovenvermelde wet van 25 maart 1964, niet beperkt tot deel 1 en 2 (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 werkzaamheid van het product.

- Per geval wordt overeenkomstig de relevante wetenschappelijke richtsnoeren vastgesteld welke en in welke mate aanvullende gegevens (d.w.z. toxicologisch en ander veiligheidsonderzoek en relevant klinisch onderzoek) moeten worden verstrekt.
- Vanwege de diversiteit van biologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, stelt de Minister of zijn afgevaardigde, rekening houdend met de specifieke kenmerken van elk afzonderlijk geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, vast welke in deel 3 en 4 bedoelde onderzoeken nodig zijn.

De toe te passen algemene beginselen worden behandeld in door de EMEA goed te keuren richtsnoeren, waarbij rekening wordt gehouden met de kenmerken van het betrokken biologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik. Indien het referentiebiologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik meer dan één indicatie heeft, worden de werkzaamheid en veiligheid van het volgens de aanvrager gelijkwaardige biologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik voor elke in de aanvraag vermelde indicatie afzonderlijk gemotiveerd of zo nodig aangetoond.

## 3. Langdurig gebruik in de diergeneeskundige praktijk

Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvan de werkzame stoffen "reeds lang in de diergeneeskundige praktijk worden gebruikt", als bedoeld in artikel 6bis, § 7, van de bovenvermelde wet van 25 maart 1964, en die een erkende werkzaamheid alsmede een aanvaardbaar veiligheidsniveau bieden, gelden de volgende specifieke regels.

De aanvrager verstrekt deel 1 en 2 overeenkomstig titel I van deze bijlage.

Voor deel 3 en 4 wordt in een gedetailleerd wetenschappelijk literatuuroverzicht aandacht aan alle veiligheids- en werkzaamheidsaspecten besteed.

De volgende specifieke voorschriften gelden voor het aantonen van langdurig gebruik in de diergeneeskundige praktijk.

3.1. Om vast te stellen dat bestanddelen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik reeds lang in de diergeneeskundige praktijk worden gebruikt, wordt rekening gehouden met de volgende factoren :

- a) de periode dat de werkzame stof is gebruikt;
- b) kwantitatieve aspecten van het gebruik van de werkzame stof;
- c) de mate van wetenschappelijke belangstelling voor het gebruik van de werkzame stof (zoals die tot uiting komt in de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur);
- d) de samenhang in de wetenschappelijke beoordeling.

De periode die nodig is om te kunnen vaststellen dat een werkzame stof reeds lang in de praktijk wordt gebruikt, kan van geval tot geval verschillen. Deze mag echter in geen geval korter zijn dan tien jaar, gerekend vanaf het eerste systematische en gedocumenteerde gebruik van de werkzame stof als geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in de Gemeenschap.

3.2. De door de aanvrager verstrekte documentatie bestrijkt alle aspecten van de beoordeling van de veiligheid en/of de werkzaamheid van het product voor de voorgestelde indicatie in de doeldiersoort volgens de voorgestelde wijze van toediening en het voorgestelde doseringsschema. De documentatie omvat onder andere (een verwijzing naar) een overzicht van de relevante literatuur, waarbij rekening wordt gehouden met onderzoek voor en na het in de handel brengen en met de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur over de opgedane ervaring in de vorm van epidemiologisch onderzoek en met name vergelijkend epidemiologisch onderzoek. Alle documentatie wordt vermeld, ongeacht of deze positief of negatief is. Met betrekking tot de bepalingen inzake "langdurig gebruik in de diergeneeskundige praktijk" is het met name noodzakelijk te verduidelijken dat "literatuurverwijzingen" naar andere bronnen van bewijsmateriaal (onderzoek na het in de handel brengen, epidemiologisch onderzoek enz.) en niet alleen gegevens betreffende proeven en onderzoeken kunnen dienen als geldig bewijsmiddel voor de veiligheid en de werkzaamheid van een geneesmiddel, indien in de aanvraag op bevredigende wijze het gebruik van deze informatiebronnen wordt toegelicht en gerechtvaardigd.

3.3. Bijzondere aandacht wordt besteed aan eventuele ontbrekende informatie en er wordt uitgelegd waarom ondanks het ontbreken van bepaalde onderzoeksresultaten toch sprake is van een aanvaardbaar niveau van veiligheid en/of werkzaamheid.

3.4. In de uitvoerige, kritische samenvattingen over veiligheid en werkzaamheid wordt uiteengezet wat de relevantie is van eventuele ingediende gegevens die betrekking hebben op een ander product dan hetgeen in de handel zal worden gebracht. Beoordeeld wordt of het onderzochte geneesmiddel ondanks de bestaande verschillen als gelijkwaardig kan worden beschouwd met het product waarvoor een vergunning wordt aangevraagd.

3.5. Ervaring met andere producten die dezelfde bestanddelen bevatten, is bijzonder belangrijk en de aanvrager houdt uitdrukkelijk rekening met dit aspect.

#### 4. Combinatiegeneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

Voor aanvragen op basis van artikel 6bis, § 8, van de bovenvermelde wet van 25 maart 1964 wordt voor het combinatiegeneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik een dossier met de delen 1, 2, 3 en 4 verstrekt. Het is niet noodzakelijk onderzoeken naar de veiligheid en werkzaamheden 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 vereiste onderzoeken naar de gebruiksveiligheid, de onderzoeken naar depletie van residuen en de klinische onderzoeken 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 fabricagelocaties en de veiligheidsbeoordeling voor vreemd materiaal.

#### 5. Aanvragen voor toestemming op grond van informatie

Aanvragen op basis van artikel 6bis, § 9, van de bovenvermelde wet van 25 maart 1964 bevatten de in deel 1 van titel I van deze bijlage bedoelde gegevens, mits de vergunninghouder voor het oorspronkelijke geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik de aanvrager toestemming heeft gegeven om te verwijzen naar de inhoud van deel 2, 3 en 4 van het dossier van dat product. In dat geval is het niet nodig uitvoerige, kritische samenvattingen over kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid in te dienen.

#### 6. Documentatie voor aanvragen in uitzonderlijke omstandigheden

Een VHB kan worden verleend op voorwaarde dat de aanvrager aan bepaalde verplichtingen voldoet om specifieke procedures te volgen, met name met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, wanneer de aanvrager, zoals bepaald in artikel 6bis, § 10, van de bovenvermelde wet van 25 maart 1964, kan aantonen dat hij geen volledige gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid bij normaal gebruik kan verschaffen.

Voor het vaststellen van de essentiële vereisten waaraan alle in dit deel genoemde aanvragen moeten voldoen, moeten richtsnoeren door de EMEA worden vastgesteld.

#### 7. Gemengde aanvragen

Gemengde aanvragen zijn aanvragen waarin deel 3 en/of 4 van het dossier bestaan uit door de aanvrager uitgevoerde onderzoeken naar de veiligheid en werkzaamheid, alsmede literatuurverwijzingen. De overige delen komen overeen met de in deel 1 van titel I van deze bijlage beschreven structuur. De Minister of zijn afgevaardigde aanvaardt per geval de door de aanvrager voorgestelde vorm.

### TITEL IV. — VEREISTEN VOOR AANVRAGEN VAN VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN VAN SPECIFIEKE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

Dit deel bevat specifieke eisen die aan bepaalde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden gesteld met betrekking tot de aard van de werkzame stoffen die zij bevatten.

#### 1. IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

##### A. BASISDOSSIER VACCINANTIGEEN

Voor bepaalde immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik wordt, in afwijking van de bepalingen van titel II, deel 2, rubriek C, over werkzame stoffen, het concept van een basisdossier vaccinantigeen geïntroduceerd.

Voor de toepassing van deze bijlage wordt onder "basisdossier vaccinantigeen" verstaan een op zichzelf staand deel van het aanvraagdossier van een VHB 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 VHB worden ingediend.

Er worden wetenschappelijke richtsnoeren voor de indiening en beoordeling van het basisdossier vaccinantigeen door de EMEA vastgesteld. De procedure voor de indiening en beoordeling van het basisdossier vaccinantigeen stemt overeen met de richtsnoeren die de Commissie heeft gepubliceerd in *The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 6B, Notice to Applicants*.

## B. MEERSTAMMENDOSSIER

Voor bepaalde immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (mond-en-klauwzeer, aviaire influenza en bluetongue) wordt, in afwijking van de bepalingen van titel II, deel 2, rubriek C, over werkzame stoffen, het concept van een meerstammendossier geïntroduceerd.

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.

Er worden wetenschappelijke richtsnoeren voor de indiening en beoordeling van meerstammendossiers door de EMEA vastgesteld. De procedure voor de indiening en beoordeling van meerstammendossiers stemt overeen met de richtsnoeren die de Commissie heeft gepubliceerd in The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 6B, Notice to Applicants.

## 2. HOMEOPATHISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

Dit hoofdstuk bevat specifieke bepalingen over de toepassing van deel 2 en 3 van titel I op homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, als gedefinieerd in artikel 1, punt 8.

### Deel 2

De bepalingen van deel 2 zijn van toepassing op de documenten die overeenkomstig artikel 175 van dit besluit worden ingediend bij de vereenvoudigde registratie van de in artikel 173 van dit besluit bedoelde homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en op de documenten voor de toelating van andere homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, als bedoeld in artikel 176 van dit besluit, behoudens de volgende wijzigingen.

#### a) Terminologie

De Latijnse naam van de homeopathische grondstof die in het aanvraagdossier voor een VHB 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.

#### b) Controle van de grondstoffen

De bij de aanvraag gevoegde gegevens en bescheiden over grondstoffen, dat wil zeggen alle gebruikte materialen, met inbegrip van basismaterialen en tussenproducten tot aan de uiteindelijke verdunde oplossing die in het homeopathische eindproduct voor diergeneeskundig gebruik worden opgenomen, worden aangevuld met aanvullende gegevens over de homeopathische grondstof.

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

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

#### c) Controle van het eindproduct

Voor de homeopathische eindproducten voor diergeneeskundig gebruik gelden de algemene kwaliteitseisen. Elke uitzondering wordt door de aanvrager naar behoren gemotiveerd.

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

#### d) Houdbaarheidsonderzoek

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

### Deel 3

De bepalingen van deel 3 zijn van toepassing op de vereenvoudigde registratie van de in artikel 173 van dit besluit bedoelde homeopathische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik met de volgende specificatie, onverminderd de bepalingen van Verordening (EEG) nr. 2377/90 voor substanties in homeopathische grondstoffen die bestemd zijn om te worden toegediend aan voor de productie van levensmiddelen bestemde dieren.

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

Gezien om gevoegd te worden bij Ons besluit van 10 september 2009.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Volksgezondheid,  
Mevr. L. ONKELINX