VERORDENING (EU) 2019/6 VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD

van 11 december 2018

betreffende diergeneesmiddelen en tot intrekking van Richtlijn 2001/82/EG

(Voor de EER relevante tekst)

HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD VAN DE EUROPESE UNIE,

Gezien het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie, en met name artikel 114 en artikel 168, lid 4, onder b),

Gezien het voorstel van de Europese Commissie,

Na toezending van het ontwerp van wetgevingshandeling aan de nationale parlementen,

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

Na raadpleging van het Comité van de Regio's,

Handelend volgens de gewone wetgevingsprocedure ([2]),

Overwegende hetgeen volgt:

(1) Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad ([3]) en Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad ([4]) vormden het regelgevingskader van de Unie voor het in de handel brengen, de vervaardiging, de invoer, de uitvoer, de levering, de distributie, de geneesmiddelenbewaking, de controle en het gebruik van diergeneesmiddelen.

(2) In het licht van ervaring en naar aanleiding van de beoordeling door de Commissie van de werking van de interne markt voor diergeneesmiddelen moet het regelgevingskader voor diergeneesmiddelen worden aangepast aan de wetenschappelijke vooruitgang, de huidige marktomstandigheden en de economische realiteit, waarbij steeds moet worden gezorgd voor een hoog niveau van bescherming van de diergezondheid, het dierenwelzijn en het milieu en voor de bescherming van de volksgezondheid.

(3) Het regelgevingskader voor diergeneesmiddelen dient ook rekening te houden met de behoeften van de ondernemingen die in de Unie actief zijn in de veterinaire farmaceutische industrie en de handel in diergeneesmiddelen. Het moet bovendien worden opgesteld met inachtneming van de belangrijkste beleidsdoelstellingen van de mededeling van de Commissie van 3 maart 2010, getiteld „Europa 2020 — Een strategie voor slimme, duurzame en inclusieve groei".

(4) Uit ervaring blijkt dat de behoeften van de veterinaire sector op het gebied van geneesmiddelen aanmerkelijk verschillen van die van de humane sector. Met name de impulsen voor investeringen in de markten voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik en die voor diergeneesmiddelen zijn verschillend. Zo bestaan er in de veterinaire sector talrijke verschillende diersoorten, waardoor er een gefragmenteerde markt ontstaat en er grote investeringen nodig zijn om de vergunningen voor diergeneesmiddelen die verleend zijn voor de ene diersoort uit te breiden tot een andere diersoort. Bovendien volgen de prijszettingsmechanismen in de veterinaire sector een geheel andere logica. Bijgevolg zijn de prijzen van diergeneesmiddelen doorgaans aanzienlijk lager dan die van geneesmiddelen voor menselijk gebruik. De omvang van de veterinaire farmaceutische industrie is slechts een fractie van de omvang van de farmaceutische industrie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Daarom is het gepast om een regelgevend kader te ontwikkelen dat ingaat op de kenmerken en bijzonderheden van de veterinaire sector, dat niet als een model voor de markt van geneesmiddelen voor menselijk gebruik kan worden beschouwd.

(5) Deze verordening strekt ertoe de administratieve lasten te verminderen, de interne markt te versterken en de beschikbaarheid van diergeneesmiddelen te verbeteren en tegelijk een hoog beschermingsniveau te waarborgen voor de volksgezondheid, de diergezondheid en het milieu.

([1]) PB C 242 van 23.7.2015, blz. 54.

([2]) Standpunt van het Europees Parlement van 25 oktober 2018 (nog niet bekendgemaakt in het Publicatieblad) en besluit van de Raad van 26 november 2018.

([3]) Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (PB L 311 van 28.11.2001, blz. 1).

([4]) Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau (PB L 136 van 30.4.2004, blz. 1).

(6) In diverse lidstaten is het gebruikelijk om verpakkingen van diergeneesmiddelen te identificeren door middel van identificatiecodes. Die lidstaten hebben op nationaal niveau geïntegreerde elektronische systemen ontwikkeld voor de goede werking van zulke codes, die gekoppeld zijn aan nationale databanken. De kosten en de administratieve gevolgen van invoering van een geharmoniseerd systeem in de hele Unie zijn nooit beoordeeld. In plaats van een geharmoniseerd systeem moeten de lidstaten op nationaal niveau kunnen besluiten over het al dan niet invoeren van een systeem van identificatiecodes die moeten worden toegevoegd aan de informatie op de buitenverpakking van diergeneesmiddelen.

(7) De bestaande systemen van identificatiecodes die momenteel op nationaal niveau worden gebruikt lopen evenwel uiteen en er bestaat geen standaardmodel voor. Er moet worden voorzien in de mogelijkheid om een geharmoniseerde identificatiecode te ontwikkelen, waarvoor de Commissie uniforme regels moet vaststellen. Als de Commissie regels voor een dergelijke code zou vaststellen, zou dat niet in de weg staan aan de mogelijkheid van de lidstaten om te kiezen of zij die identificatiecode willen gebruiken of niet.

(8) Ondanks de maatregelen die landbouwers en andere marktdeelnemers verplicht zijn te nemen op grond van op Unieniveau vastgestelde regels inzake de gezondheid van gehouden dieren, goede veehouderij, goede hygiëne, diervoeding, beheer en bioveiligheid, kunnen dieren getroffen worden door een brede waaier aan ziekten die voorkomen of behandeld moeten worden met diergeneesmiddelen ten behoeve van zowel de gezondheid als het welzijn van dieren. De gevolgen van dierziekten en van de maatregelen die nodig zijn om deze ziekten te bestrijden, kunnen een verwoestend effect hebben op individuele dieren, dierpopulaties, houders van dieren en de economie. Dierziekten die op mensen kunnen worden overgedragen kunnen tevens belangrijke gevolgen hebben voor de volksgezondheid. Daarom moeten er in de Unie voldoende werkzame diergeneesmiddelen beschikbaar zijn om strenge normen van volksgezondheid en diergezondheid te waarborgen en de sectoren van de landbouw en de aquacultuur te bevorderen.

(9) Deze verordening moet strenge normen vaststellen voor de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van diergeneesmiddelen om tegemoet te kunnen komen aan de breed gedeelde zorgen over de bescherming van de volksgezondheid, de diergezondheid en het milieu. Tegelijkertijd moet deze verordening zorgen voor harmonisatie van de regels voor het verlenen van vergunningen voor diergeneesmiddelen en voor het in de handel brengen ervan in de Unie.

(10) Deze verordening mag niet van toepassing zijn op diergeneesmiddelen die geen industrieel procedé hebben ondergaan, zoals niet-verwerkt bloed.

(11) Tot antiparasitica behoren ook stoffen met parasietwerende werking die worden aangeboden voor aanwending als diergeneesmiddelen.

(12) Over traditionele kruidengeneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van dieren is tot nog toe onvoldoende informatie beschikbaar om een vereenvoudigd systeem te kunnen opzetten. Daarom moet de mogelijkheid om zo'n vereenvoudigd systeem in te voeren door de Commissie worden onderzocht op basis van de door de lidstaten verstrekte gegevens over het gebruik van dergelijke geneesmiddelen op hun grondgebied.

(13) Deze verordening is van toepassing op diergeneesmiddelen, met inbegrip van de geneesmiddelen die in Richtlijn 2001/82/EG „voormengsels" worden genoemd en die in deze verordening beschouwd worden als een farmaceutische vorm van een diergeneesmiddel, totdat die producten worden ingedeeld bij de gemedicineerde diervoeders of tussenproducten, waarna Verordening (EU) 2019/4 van het Europees Parlement en de Raad [5] en niet langer de onderhavige verordening van toepassing is.

(14) Om een correcte toediening en een juiste dosering te waarborgen van bepaalde diergeneesmiddelen die langs orale weg via voeder of drinkwater aan dieren worden toegediend, vooral bij de behandeling van groepen dieren, moet een dergelijke toediening naar behoren worden beschreven in de productinformatie. Er moeten aanvullende instructies worden gegeven voor het reinigen van de apparatuur die voor de toediening van die geneesmiddelen wordt gebruikt teneinde kruisverontreiniging te voorkomen en antimicrobiële resistentie te verminderen. Ter waarborging van het doeltreffende en veilige gebruik van diergeneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend en die worden voorgeschreven voor orale toediening langs andere wegen dan via gemedicineerde diervoeders, zoals het mengen van drinkwater met een diergeneesmiddel of handmatige menging van een diergeneesmiddel met het diervoeder en toediening aan voedselproducerende dieren door de dierhouder, moet de Commissie, indien nodig, gedelegeerde handelingen vaststellen. De Commissie moet rekening houden met de wetenschappelijke aanbevelingen van het Europees Geneesmiddelenbureau, opgericht bij Verordening (EG) nr. 726/2004 („het Bureau"), bijvoorbeeld betreffende maatregelen om over- of onderdosering, onbedoelde toediening aan dieren voor wie het middel niet bestemd is, het risico van kruisverontreiniging en verspreiding van deze geneesmiddelen in het milieu, zo veel mogelijk te beperken.

[5] Verordening (EU) 2019/4 van het Europees Parlement en de Raad van 11 december 2018 betreffende de productie, het in de handel brengen en het gebruik van gemedicineerde diervoeders, tot wijziging van Verordening (EG) nr. 183/2005 van het Europees Parlement en de Raad en tot intrekking van Richtlijn 90/167/EEG van de Raad (zie bladzijde 1 van dit Publicatieblad).

(15) Met het oog op de harmonisering van de interne markt voor diergeneesmiddelen in de Unie en de verbetering van het vrij verkeer ervan, moeten regels worden vastgesteld voor de procedures om vergunningen te verlenen voor dergelijke producten; deze moeten zorgen voor gelijke voorwaarden voor alle aanvragen en voor een transparant kader voor alle belanghebbende partijen.

(16) Het toepassingsgebied van het verplichte gebruik van de procedure voor een gecentraliseerde vergunning, waarbij de vergunningen in de gehele Unie geldig zijn, moet zich, onder meer, uitstrekken tot geneesmiddelen met nieuwe werkzame stoffen en geneesmiddelen die uit gemanipuleerd weefsel of celmateriaal bestaan of zijn samengesteld, met inbegrip van voor nieuwe therapieën bestemde diergeneesmiddelen, uitgezonderd bloedbestanddelen, zoals plasma, trombocytenconcentraten of rode bloedlichaampjes. Om in de Unie een zo ruim mogelijke beschikbaarheid van diergeneesmiddelen te waarborgen, moet de toegang van kleine en middelgrote ondernemingen (kmo's) tot de procedure voor een gecentraliseerde vergunning met alle passende middelen worden gefaciliteerd en moet het gebruik ervan worden uitgebreid zodat volgens die procedure een aanvraag kan worden ingediend voor alle diergeneesmiddelen, ook voor generieke diergeneesmiddelen of diergeneesmiddelen waarvoor volgens de nationale procedure een vergunning is verleend.

(17) De vervanging of toevoeging van een nieuw antigeen of een nieuwe stam bij een immunologisch diergeneesmiddel waarvoor reeds een vergunning is verleend voor de bestrijding van bijvoorbeeld vogelgriep, blauwtong, mond-en-klauwzeer of paardeninfluenza, mag niet als toevoeging van een nieuwe werkzame stof worden beschouwd.

(18) De nationale procedure voor het verlenen van een vergunning voor diergeneesmiddelen moet behouden blijven aangezien in verschillende geografische gebieden van de Unie niet alleen de behoeften variëren, maar ook de bedrijfsmodellen van kmo's. De verordening moet ervoor zorgen dat de vergunningen voor het in de handel brengen die in de ene lidstaat worden verleend ook in andere lidstaten worden erkend.

(19) Om aanvragers, en met name kmo's, te helpen om te voldoen aan de voorschriften van deze verordening, moeten de lidstaten aan de aanvragers advies verstrekken. Dat advies wordt verstrekt ter aanvulling van de operationele richtsnoeren en naast de andere vormen van advies en bijstand die door het Bureau worden verstrekt.

(20) Om nodeloze administratieve en financiële lasten voor de aanvragers en de bevoegde autoriteiten te vermijden, dient de volledige grondige beoordeling van een aanvraag voor een vergunning voor een diergeneesmiddel slechts eenmaal te gebeuren. Het verdient daarom aanbeveling om speciale procedures vast te stellen voor de wederzijdse erkenning van nationale vergunningen.

(21) Bovendien moeten er bij de procedure voor wederzijdse erkenning regels worden vastgesteld om in een coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures voor diergeneesmiddelen („de coördinatiegroep) onverwijld onenigheden tussen de bevoegde autoriteiten op te lossen. Bij deze verordening worden ook nieuwe taken voor de coördinatiegroep vastgesteld, waaronder het opstellen van een jaarlijkse lijst van referentiediergeneesmiddelen die worden onderworpen aan harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, het formuleren van aanbevelingen inzake diergeneesmiddelenbewaking en haar rol in het signaalbeheerproces.

(22) Indien een lidstaat, de Commissie of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van oordeel is dat er redenen zijn om aan te nemen dat een diergeneesmiddel een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu zou kunnen vormen, dient een wetenschappelijke beoordeling van het geneesmiddel te worden uitgevoerd op het niveau van de Unie, waarna op basis van een algemene baten-risicobeoordeling één voor de relevante lidstaten bindend besluit wordt vastgesteld met betrekking tot het gebied waarover onenigheid bestaat.

(23) Een diergeneesmiddel mag in de Unie slechts in de handel worden gebracht nadat daarvoor een vergunning is verleend en de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid ervan zijn aangetoond.

(24) Indien een diergeneesmiddel bestemd is voor voedselproducerende diersoorten mag enkel een vergunning worden verleend indien voor de farmacologisch werkzame stoffen die het geneesmiddel bevat, in overeenstemming met Verordening (EG) nr. 470/2009 van het Europees Parlement en de Raad [6] en op basis daarvan vastgestelde handelingen, een vergunning is verleend voor de diersoort waarvoor het diergeneesmiddel is bestemd.

[6] Verordening (EG) nr. 470/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 6 mei 2009 tot vaststelling van communautaire procedures voor het vaststellen van grenswaarden voor residuen van farmacologisch werkzame stoffen in levensmiddelen van dierlijke oorsprong, tot intrekking van Verordening (EEG) nr. 2377/90 van de Raad en tot wijziging van Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad en van Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad (PB L 152 van 16.6.2009, blz. 11).

(25) Er kunnen zich echter situaties voordoen waarbij geen geschikt diergeneesmiddel waarvoor een vergunning is verleend, beschikbaar is. In dergelijke situaties dient het dierenartsen uitzonderlijk te zijn toegestaan om andere geneesmiddelen voor te schrijven voor de dieren waarvoor zij verantwoordelijk zijn, in overeenstemming met strenge regels en enkel in het belang van de diergezondheid of het dierenwelzijn. Bij voedselproducerende dieren moeten de dierenartsen ervoor zorgen dat een passende wachttijd wordt voorgeschreven, zodat geen schadelijke residuen van die geneesmiddelen in de voedselketen terechtkomen, en er dient dan ook bijzondere zorgvuldigheid te worden betracht bij het toedienen van antimicrobiële stoffen.

(26) De lidstaten moeten het uitzonderlijk gebruik van diergeneesmiddelen zonder vergunning voor het in de handel brengen kunnen toestaan wanneer het noodzakelijk is om het hoofd te bieden aan ziekten die in de lijst van de Unie zijn opgenomen of aan nieuwe ziekten en wanneer de gezondheidssituatie in een lidstaat dat vereist.

(27) Rekening houdend met de behoefte aan eenvoudige regels inzake veranderingen in de vergunningen voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen dient enkel een wetenschappelijke beoordeling te worden uitgevoerd voor veranderingen die een invloed kunnen hebben op de volksgezondheid, de diergezondheid of het milieu.

(28) Richtlijn 2010/63/EU van het Europees Parlement en de Raad ([7]) stelt bepalingen vast inzake de bescherming van dieren voor wetenschappelijke doeleinden volgens de beginselen van vervanging, vermindering en verfijning. Klinische proeven voor diergeneesmiddelen vallen niet binnen de werkingssfeer van die richtlijn. Bij de opzet en de uitvoering van klinische proeven, die essentiële gegevens inzake de veiligheid en werkzaamheid van een diergeneesmiddel opleveren, moet rekening worden gehouden met die beginselen van vervanging, vermindering en verfijning voor zover zij de verzorging en het gebruik van levende dieren voor wetenschappelijke doeleinden betreffen, en dat ontwerp en die uitvoering moeten worden geoptimaliseerd teneinde de meest bevredigende resultaten met een minimaal aantal dieren op te leveren. De procedés van dergelijke klinische proeven moeten zo ontworpen zijn dat ze bij de dieren geen pijn, lijden of angst veroorzaken, en moeten rekening houden met de in Richtlijn 2010/63/EU vastgestelde beginselen, waaronder het beginsel dat waar mogelijk gebruik moet worden gemaakt van alternatieve testmethoden, en met de richtsnoeren van de internationale samenwerking voor de harmonisatie van de technische voorschriften voor de registratie van diergeneesmiddelen („VICH").

(29) Het wordt erkend dat een betere toegang tot gegevens bijdraagt tot een groter bewustzijn van het publiek, het publiek in de gelegenheid stelt zijn opmerkingen kenbaar te maken en de autoriteiten in staat stelt met deze opmerkingen rekening te houden. Daarom moet het publiek toegang hebben tot gegevens in de diergeneesmiddelendatabank, de databank voor diergeneesmiddelenbewaking en de databank voor vervaardiging en groothandel, nadat commercieel vertrouwelijke gegevens door de bevoegde autoriteit zijn gewist. Verordening (EG) nr. 1049/2001 van het Europees Parlement en de Raad ([8]) geeft de grootst mogelijke uitwerking aan het recht van toegang van het publiek tot documenten en stelt voor die toegang de algemene beginselen en de beperkingen vast. Het Bureau moet daarom een zo ruim mogelijk toegang bieden tot de documenten, zonder het evenwicht uit het oog te verliezen tussen het recht op informatie en de geldende voorschriften inzake gegevensbescherming. Bepaalde openbare en particuliere belangen, bijvoorbeeld met betrekking tot de persoonsgegevens en de commercieel vertrouwelijke informatie, moeten worden beschermd door middel van uitzonderingen in overeenstemming met Verordening (EG) nr. 1049/2001.

(30) Ondernemingen hebben minder belang bij de ontwikkeling van diergeneesmiddelen voor markten met een beperkte omvang. Om de beschikbaarheid van diergeneesmiddelen in de Unie voor die markten te bevorderen, moet het in bepaalde gevallen mogelijk zijn om vergunningen voor het in de handel brengen te verlenen zonder een volledig aanvraagdossier in te dienen, op basis van een baten-risicobeoordeling van de situatie en, indien nodig, onder bepaalde verplichtingen. De verlening van die vergunningen voor het in de handel brengen moet met name mogelijk zijn bij diergeneesmiddelen die bestemd zijn voor minder gangbare diersoorten of voor de behandeling of de preventie van ziekten die zelden of in beperkte geografische gebieden voorkomen.

(31) Milieurisicobeoordelingen moeten verplicht worden voor alle nieuwe aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen en moeten uit twee fasen bestaan. In de eerste fase moet worden ingeschat in welke mate het milieu wordt blootgesteld aan het geneesmiddel en de werkzame stoffen en andere bestanddelen ervan, terwijl in de tweede fase de effecten van het werkzame residu moeten worden beoordeeld.

(32) Wanneer gevreesd wordt dat een farmaceutische stof een ernstig risico voor het milieu zou kunnen opleveren, kan het passend zijn die stof in de context van de milieuwetgeving van de Unie te onderzoeken. Met name kan het passend zijn om krachtens Richtlijn 2000/60/EG van het Europees Parlement en de Raad ([9]) na te gaan of die stof

([7]) Richtlijn 2010/63/EU van het Europees Parlement en de Raad van 22 september 2010 betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt (PB L 276 van 20.10.2010, blz. 33).

([8]) Verordening (EG) nr. 1049/2001 van het Europees Parlement en de Raad van 30 mei 2001 inzake de toegang van het publiek tot documenten van het Europees Parlement, de Raad en de Commissie (PB L 145 van 31.5.2001, blz. 43).

([9]) Richtlijn 2000/60/EG van het Europees Parlement en de Raad van 23 oktober 2000 tot vaststelling van een kader voor communautaire maatregelen betreffende het waterbeleid (PB L 327 van 22.12.2000, blz. 1).

aan te merken is als een stof voor opname in de aandachtstoffenlijst voor het grondwater, teneinde monitoringgegevens over die stof te verzamelen. Het kan passend zijn om die stof op te nemen in de lijst van prioritaire stoffen en een milieukwaliteitsnorm ervoor vast te stellen, alsook om maatregelen te bepalen om de emissies ervan in het milieu te beperken. Het zou daarbij onder meer kunnen gaan om maatregelen om de emissies van de vervaardiging te beperken door de beste beschikbare technieken (BBT) krachtens Richtlijn 2010/75/EU van het Europees Parlement en de Raad ([10]) te volgen, in het bijzonder wanneer de emissie van werkzame farmaceutische bestanddelen is aangemerkt als een belangrijke milieuaangelegenheid tijdens de opstelling of herziening van de desbetreffende BBT-referentiedocumenten en de bijbehorende BBT-conclusies.

(33) Tests, preklinische studies en klinische proeven zijn voor ondernemingen een belangrijke investering waar zij niet omheen kunnen om de noodzakelijke gegevens voor de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen te kunnen indienen of om een maximale grenswaarde te bepalen voor residuen van farmacologisch werkzame stoffen van het diergeneesmiddel. Die investering moet worden beschermd om onderzoek en innovatie te stimuleren, met name op het gebied van diergeneesmiddelen voor minder gangbare diersoorten en van antimicrobiële geneesmiddelen, en om ervoor te zorgen dat de noodzakelijke diergeneesmiddelen in de Unie beschikbaar zijn. Om die reden moeten de gegevens die bij een bevoegde autoriteit of bij het Bureau zijn ingediend tegen gebruik door andere aanvragers worden beschermd. Die bescherming moet echter in de tijd worden beperkt om concurrentie mogelijk te maken. Een soortgelijke investeringsbescherming moet worden toegepast op studies ter ondersteuning van een nieuwe farmaceutische vorm, toedieningsweg of dosering die de antimicrobiële of antiparasitaire resistentie vermindert of de baten-risicobalans verbetert.

(34) Bepaalde bijzonderheden en documenten die normaal moeten worden ingediend bij een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen moeten niet worden vereist indien het diergeneesmiddel een generiek diergeneesmiddel is van een diergeneesmiddel waarvoor in de Unie een vergunning wordt of werd verleend.

(35) Het is algemeen erkend dat het mogelijke effect van een geneesmiddel op het milieu afhankelijk is van het gebruikte volume en van de hoeveelheid farmaceutische stof die bijgevolg in het milieu kan terechtkomen. Indien er bewijs bestaat dat een bestanddeel van een geneesmiddel, waarvoor een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen als generiek diergeneesmiddel is ingediend, een gevaar vormt voor het milieu, is het daarom met het oog op de bescherming van het milieu gepast om gegevens op te vragen over het mogelijke effect op het milieu. In dergelijke gevallen moeten de aanvragers ernaar streven hun inspanningen te bundelen om tot die gegevens te komen, om de kosten en de proeven op gewervelde dieren te beperken. Het opstellen van één gecentraliseerde Uniebeoordeling van de milieu-eigenschappen van werkzame stoffen voor diergeneeskundig gebruik door middel van een op werkzame stoffen gebaseerd beoordelingssysteem („monografieën") zou een alternatief kunnen vormen. Daarom moet de Commissie bij het Europees Parlement en de Raad een verslag indienen waarin de haalbaarheid wordt beoordeeld van een dergelijk monografieënsysteem en van andere mogelijke alternatieven voor de milieurisicobeoordeling van diergeneesmiddelen, indien passend vergezeld van een wetgevingsvoorstel.

(36) De bescherming van technische documentatie moet worden toegepast op nieuwe diergeneesmiddelen en op gegevens die ontwikkeld zijn ter ondersteuning van innovaties van geneesmiddelen waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen bestaat. In dat geval kan de aanvraag voor de wijziging of voor de vergunning voor het in de handel brengen gedeeltelijk verwijzen naar gegevens die werden ingediend voor een vorige vergunning voor het in de handel brengen of eerdere aanvragen tot wijziging en moet die aanvraag nieuwe gegevens omvatten die speciaal zijn ontwikkeld ter ondersteuning van de vereiste innovatie van het bestaande geneesmiddel.

(37) Verschillen in het vervaardigingsproces van biologische geneesmiddelen of een verandering in de gebruikte hulpstof kunnen resulteren in verschillen in de productkenmerken van de generieke geneesmiddelen. In een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van een generiek biologisch diergeneesmiddel moet daarom de biologische equivalentie worden aangetoond, om op basis van de bestaande kennis te waarborgen dat de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid gelijkaardig zijn.

(38) Om nodeloze administratieve en financiële lasten te vermijden, zowel voor de bevoegde autoriteiten als voor de farmaceutische industrie, moet een vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel in de regel worden verleend voor een onbepaalde duur. Slechts in uitzonderlijke gevallen kunnen voorwaarden worden opgelegd voor het hernieuwen van de goedkeuring voor de vergunning voor het in de handel brengen; dergelijke voorwaarden moeten steeds naar behoren worden gemotiveerd.

(39) Het wordt erkend dat in sommige gevallen een wetenschappelijke risicobeoordeling alléén niet alle gegevens oplevert waarop een risicobeheersbesluit dient te worden gebaseerd en dat ook andere relevante factoren — zoals maatschappelijke, economische en ethische factoren, aspecten van milieu en welzijn, en de haalbaarheid van de controles — in aanmerking moeten worden genomen.

([10]) Richtlijn 2010/75/EU van het Europees Parlement en de Raad van 24 november 2010 inzake industriële emissies (geïntegreerde preventie en bestrijding van verontreiniging) (PB L 334 van 17.12.2010, blz. 17).

(40) Wanneer een aanzienlijke bezorgdheid bestaat in verband met de volksgezondheid of de diergezondheid, maar de wetenschappelijke onzekerheid aanhoudt, kunnen onder bepaalde omstandigheden maatregelen worden getroffen waarbij rekening wordt gehouden met artikel 5, lid 7, van de WTO-overeenkomst inzake sanitaire en fytosanitaire maatregelen, die voor de Unie is geïnterpreteerd in de mededeling van de Commissie van 2 februari 2000 over het voorzorgsbeginsel. In dergelijke omstandigheden moeten de lidstaten of de Commissie alles in het werk stellen om de aanvullende gegevens te verkrijgen die nodig zijn voor een meer objectieve beoordeling van deze specifieke bezorgdheid en moeten zij de maatregel dienovereenkomstig binnen een redelijke termijn herbeoordelen.

(41) Antimicrobiële resistentie tegen geneesmiddelen voor menselijk gebruik en diergeneesmiddelen is een gezondheidsprobleem dat zowel in de Unie als in de gehele wereld toeneemt. Vanwege de complexiteit en de grensoverschrijdende dimensie van dit probleem en de hoge economische lasten die ermee gemoeid zijn, is de impact ervan groter dan alleen de ernstige gevolgen voor de gezondheid van mens en dier, en is het een wereldwijd volksgezondheidsprobleem geworden dat de hele samenleving treft en dat dringend een gecoördineerd intersectoraal optreden vereist in overeenstemming met de „één gezondheid"-benadering. Dat optreden omvat onder meer de bevordering van een verstandig gebruik van antimicrobiële stoffen, het vermijden van routinematig profylactisch en metafylactisch gebruik, maatregelen ter beperking van het gebruik bij dieren van antimicrobiële stoffen die van cruciaal belang zijn voor het voorkomen en behandelen van levensbedreigende infecties bij mensen, en het aanmoedigen en stimuleren van de ontwikkeling van nieuwe antimicrobiële stoffen. Er moet ook voor worden gezorgd dat in de etikettering van antimicrobiële diergeneesmiddelen passende waarschuwingen en aanwijzingen worden opgenomen. Het gebruik van bepaalde nieuwe of uiterst belangrijke antimicrobiële geneesmiddelen voor menselijk gebruik in de veterinaire sector buiten de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen moet worden beperkt. De regels voor reclame voor antimicrobiële diergeneesmiddelen moeten worden verstrengd en de voorschriften voor vergunningen moeten voldoende rekening houden met de risico's en baten van antimicrobiële diergeneesmiddelen.

(42) Het risico op ontwikkeling van antimicrobiële resistentie tegen geneesmiddelen voor menselijk gebruik en diergeneesmiddelen moet worden beperkt. Daarom moet een aanvraag voor een vergunning voor een diergeneesmiddel gegevens bevatten over de potentiële risico's, met name dat het gebruik van dat geneesmiddel kan leiden tot de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie bij mensen, dieren of daarmee in verband gebrachte organismen. Om een hoog niveau van volksgezondheid en diergezondheid te waarborgen, mag voor antimicrobiële diergeneesmiddelen enkel een vergunning worden verleend na een grondige wetenschappelijke baten-risicobeoordeling. Indien nodig moeten in de vergunning voor het in de handel brengen voorwaarden worden vastgesteld om de aanwending van het diergeneesmiddel te beperken. Tot die voorwaarden moeten beperkingen behoren op gebruik van het diergeneesmiddel dat niet in overeenstemming is met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen, met name met de samenvatting van productkenmerken.

(43) Het gecombineerd gebruik van meerdere antimicrobiële werkzame stoffen kan een bijzonder risico inhouden met betrekking tot de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie. Met dergelijk gecombineerd gebruik moet derhalve rekening worden gehouden bij de beoordeling van de vraag of er voor een diergeneesmiddel een vergunning moet worden verleend.

(44) De ontwikkeling van nieuwe antimicrobiële stoffen houdt geen gelijke tred met de toenemende resistentie tegen bestaande antimicrobiële stoffen. Gezien de beperkte innovatie bij de ontwikkeling van nieuwe antimicrobiële stoffen is het essentieel dat de werkzaamheid van bestaande antimicrobiële stoffen zo lang mogelijk kan worden behouden. Het gebruik van antimicrobiële stoffen in geneesmiddelen die bij dieren worden gebruikt kan het ontstaan en de verspreiding van resistente micro-organismen versnellen en kan het doeltreffende gebruik van het reeds beperkte aantal bestaande antimicrobiële stoffen voor de behandeling van infecties bij mensen in gevaar brengen. Daarom mag verkeerd gebruik van antimicrobiële stoffen niet worden toegelaten. Antimicrobiële geneesmiddelen mogen niet worden gebruikt voor profylaxe, behalve in duidelijk omschreven gevallen voor de toediening aan één dier of een beperkt aantal dieren wanneer het risico op infectie erg hoog is of de gevolgen ervan waarschijnlijk ernstig zullen zijn. Antibiotische geneesmiddelen mogen alleen in uitzonderlijke gevallen voor profylaxe worden gebruikt, en enkel voor toediening aan één afzonderlijk dier. Antimicrobiële geneesmiddelen mogen alleen voor metafylaxe worden gebruikt wanneer het risico op de verspreiding van een infectie of een besmettelijke ziekte bij een groep dieren hoog is en er geen passende alternatieven beschikbaar zijn. Met dergelijke beperkingen moet het mogelijk zijn om het profylactisch en metafylactisch gebruik bij dieren te verminderen, zodat dat een geringer deel gaat uitmaken van het totale gebruik van antimicrobiële stoffen bij dieren.

(45) Ter versterking van het nationale beleid van de lidstaten betreffende het verstandig gebruik van antimicrobiële stoffen, met name de antimicrobiële stoffen die belangrijk zijn voor de behandeling van infecties bij mensen, maar die ook noodzakelijk zijn voor gebruik in de diergeneeskunde, kan het noodzakelijk zijn het gebruik ervan te beperken of te verbieden. Daarom moet het de lidstaten worden toegestaan om op basis van wetenschappelijke aanbevelingen beperkende voorwaarden vast te stellen voor het gebruik ervan, bijvoorbeeld door te bepalen dat zij alleen mogen worden voorgeschreven indien de antimicrobiële gevoeligheid getest is om te waarborgen dat er geen andere antimicrobiële stof beschikbaar is die voldoende werkzaam of geschikt is om de gediagnosticeerde ziekte te behandelen.

(46) Om de werkzaamheid van bepaalde antimicrobiële stoffen voor de behandeling van infecties bij mensen zo lang mogelijk te bewaren, kan het noodzakelijk zijn die antimicrobiële stoffen uitsluitend voor mensen voor te

behouden. Daarom moet het mogelijk zijn om te besluiten dat bepaalde antimicrobiële stoffen, in overeenstemming met de wetenschappelijk aanbevelingen van het Bureau, in de veterinaire sector niet in de handel mogen worden gebracht. Wanneer de Commissie dergelijke besluiten neemt in verband met antimicrobiële stoffen, moet zij ook rekening houden met beschikbare aanbevelingen ter zake van de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid (EFSA) en andere relevante agentschappen van de Unie, die op hun beurt ook rekening houden met relevante aanbevelingen ter zake van internationale organisaties, zoals de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), de Wereldorganisatie voor diergezondheid (OIE) en de Codex Alimentarius.

(47) Indien een antimicrobiële stof niet correct wordt toegediend of gebruikt, vormt dit een risico voor de volksgezondheid en de diergezondheid. Antimicrobiële diergeneesmiddelen mogen daarom enkel op diergeneeskundig voorschrift beschikbaar zijn. Dierenartsen spelen een cruciale rol bij het waarborgen van het verstandig gebruik van antimicrobiële stoffen en bijgevolg moeten zij die antimicrobiële geneesmiddelen voorschrijven op basis van hun kennis van antimicrobiële resistentie, hun epidemiologische en klinische kennis en hun inzicht in de risicofactoren voor het individuele dier of de groep dieren. Daarnaast moeten dierenartsen zich houden aan hun professionele gedragscode. Dierenartsen moeten er met name voor zorgen dat zij niet in een situatie van belangenconflict verkeren wanneer zij geneesmiddelen voorschrijven, en met name dat zij, ook al wordt hun legitieme verkoopactiviteit overeenkomstig nationaal recht erkend, niet direct of indirect worden beïnvloed door economische stimulansen om die geneesmiddelen voor te schrijven. Voorts moet de levering van diergeneesmiddelen door dierenartsen worden beperkt tot de hoeveelheid die nodig is voor de behandeling van de dieren die zij verzorgen.

(48) Het verstandig gebruik van antimicrobiële stoffen is van cruciaal belang voor de bestrijding van antimicrobiële resistentie. Alle betrokken belanghebbende partijen moeten samen het verstandig gebruik van antimicrobiële stoffen bevorderen. Daarom is het belangrijk dat rekening wordt gehouden met richtsnoeren inzake het verstandig gebruik van antimicrobiële stoffen in de diergeneeskunde en dat die richtsnoeren verder worden uitgewerkt. De vaststelling van risicofactoren en de ontwikkeling van criteria voor het beginnen met het toedienen van antimicrobiële stoffen, alsook de vaststelling van alternatieve maatregelen, zou kunnen bijdragen tot het vermijden van onnodig gebruik van antimicrobiële geneesmiddelen, ook via metafylaxe. Daarenboven moet het de lidstaten worden toegestaan verdere beperkende maatregelen te nemen ter uitvoering van nationaal beleid inzake het verstandig gebruik van antimicrobiële stoffen, mits die maatregelen de werking van de interne markt niet nodeloos beperken.

(49) Het is belangrijk dat bij de beoordeling van de baten-risicobalans van bepaalde antimicrobiële diergeneesmiddelen in de Unie rekening wordt gehouden met de internationale dimensie van de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie. Organismen die resistent zijn tegen antimicrobiële stoffen kunnen zich in de Unie en derde landen verspreiden naar mensen en dieren via de consumptie van producten van dierlijke oorsprong uit de Unie of uit derde landen, via rechtstreeks contact met dieren of mensen, of via andere kanalen. Daarom moeten maatregelen ter beperking van het gebruik van veterinaire antimicrobiële stoffen in de Unie gebaseerd zijn op wetenschappelijk advies en moeten zij in aanmerking worden genomen in het kader van samenwerking met derde landen en internationale organisaties. Om die redenen moet er tevens op niet-discriminerende en evenredige wijze voor worden gezorgd dat marktdeelnemers in derde landen zich houden aan bepaalde basisvoorwaarden betreffende antimicrobiële resistentie voor dieren en producten van dierlijke oorsprong die naar de Unie worden uitgevoerd. Die maatregelen moeten steeds in overeenstemming zijn met de verplichtingen van de Unie uit hoofde van internationale overeenkomsten. Dit alles moet bijdragen aan de internationale bestrijding van antimicrobiële resistentie, met name in samenhang met het Mondiale Actieplan van de WHO en de strategie van de OIE inzake antimicrobiële resistentie en het verstandig gebruik van antimicrobiële stoffen.

(50) Er zijn nog steeds onvoldoende gedetailleerde en vergelijkbare gegevens beschikbaar op het niveau van de Unie voor het identificeren van de trends en de mogelijke risicofactoren die aanleiding kunnen geven tot de ontwikkeling van maatregelen om het risico van antimicrobiële resistentie te beperken en om het effect te monitoren van de maatregelen die reeds zijn genomen. Het is daarom belangrijk door te gaan met het verzamelen van dergelijke gegevens en dat volgens een stapsgewijze aanpak verder te ontwikkelen. Wanneer die gegevens beschikbaar zijn, moeten zij worden geanalyseerd met gegevens over het gebruik van antimicrobiële stoffen bij mensen en over de resistente organismen die worden aangetroffen bij dieren, bij mensen en in levensmiddelen. Om te waarborgen dat de verzamelde gegevens doeltreffend kunnen worden gebruikt, moeten passende technische regels worden vastgesteld inzake het verzamelen en het uitwisselen van gegevens. De lidstaten moeten verantwoordelijk zijn voor het verzamelen van gegevens over de verkoop van antimicrobiële stoffen en het gebruik ervan bij dieren, waarbij het Bureau zorgt voor de coördinatie. Het moet mogelijk zijn om verdere aanpassingen aan te brengen in de verplichtingen inzake gegevensverzameling wanneer de procedures in de lidstaten voor de verzameling van gegevens over de verkoop en het gebruik van antimicrobiële stoffen voldoende betrouwbaar zijn.

(51) Voor de meeste diergeneesmiddelen die in de handel zijn, is een vergunning verleend volgens de nationale procedure. Door onvoldoende harmonisatie van de samenvattingen van productkenmerken voor diergeneesmiddelen waarvoor in meer dan een lidstaat een vergunning is verleend volgens de nationale procedure, ontstaan aanvullende en nodeloze belemmeringen voor het verkeer van diergeneesmiddelen in de Unie. Die samenvattingen van productkenmerken moeten, ten minste voor wat betreft de dosering, de wijzen van gebruik en de waarschuwingen in verband met de diergeneesmiddelen, worden geharmoniseerd.

(52) Om de administratieve lasten te beperken en de beschikbaarheid van diergeneesmiddelen in de lidstaten te maximaliseren, moeten vereenvoudigde regels worden vastgesteld over de presentatie van de verpakking en de etikettering. Er moeten minder gegevens in tekstvorm worden vermeld en zo mogelijk kunnen pictogrammen en afkortingen worden ontwikkeld en als alternatief voor de gegevens in tekstvorm worden gebruikt. De pictogrammen en de afkortingen moeten in de gehele Unie worden gestandaardiseerd. Er moet tevens op worden gelet dat deze regels de volksgezondheid, de diergezondheid of de milieuveiligheid niet in gevaar brengen.

(53) Bovendien moeten de lidstaten in staat zijn om de taal van de tekst te kiezen die gebruikt wordt in de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter van diergeneesmiddelen waarvoor op hun grondgebied een vergunning is verleend.

(54) Met het oog op een betere beschikbaarheid van diergeneesmiddelen in de Unie moet het mogelijk zijn om in dezelfde lidstaat voor dezelfde houder van een vergunning voor het in de handel brengen meer dan één vergunning voor het in de handel brengen te verlenen voor een specifiek diergeneesmiddel. In dat geval moeten alle diergeneesmiddelgebonden kenmerken van het geneesmiddel en de gegevens die ter ondersteuning van de aanvraag voor het diergeneesmiddel werden ingediend identiek zijn. Meervoudige aanvragen voor een specifiek diergeneesmiddel mogen echter niet worden gebruikt om de principes van wederzijdse erkenning te omzeilen, en daarom moet dit soort aanvragen in verschillende lidstaten binnen het procedurele kader voor wederzijdse erkenning gebeuren.

(55) Regels inzake diergeneesmiddelenbewaking zijn noodzakelijk voor de bescherming van de volksgezondheid, de diergezondheid en het milieu. Het verzamelen van gegevens over vermoedelijke ongewenste effecten moet bijdragen tot een goed gebruik van diergeneesmiddelen.

(56) Ook milieu-incidenten die worden gesignaleerd na de toediening van een diergeneesmiddel aan een dier moeten als vermoedelijke ongewenste effecten worden gerapporteerd. Dergelijke incidenten kunnen bijvoorbeeld bestaan in een aanzienlijke toename van de bodemverontreiniging door een stof tot niveaus die als schadelijk voor het milieu worden beschouwd, of hoge concentraties diergeneesmiddelen in uit oppervlaktewater geproduceerd drinkwater.

(57) De bevoegde autoriteiten, het Bureau en de houders van een vergunning voor het in de handel brengen moeten meldingen van vermoedelijke ongewenste effecten aanmoedigen en faciliteren, in het bijzonder door dierenartsen en andere beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg, wanneer dergelijke effecten zich voordoen bij de uitoefening van hun taken, en moeten ook faciliteren dat dierenartsen passende feedback ontvangen naar aanleiding van hun meldingen.

(58) Uit de opgedane ervaring is gebleken dat maatregelen moeten worden getroffen ter verbetering van de werking van het diergeneesmiddelenbewakingssysteem. Aldus moet een systeem worden ingesteld waarbij de gegevens op het niveau van de Unie worden geïntegreerd en gemonitord. Het is in het belang van de Unie ervoor te zorgen dat de systemen voor diergeneesmiddelenbewaking consistent zijn voor alle diergeneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend. Tegelijkertijd moet rekening worden gehouden met veranderingen ten gevolge van een internationale harmonisatie van definities, terminologie en technologische ontwikkelingen op het gebied van de diergeneesmiddelenbewaking.

(59) De houders van vergunningen voor het in de handel brengen dienen verantwoordelijk te zijn voor de continue bewaking van de door hen in de handel gebrachte diergeneesmiddelen, opdat de baten-risicobalans voortdurend geëvalueerd wordt. Zij moeten verslagen bijhouden over vermoedelijke ongewenste effecten in verband met hun diergeneesmiddelen, met inbegrip van ongewenste effecten bij gebruik buiten de voorwaarden van de verleende vergunning voor het in de handel brengen.

(60) Het gedeelde gebruik van middelen tussen de autoriteiten moet nog worden versterkt en de efficiëntie van het diergeneesmiddelenbewakingssysteem moet nog worden verhoogd. De verzamelde gegevens moeten op een centraal meldpunt worden ingevoerd om ervoor te zorgen dat de informatie wordt gedeeld. De bevoegde autoriteiten moeten van deze gegevens gebruikmaken om een continue beoordeling van de baten-risicobalans van de in de handel zijnde diergeneesmiddelen te waarborgen.

(61) In specifieke gevallen of vanuit het oogpunt van de volksgezondheid, de diergezondheid of het milieu is het noodzakelijk de op het ogenblik van de aanvraag beschikbare gegevens inzake veiligheid en werkzaamheid na het in de handel brengen van het diergeneesmiddel aan te vullen. Daarom moet de houder van de vergunning verplicht kunnen worden om na de verlening van de vergunning studies uit te voeren.

(62) Op Unieniveau moet een databank voor diergeneesmiddelenbewaking worden opgezet om voor alle diergeneesmiddelen waarvoor in de Unie een vergunning is verleend gegevens over vermoedelijke ongewenste effecten op te slaan en te integreren. Deze databank moet zorgen voor een betere opsporing van vermoedelijke ongewenste effecten en moet op het gebied van diergeneesmiddelenbewaking de surveillance en de werkverdeling tussen bevoegde autoriteiten mogelijk maken en bevorderen. Die databank moet mechanismen voor gegevensuitwisseling met de bestaande nationale databanken voor diergeneesmiddelenbewaking bevatten.

(63) De procedures die bevoegde autoriteiten en het Bureau zullen vaststellen om de door hen ontvangen informatie over vermoedelijke ongewenste effecten te beoordelen, dienen in overeenstemming te zijn met de maatregelen voor goede diergeneesmiddelenbewakingspraktijken die door de Commissie moeten worden vastgesteld en dienen, in voorkomend geval, gebaseerd te zijn op een gemeenschappelijke norm die is afgeleid van de huidige richtsnoeren van de Commissie voor de geneesmiddelenbewaking van diergeneesmiddelen. De aldus door de bevoegde autoriteit of het Bureau verrichte beoordeling kan een van de middelen zijn om vast te stellen of er sprake is van een verandering in de baten-risicobalans van die diergeneesmiddelen. Er zij echter op gewezen dat het signaalbeheerproces hiervoor de „gulden standaard" is en dus naar behoren in aanmerking moet worden genomen. Dat signaalbeheerproces bestaat in signaaldetectie, signaalvalidering, signaalbevestiging, signaalanalyse en -prioritering, signaalbeoordeling, en de aanbeveling tot het nemen van maatregelen.

(64) Op de gehele distributieketen voor diergeneesmiddelen moet controle worden uitgeoefend, van de vervaardiging of invoer in de Unie tot de levering aan de eindgebruiker. Diergeneesmiddelen uit derde landen moeten voldoen aan dezelfde voorschriften die van toepassing zijn op diergeneesmiddelen die in de Unie vervaardigd zijn, of aan voorschriften die erkend zijn als ten minste gelijkwaardig.

(65) Bij parallelhandel in diergeneesmiddelen gaat het om diergeneesmiddelen die vanuit één lidstaat naar een andere lidstaat worden verhandeld, en parallelhandel onderscheidt zich van invoer in die zin dat het bij invoer gaat om producten die uit derde landen in de Unie binnenkomen. De parallelhandel in diergeneesmiddelen waarvoor krachtens nationale procedures, gedecentraliseerde procedures of de procedure inzake wederzijdse erkenning of vervolgerkenning een vergunning is verleend, moet worden gereguleerd om ervoor te zorgen dat de beginselen van het vrije goederenverkeer alleen beperkt worden om de volksgezondheid en de diergezondheid op geharmoniseerde wijze te beschermen, en met inachtneming van de jurisprudentie van het Hof van Justitie van de Europese Unie („het Hof van Justitie"). De in dat verband opgezette administratieve procedures mogen geen buitensporige belasting meebrengen. Met name moet de goedkeuring van een vergunning voor dergelijke parallelhandel gebaseerd zijn op een vereenvoudigde procedure.

(66) Om het verkeer van diergeneesmiddelen te vergemakkelijken en om te voorkomen dat controles die in de ene lidstaat zijn uitgevoerd in andere lidstaten worden overgedaan, moeten minimumvoorschriften worden toegepast op diergeneesmiddelen die in derde landen zijn vervaardigd of uit derde landen zijn ingevoerd.

(67) De kwaliteit van de in de Unie vervaardigde diergeneesmiddelen moet worden gewaarborgd door te eisen dat de principes van goede praktijken voor de vervaardiging van geneesmiddelen worden nageleefd, ongeacht de eindbestemming ervan.

(68) Bij goede vervaardigingspraktijken voor de toepassing van deze verordening moet rekening worden gehouden met de in de Unie en op internationaal niveau geldende dierenwelzijnsnormen wanneer werkzame stoffen vervaardigd worden uit dieren. Ook moet rekening worden gehouden met maatregelen om lozing van werkzame stoffen in het milieu te voorkomen of zo veel mogelijk te beperken. Zulke maatregelen mogen alleen worden genomen na een beoordeling van het effect ervan.

(69) Om uniforme toepassing van de beginselen van goede vervaardigings- en distributiepraktijken te waarborgen, moet de opstelling van EU-procedures voor inspecties en informatie-uitwisseling voor de bevoegde autoriteiten als basis dienen voor het verrichten van controles op fabrikanten en groothandelaars.

(70) Hoewel geïnactiveerde immunologische diergeneesmiddelen als bedoeld in artikel 2, lid 3, vervaardigd moeten worden overeenkomstig de beginselen inzake goede vervaardigingspraktijken, moeten specifiek voor deze geneesmiddelen gedetailleerde richtsnoeren voor goede vervaardigingspraktijken worden opgesteld, aangezien zij op een andere wijze vervaardigd worden dan industrieel vervaardigde geneesmiddelen. Zo blijft de kwaliteit ervan behouden zonder dat de vervaardiging en de beschikbaarheid gehinderd worden.

(71) De ondernemingen moeten een vergunning hebben om via groothandel diergeneesmiddelen te kunnen verhandelen en moeten de beginselen inzake goede distributiepraktijken naleven om te waarborgen dat dergelijke geneesmiddelen op passende wijze worden opgeslagen, vervoerd en behandeld. De lidstaten moeten de verantwoordelijkheid krijgen om te zorgen voor de naleving van die voorwaarden. Die vergunningen moeten in de gehele Unie geldig zijn en moeten ook vereist zijn voor parallelhandel in diergeneesmiddelen.

(72) Om de transparantie te waarborgen moet op het niveau van de Unie een databank worden opgezet met het oog op de publicatie van een lijst van groothandelaars waarvan na inspectie door de bevoegde autoriteiten van een lidstaat gebleken is dat zij voldoen aan de wetgeving van de Unie.

(73) De voorwaarden die van toepassing zijn op de levering van diergeneesmiddelen aan het grote publiek moeten in de Unie worden geharmoniseerd. Diergeneesmiddelen mogen enkel worden geleverd door personen die daarvoor van de lidstaat waarin zij gevestigd zijn een vergunning hebben verkregen. Om de toegang tot diergeneesmiddelen in de Unie

te verbeteren, moeten kleinhandelaars die van de bevoegde autoriteit in de lidstaat waar zij gevestigd zijn een vergunning hebben verkregen voor het leveren van diergeneesmiddelen toelating krijgen om op afstand aan kopers in andere lidstaten diergeneesmiddelen te verkopen die niet aan een diergeneeskundig voorschrift zijn onderworpen. Daar het echter in sommige lidstaten gebruikelijk is om ook diergeneesmiddelen die wel aan een voorschrift zijn onderworpen op afstand te verkopen, moet het de lidstaten onder bepaalde voorwaarden worden toegestaan dat op hun grondgebied te blijven doen. In dat geval moeten de lidstaten passende maatregelen nemen om onbedoelde gevolgen van zulke leveringen te voorkomen en moeten zij regels vaststellen voor passende sancties.

(74) Dierenartsen dienen altijd een diergeneeskundig voorschrift uit te schrijven wanneer zij een diergeneesmiddel dat aan een diergeneeskundig voorschrift is onderworpen enkel voorschrijven en het niet zelf toedienen. Wanneer dierenartsen dergelijke diergeneesmiddelen zelf toedienen, moet op nationaal niveau worden bepaald of daarvoor een diergeneeskundig voorschrift moet worden uitgeschreven. Dierenartsen dienen echter altijd registers bij te houden van de geneesmiddelen die zij hebben toegediend.

(75) De illegale verkoop op afstand van diergeneesmiddelen aan het grote publiek kan een gevaar betekenen voor de volksgezondheid en de diergezondheid, aangezien op die manier nagemaakte of minderwaardige geneesmiddelen het publiek kunnen bereiken. Die bedreiging moet worden aangepakt. Tegelijk moet rekening worden gehouden met het feit dat specifieke voorwaarden voor de levering van geneesmiddelen aan het grote publiek niet op het niveau van de Unie geharmoniseerd zijn en daardoor kunnen de lidstaten binnen de grenzen van het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie (VWEU) voorwaarden opleggen voor het leveren van geneesmiddelen aan het grote publiek.

(76) In het kader van zijn onderzoek of de voorwaarden voor het leveren van geneesmiddelen in overeenstemming zijn met het Unierecht, heeft het Hof van Justitie, in de context van geneesmiddelen voor menselijk gebruik, de zeer bijzondere aard erkend van geneesmiddelen, die zich door hun therapeutische effecten substantieel onderscheiden van andere goederen. Het Hof van Justitie heeft tevens geoordeeld dat de gezondheid en het leven van mensen bij uitstek behoren tot de waarden en de belangen die door het VWEU beschermd worden en dat het de taak van de lidstaten is om te bepalen welk niveau van bescherming zij wensen voor de volksgezondheid en op welke manier dat niveau moet worden bereikt. Aangezien dat niveau van lidstaat tot lidstaat kan verschillen, moet de lidstaten enige discretionaire bevoegdheid worden toegestaan met betrekking tot de voorwaarden voor het leveren van geneesmiddelen aan het grote publiek op hun grondgebied. De lidstaten moeten daarom voorwaarden kunnen stellen aan de levering van geneesmiddelen voor verkoop op afstand via de diensten van de informatiemaatschappij die omwille van de bescherming van de volksgezondheid of de diergezondheid verantwoord zijn. Dergelijke voorwaarden mogen de werking van de interne markt niet nodeloos belemmeren. In deze context moeten de lidstaten de levering van voor de kleinhandel aangeboden diergeneesmiddelen kunnen onderwerpen aan striktere voorwaarden die gerechtvaardigd worden door de bescherming van de volksgezondheid, de diergezondheid of het milieu, mits die voorwaarden evenredig zijn aan het risico en de werking van de interne markt niet onnodig beperken.

(77) Om strenge normen voor en de veiligheid van de voor verkoop op afstand aangeboden diergeneesmiddelen te waarborgen, moet het grote publiek hulp krijgen bij het identificeren van websites die dergelijke geneesmiddelen legaal aanbieden. Er moet een gemeenschappelijk logo worden ontworpen dat in de gehele Unie herkenbaar is en toelaat de lidstaat te identificeren waar de persoon is gevestigd die diergeneesmiddelen voor verkoop op afstand aanbiedt. De Commissie moet dit gemeenschappelijk logo ontwerpen. De websites die diergeneesmiddelen voor verkoop op afstand aanbieden aan het grote publiek moeten worden gelinkt aan de website van de betrokken bevoegde autoriteit. De websites van de bevoegde autoriteiten van de lidstaten en het Bureau moeten het gebruik van dat gemeenschappelijke logo toelichten. Al deze websites moeten aan elkaar worden gelinkt om het publiek volledige informatie te bieden.

(78) Inzamelingssystemen voor de verwijdering van afvalmateriaal van diergeneesmiddelen moeten in de lidstaten behouden blijven om de risico's te beheersen die dergelijke geneesmiddelen kunnen vormen voor de bescherming van de menselijke gezondheid, de diergezondheid of het milieu.

(79) Reclame, zelfs voor geneesmiddelen die niet aan een diergeneeskundig voorschrift zijn onderworpen, kan invloed hebben op de volksgezondheid en de diergezondheid en kan de concurrentie verstoren. Daarom moet reclame voor diergeneesmiddelen aan bepaalde voorwaarden voldoen. Personen die gekwalificeerd zijn om diergeneesmiddelen voor te schrijven of te leveren, kunnen dankzij hun kennis, opleiding en ervaring in de diergezondheid de gegevens uit de reclame naar behoren beoordelen. Reclame voor diergeneesmiddelen die gericht is aan personen die geen behoorlijk oordeel kunnen vellen over de risico's die met het gebruik ervan verbonden zijn, kan aanleiding geven tot een verkeerd gebruik of tot overconsumptie van geneesmiddelen, en dit kan schade toebrengen aan de volksgezondheid, de diergezondheid of het milieu. Om de diergezondheidsstatus op hun grondgebied in stand te houden, moeten de lidstaten onder strikte voorwaarden echter ook kunnen toestaan dat er bij professionele houders van dieren reclame wordt gemaakt voor immunologische diergeneesmiddelen.

(80) Met betrekking tot de reclame voor diergeneesmiddelen is uit de ervaringen van de lidstaten gebleken dat het verschil tussen voeders en biociden enerzijds en diergeneesmiddelen anderzijds benadrukt moet worden, aangezien dat verschil in de reclame vaak verkeerd wordt weergegeven.

(81) De regels inzake reclame van deze verordening moeten worden gezien als specifieke regels die de algemene regels van Richtlijn 2006/114/EG van het Europees Parlement en de Raad ([11]) aanvullen.

(82) Indien voor een geneesmiddel in een lidstaat een vergunning is verleend en indien dat geneesmiddel in die lidstaat voor een individueel dier of voor een groep dieren is voorgeschreven door een dierenarts, moeten in principe de erkenning van dat voorschrift en de verstrekking van het geneesmiddel in een andere lidstaat mogelijk zijn. Het opheffen van regelgevende en administratieve belemmeringen voor die erkenning mag geen afbreuk doen aan de professionele of ethische plicht van dierenartsen om te weigeren het voorgeschreven geneesmiddel te verstrekken.

(83) De toepassing van het beginsel van erkenning van diergeneeskundige voorschriften moet worden vergemakkelijkt door een modelformaat voor diergeneeskundige voorschriften vast te stellen waarin de essentiële gegevens worden opgenomen die noodzakelijk zijn om een veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel te waarborgen. Niets mag de lidstaten beletten om aanvullende elementen in hun diergeneeskundige voorschriften te vermelden, zolang dit niet belet dat diergeneeskundige voorschriften uit andere lidstaten worden erkend.

(84) Gegevens over diergeneesmiddelen zijn noodzakelijk om beroepsbeoefenaars, autoriteiten en ondernemingen in staat te stellen geïnformeerde keuzes te maken. Cruciaal daarvoor is de oprichting van een Uniedatabank waarin gegevens worden bijeengebracht over vergunningen voor het in de handel brengen die in de Unie zijn verleend. De databank moet de algehele transparantie verbeteren, de gegevensstroom tussen autoriteiten stroomlijnen en vergemakkelijken en verschillende rapportagevoorschriften voorkomen.

(85) Controles om na te gaan of aan de wettelijke voorschriften is voldaan, zijn van fundamenteel belang om te waarborgen dat de doelstellingen van deze verordening in de gehele Unie daadwerkelijk worden bereikt. De bevoegde autoriteiten van de lidstaten moeten daarom de bevoegdheid hebben om in alle fasen van de vervaardiging, de distributie en het gebruik van diergeneesmiddelen inspecties uit te voeren. Om de doeltreffendheid van de inspecties te waarborgen, moeten de bevoegde autoriteiten onaangekondigde inspecties kunnen uitvoeren.

(86) De frequentie van de controles moet door de bevoegde autoriteiten worden vastgesteld naargelang van het risico en de mate van naleving die in de verschillende situaties wordt verwacht. Die aanpak moet die bevoegde autoriteiten in staat stellen om middelen in te zetten waar de risico's het grootst zijn. In sommige gevallen moeten echter controles worden uitgevoerd ongeacht het niveau van de risico's of van de verwachte mate van niet-naleving, bijvoorbeeld voorafgaand aan de verlening van een vergunning voor de vervaardiging.

(87) In bepaalde gevallen kunnen tekortkomingen in de controlesystemen van de lidstaten het bereiken van de doelstellingen van deze verordening ernstig belemmeren en aanleiding geven tot het ontstaan van risico's voor de volksgezondheid, de diergezondheid en het milieu. Om in de Unie een geharmoniseerde benadering van controles te waarborgen, moet de Commissie audits kunnen uitvoeren in de lidstaten om na te gaan of de nationale controlesystemen goed werken. Die audits moeten op zodanige wijze worden uitgevoerd dat onnodige administratieve lasten vermeden worden en moeten voor zover mogelijk worden gecoördineerd met de lidstaten en met andere audits van de Commissie die krachtens Verordening (EU) 2017/625 van het Europees Parlement en de Raad ([12]) moeten worden verricht.

(88) Voor het waarborgen van de transparantie, de onpartijdigheid en een samenhangend niveau van de handhavingsactiviteiten door de lidstaten moeten de lidstaten een passend kader van sancties instellen met het oog op het opleggen van doeltreffende, evenredige en afschrikkende sancties in geval van niet-naleving van deze verordening, aangezien dit kan leiden tot schade voor de volksgezondheid, de diergezondheid en het milieu.

(89) Ondernemingen en autoriteiten moeten vaak het onderscheid kunnen maken tussen diergeneesmiddelen, toevoegingsmiddelen voor diervoeding, biociden en andere producten. Om een gebrek aan samenhang bij de behandeling van dergelijke producten te vermijden, de rechtszekerheid te vergroten en het besluitvormingsproces door de lidstaten te vergemakkelijken, moet een coördinatiegroep van lidstaten worden opgericht, die onder meer per geval aanbevelingen moet uitbrengen over de vraag of een product onder de definitie van een diergeneesmiddel valt. In het belang van de rechtszekerheid kan de Commissie in een besluit vaststellen of een specifiek product een diergeneesmiddel is.

([11]) Richtlijn 2006/114/EG van het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2006 inzake misleidende reclame en vergelijkende reclame (PB L 376 van 27.12.2006, blz. 21).

([12]) Verordening (EU) 2017/625 van het Europees Parlement en de Raad van 15 maart 2017 betreffende officiële controles en andere officiële activiteiten die worden uitgevoerd om de toepassing van de levensmiddelen- en diervoederwetgeving en van de voorschriften inzake diergezondheid, dierenwelzijn, plantgezondheid en gewasbeschermingsmiddelen te waarborgen, tot wijziging van de Verordeningen (EG) nr. 999/2001, (EG) nr. 396/2005, (EG) nr. 1069/2009, (EG) nr. 1107/2009, (EU) nr. 1151/2012, (EU) nr. 652/2014, (EU) 2016/429 en (EU) 2016/2031 van het Europees Parlement en de Raad, de Verordeningen (EG) nr. 1/2005 en (EG) nr. 1099/2009 van de Raad en de Richtlijnen 98/58/EG, 1999/74/EG, 2007/43/EG, 2008/119/EG en 2008/120/EG van de Raad, en tot intrekking van de Verordeningen (EG) nr. 854/2004 en (EG) nr. 882/2004 van het Europees Parlement en de Raad, de Richtlijnen 89/608/EEG, 89/662/EEG, 90/425/EEG, 91/496/EEG, 96/23/EG, 96/93/EG en 97/78/EG van de Raad en Besluit 92/438/EEG van de Raad (verordening officiële controles) (PB L 95 van 7.4.2017, blz. 1).

(90) Rekening houdend met de bijzondere eigenschappen van homeopathische diergeneesmiddelen, en met name de bestanddelen van deze geneesmiddelen, is het wenselijk een speciale, vereenvoudigde registratieprocedure vast te stellen en specifieke bepalingen vast te stellen voor de bijsluiter van bepaalde homeopathische diergeneesmiddelen die zonder indicaties in de handel worden gebracht. Het kwaliteitsaspect van homeopathische geneesmiddelen staat los van het gebruik ervan; daarom mogen geen specifieke bepalingen van toepassing zijn met betrekking tot de noodzakelijke kwaliteitsvoorschriften en regels. Bovendien is het gebruik van homeopathische diergeneesmiddelen waarvoor overeenkomstig deze verordening een vergunning is verleend, op dezelfde wijze geregeld als het gebruik van andere diergeneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend, maar wordt het gebruik van geregistreerde homeopathische diergeneesmiddelen niet geregeld door deze verordening. Daarom valt het gebruik van die geregistreerde homeopathische diergeneesmiddelen onder de nationale wetgeving, wat ook het geval is voor homeopathische geneesmiddelen die overeenkomstig Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad ([13]) zijn geregistreerd.

(91) Voor de bescherming van de volksgezondheid, de diergezondheid en het milieu moeten de activiteiten, de diensten en de taken die in deze verordening aan het Bureau zijn toegewezen voldoende worden gefinancierd. Deze activiteiten, diensten en taken moeten worden gefinancierd door middel van vergoedingen die door het Bureau aan ondernemingen in rekening worden gebracht. Deze vergoedingen mogen echter geen afbreuk doen aan het recht van de lidstaten om vergoedingen in rekening te brengen voor op nationaal niveau verrichte activiteiten en taken.

(92) Het is algemeen aanvaard dat de voorschriften die thans in bijlage I bij Richtlijn 2001/82/EG, zoals laatstelijk gewijzigd door Richtlijn 2009/9/EG van de Commissie ([14]), zijn neergelegd voor de technische documentatie betreffende de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van diergeneesmiddelen die wordt ingediend bij een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen, in de praktijk goed genoeg werken. Daarom is het niet dringend noodzakelijk om die voorschriften ingrijpend te wijzigen. Het is echter wel noodzakelijk die voorschriften aan te passen om in te spelen op de gesignaleerde discrepanties met de internationale wetenschappelijke vooruitgang of de jongste ontwikkelingen, waaronder de richtsnoeren van de VICH, de WHO en normen van de Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OESO), daarbij rekening houdend met de noodzaak om specifieke voorschriften op te stellen voor voor nieuwe therapieën bestemde diergeneesmiddelen, zonder evenwel een grondige herziening van de huidige bepalingen te verrichten en zonder met name de structuur ervan te wijzigen.

(93) Om, onder meer, deze verordening aan te passen aan de wetenschappelijke ontwikkelingen in de sector, de toezichtsbevoegdheden van de Commissie doeltreffend uit te oefenen en geharmoniseerde standaarden binnen de Unie in te voeren, moet aan de Commissie de bevoegdheid worden gedelegeerd om overeenkomstig artikel 290 VWEU handelingen vast te stellen met betrekking tot het vaststellen van de criteria voor het aanwijzen van antimicrobiële stoffen die moeten worden voorbehouden voor de behandeling van bepaalde infecties bij mensen, met betrekking tot de vereisten voor het verzamelen van gegevens inzake de antimicrobiële geneesmiddelen, regels over methoden van inzameling en kwaliteitsborging, met betrekking tot het vaststellen van de regels ter waarborging van het doeltreffende en veilige gebruik van toegelaten diergeneesmiddelen die worden voorgeschreven voor orale toediening langs andere wegen dan via gemedicineerde diervoeders, met betrekking tot het verstrekken van details over de inhoud en de vorm van de gegevens inzake paardachtigen in het unieke, levenslang geldige identificatiedocument, met betrekking tot het aanpassen van de regels over de wachttijd in het licht van nieuw wetenschappelijk bewijs, met betrekking tot het verstrekken van de nodige gedetailleerde regels over de toepassing — door marktdeelnemers in derde landen — van de bepalingen inzake het verbod op het gebruik van antimicrobiële geneesmiddelen bij dieren ter bevordering van de groei of verhoging van de opbrengst en het verbod op het gebruik van aangewezen antimicrobiële stoffen; met betrekking tot het vaststellen van de procedure voor het opleggen van boeten of dwangsommen alsook de voorwaarden en de methoden voor de invordering ervan, en met betrekking tot de wijziging van bijlage II teneinde (i) de vereisten inzake de technische documentatie betreffende de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van diergeneesmiddelen aan te passen aan de technische en wetenschappelijke vooruitgang en (ii) die bijlage voldoende gedetailleerd te maken met het oog op rechtszekerheid, harmonisatie en eventueel noodzakelijke actualisering.Het is van bijzonder belang dat de Commissie bij haar voorbereidende werkzaamheden tot passende raadplegingen overgaat, onder meer op deskundigenniveau, en dat die raadplegingen gebeuren in overeenstemming met de beginselen die zijn vastgelegd in het Interinstitutioneel Akkoord van 13 april 2016 over beter wetgeven ([15]). Met name om te zorgen voor gelijke deelname aan de voorbereiding van gedelegeerde handelingen ontvangen het Europees Parlement en de Raad alle documenten op hetzelfde tijdstip als de deskundigen van de lidstaten, en hebben hun deskundigen systematisch toegang tot de vergaderingen van de deskundigengroepen van de Commissie die zich bezighouden met de voorbereiding van de gedelegeerde handelingen.

(94) Om eenvormige voorwaarden voor de uitvoering van deze verordening te waarborgen, moeten aan de Commissie uitvoeringsbevoegdheden worden toegekend. Die bevoegdheden moeten worden uitgeoefend in overeenstemming met Verordening (EU) nr. 182/2011 van het Europees Parlement en de Raad ([16]).

([13]) Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik (PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67).

([14]) 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 (PB L 44 van 14.2.2009, blz. 10).

([15]) PB L 123 van 12.5.2016, blz. 1.

([16]) Verordening (EU) nr. 182/2011 van het Europees Parlement en de Raad van 16 februari 2011 tot vaststelling van de algemene voorschriften en beginselen die van toepassing zijn op de wijze waarop de lidstaten de uitoefening van de uitvoeringsbevoegdheden door de Commissie controleren (PB L 55 van 28.2.2011, blz. 13).

(95) Wanneer dierenartsen diensten verlenen in een andere lidstaat, dienen zij zich te houden aan de in de gastlidstaat bestaande regels op grond van Richtlijn 2005/36/EG van het Europees Parlement en de Raad ([17]) en Richtlijn 2006/123/EG van het Europees Parlement en de Raad ([18]).

(96) Rekening houdend met de voornaamste veranderingen die in de bestaande regels moeten worden aangebracht en met het oog op een betere werking van de interne markt, is een verordening het geschikte rechtsinstrument om ter vervanging van Richtlijn 2001/82/EG nadere bepalingen vast te stellen die duidelijk, gedetailleerd en rechtstreeks toepasselijk zijn. Bovendien waarborgt een verordening dat de wettelijke voorschriften gelijktijdig en op geharmoniseerde wijze in de gehele Unie worden geïmplementeerd.

(97) Daar de doelstellingen van deze verordening, namelijk het vaststellen van regels betreffende diergeneesmiddelen voor het waarborgen van de bescherming van de menselijke gezondheid, de diergezondheid en het milieu alsook de werking van de interne markt, niet voldoende door de lidstaten kunnen worden verwezenlijkt, maar vanwege hun effecten beter door de Unie worden verwezenlijkt, kan de Unie, overeenkomstig het in artikel 5 van het Verdrag betreffende de Europese Unie neergelegde subsidiariteitsbeginsel maatregelen nemen. Overeenkomstig het in hetzelfde artikel neergelegde evenredigheidsbeginsel gaat deze verordening niet verder dan nodig is om deze doelstellingen te verwezenlijken,

HEBBEN DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

HOOFDSTUK I

ONDERWERP, TOEPASSINGSGEBIED EN DEFINITIES

Artikel 1

Onderwerp

In deze verordening zijn regels vastgesteld voor het in de handel brengen, de vervaardiging, de invoer, de uitvoer, de levering, de distributie, de geneesmiddelenbewaking, de controle en het gebruik van diergeneesmiddelen.

Artikel 2

Toepassingsgebied

1. Deze verordening is van toepassing op diergeneesmiddelen die industrieel of door middel van een industrieel procedé zijn vervaardigd en bestemd zijn om in de handel te worden gebracht.

2. De artikelen 94 en 95 zijn niet alleen van toepassing op de in lid 1 van dit artikel bedoelde geneesmiddelen, maar eveneens op werkzame stoffen die als grondstoffen voor diergeneesmiddelen worden gebruikt.

3. De artikelen 94, 105, 108, 117, 120, 123 en 134 zijn niet alleen van toepassing op de in lid 1 van dit artikel bedoelde geneesmiddelen, maar ook op geïnactiveerde immunologische diergeneesmiddelen die zijn vervaardigd uit pathogenen en antigenen afkomstig van een dier of van dieren in een epidemiologische eenheid en die gebruikt worden voor de behandeling van dat dier of die dieren in diezelfde epidemiologische eenheid of voor de behandeling van een dier of dieren uit een eenheid met een bevestigd epidemiologisch verband.

4. In afwijking van de leden 1 en 2 van dit artikel zijn alleen de artikelen 55, 56, 94, 117, 119, 123 en 134 en afdeling 5 van hoofdstuk IV van toepassing op diergeneesmiddelen waarvoor overeenkomstig artikel 5, lid 6, een vergunning is verleend.

5. In afwijking van lid 1 van dit artikel zijn de artikelen 5 tot en met 15, 17 tot en met 33, 35 tot en met 54, 57 tot en met 72, 82 tot en met 84, 95, 98, 106, 107, 110, 112 tot en met 116, 128, 130 en 136 niet van toepassing op overeenkomstig artikel 86 geregistreerde homeopathische diergeneesmiddelen.

6. Hoofdstuk VII is niet alleen van toepassing op de in lid 1 van dit artikel bedoelde geneesmiddelen, maar ook op:

a) stoffen met anabole, infectiewerende, antiparasitaire, ontstekingswerende, hormonale, narcotische of psychotrope eigenschappen die bij dieren kunnen worden gebruikt;

b) diergeneesmiddelen die in de apotheek of door een andere persoon die daartoe krachtens nationaal recht gemachtigd is, overeenkomstig een diergeneeskundig voorschrift voor een bepaald dier of een kleine groep dieren worden bereid („formula magistralis”);

c) diergeneesmiddelen die in de apotheek overeenkomstig de aanwijzingen van een farmacopee worden bereid en die voor directe verstrekking aan de eindgebruiker zijn bestemd („formula officinalis”). Wanneer die formula officinalis bestemd is voor voedselproducerende dieren, is daarvoor een diergeneeskundig voorschrift vereist.

([17]) Richtlijn 2005/36/EG van het Europees Parlement en de Raad van 7 september 2005 betreffende de erkenning van beroepskwalificaties (PB L 255 van 30.9.2005, blz. 22).

([18]) Richtlijn 2006/123/EG van het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2006 betreffende diensten op de interne markt (PB L 376 van 27.12.2006, blz. 36).

7. Deze verordening is niet van toepassing op:

a) diergeneesmiddelen die autologe of allogene cellen of weefsels bevatten en geen industrieel procedé hebben ondergaan;

b) diergeneesmiddelen op basis van radioactieve isotopen;

c) toevoegingsmiddelen voor diervoeding als omschreven in artikel 2, lid 2, onder a), van Verordening (EG) nr. 1831/2003 van het Europees Parlement en de Raad ([19]);

d) diergeneesmiddelen die voor onderzoek en ontwikkeling zijn bestemd;

e) gemedicineerde diervoeders als gedefinieerd in artikel 3, lid 2, onder a) en b), van Verordening (EU) 2019/4.

8. Met uitzondering van de procedure voor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen, laat deze verordening nationale bepalingen inzake vergoedingen onverlet.

9. Niets in deze verordening belet een lidstaat om op zijn grondgebied de nationale controlemaatregelen in te voeren of te handhaven die hij nodig acht met betrekking tot narcotische en psychotrope stoffen.

Artikel 3

Conflictregels

1. Wanneer een diergeneesmiddel als bedoeld in artikel 2, lid 1, van deze verordening ook binnen het toepassingsgebied van Verordening (EU) nr. 528/2012 van het Europees Parlement en de Raad ([20]) of Verordening (EG) nr. 1831/2003 valt, en er sprake is van strijdigheid tussen de onderhavige verordening en Verordening (EU) nr. 528/2012 of Verordening (EG) nr. 1831/2003, heeft de onderhavige verordening voorrang.

2. Voor de toepassing van lid 1 van dit artikel kan de Commissie door middel van uitvoeringshandelingen besluiten of een specifiek geneesmiddel of een specifieke groep geneesmiddelen als diergeneesmiddel moet worden beschouwd. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

Artikel 4

Definities

Voor de toepassing van deze verordening wordt verstaan onder:

1. „diergeneesmiddel": elke stof of combinatie van stoffen die aan ten minste één van de volgende voorwaarden voldoet:

   a) ze wordt aangeboden als hebbende therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij dieren;

   b) ze is bestemd voor gebruik bij of toediening aan dieren om fysiologische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen;

   c) ze is bestemd voor gebruik bij dieren om een medische diagnose te stellen;

   d) ze is bestemd om te worden gebruikt voor euthanasie bij dieren;

2. „stof": een materie van

   a) menselijke oorsprong;

   b) dierlijke oorsprong;

   c) plantaardige oorsprong; of

   d) chemische oorsprong;

3. „werkzame stof": een stof of een mengsel van stoffen bestemd voor gebruik bij de vervaardiging van een diergeneesmiddel en die/dat bij gebruik bij de vervaardiging daarvan een werkzaam bestanddeel van dat diergeneesmiddel wordt;

4. „hulpstof": elk ander bestanddeel van een diergeneesmiddel dan de werkzame stof of het verpakkingsmateriaal;

([19]) Verordening (EG) nr. 1831/2003 van het Europees Parlement en de Raad van 22 september 2003 betreffende toevoegingsmiddelen voor diervoeding (PB L 268 van 18.10.2003, blz. 29).

([20]) Verordening (EU) nr. 528/2012 van het Europees Parlement en de Raad van 22 mei 2012 betreffende het op de markt aanbieden en het gebruik van biociden (PB L 167 van 27.6.2012, blz. 1).

5. „immunologisch diergeneesmiddel": een diergeneesmiddel dat bestemd is om aan een dier te worden toegediend om actieve of passieve immuniteit tot stand te brengen of de mate van immuniteit te bepalen;

6. „biologisch diergeneesmiddel": een diergeneesmiddel waarvan een van de werkzame stoffen een biologische stof is;

7. „biologische stof": een stof die geproduceerd wordt door of onttrokken wordt aan een biologische bron en waarvan de typering en de bepaling van de kwaliteit alleen kan gebeuren aan de hand van een combinatie van fysisch-chemisch-biologische tests, gecombineerd met kennis van het vervaardigingsproces en de beheersing daarvan;

8. „referentiediergeneesmiddel": een diergeneesmiddel waarvoor overeenkomstig artikel 44, 47, 49, 52, 53 of 54, zoals vermeld in artikel 5, lid 1, een vergunning is verleend op basis van een overeenkomstig artikel 8 ingediende aanvraag;

9. „generiek diergeneesmiddel": een diergeneesmiddel met dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stoffen en dezelfde farmaceutische vorm als het referentiediergeneesmiddel, en waarvan de biologische equivalentie met het referentiediergeneesmiddel is aangetoond;

10. „homeopathisch diergeneesmiddel": een diergeneesmiddel dat volgens een in de Europese Farmacopee of, bij ontstentenis daarvan, in de in de lidstaten officieel gebruikte farmacopees beschreven homeopathisch vervaardigingsproces uit homeopathische grondstoffen wordt verkregen;

11. „antimicrobiële resistentie": het vermogen van micro-organismen om te overleven of in aantal toe te nemen in aanwezigheid van een concentratie van een antimicrobiële stof, die doorgaans voldoende is om de groei van micro-organismen van dezelfde soort te remmen of te doden;

12. „antimicrobiële stof": elke stof met een rechtstreekse werking op micro-organismen, gebruikt voor de behandeling of voorkoming van infecties of infectieziektes, waaronder antibiotica, antivirale middelen, antischimmelmiddelen en antiprotozoaire middelen;

13. „antiparasiticum": een stof die parasieten doodt of de ontwikkeling van parasieten onderbreekt en die gebruikt wordt voor de behandeling of voorkoming van een door parasieten veroorzaakte infectie, infestatie of ziekte, met inbegrip van stoffen met een afwerende werking;

14. „antibioticum": alle stoffen met een rechtstreekse werking op bacteriën, gebruikt voor de behandeling of voorkoming van infecties of infectieziektes;

15. „metafylaxe": de toediening van een geneesmiddel aan een groep dieren, nadat een klinische ziekte bij een aantal dieren in de groep is vastgesteld, met het doel de klinisch zieke dieren te behandelen en de verspreiding tegen te gaan van de ziekte naar dieren die daarmee in nauw contact staan, een risico lopen en mogelijk al subklinisch geïnfecteerd zijn, tegen te gaan;

16. „profylaxe": de toediening van een geneesmiddel aan een dier of groep dieren voordat er klinische ziektesymptomen optreden, om te voorkomen dat een ziekte of infectie zich voordoet;

17. „klinische proef": een studie die tot doel heeft om onder praktijkomstandigheden de veiligheid of de werkzaamheid van een diergeneesmiddel onder normale veehouderij-omstandigheden of volgens normale veterinaire praktijken te beoordelen met het oog op het verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen of een verandering daarvan;

18. „preklinische studie": een studie die niet onder de definitie van klinische proeven valt en tot doel heeft de veiligheid of werkzaamheid van een diergeneesmiddel te onderzoeken met het oog op het verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen of een verandering daarvan;

19. „baten-risicobalans": een beoordeling van de positieve effecten van het diergeneesmiddel ten opzichte van de onderstaande met het gebruik van het diergeneesmiddel verbonden risico's:

    a) elk risico voor de gezondheid van dier of mens dat verband houdt met de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van diergeneesmiddelen;

    b) elk risico van ongewenste effecten op het milieu;

    c) elk risico voor de ontwikkeling van resistentie;

20. „algemene benaming": de door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) aanbevolen algemene internationale benaming voor een stof of, bij ontstentenis daarvan, de gangbare algemene benaming;

21. „benaming van het diergeneesmiddel": een fantasienaam die geen verwarring doet ontstaan met de algemene benaming, dan wel een algemene of wetenschappelijke benaming vergezeld van een merk of van de naam van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen;

22. „sterkte": het gehalte aan werkzame stoffen in een diergeneesmiddel, uitgedrukt in hoeveelheid per doserings-, volume- of gewichtseenheid, naargelang van de farmaceutische vorm;

23. „bevoegde autoriteit": een door een lidstaat overeenkomstig artikel 137 aangewezen autoriteit;

24. „etikettering": informatie op de primaire verpakking of de buitenverpakking;

25. „primaire verpakking": het recipiënt of enige andere verpakkingsvorm die rechtstreeks met het diergeneesmiddel in contact staat;

26. „buitenverpakking": de verpakking waarin de primaire verpakking wordt geplaatst;

27. „bijsluiter": een document over een diergeneesmiddel dat informatie bevat voor het veilige en doeltreffende gebruik ervan;

28. „verklaring van toegang": een authentiek document, ondertekend door de eigenaar van de gegevens of zijn vertegenwoordiger, waarin verklaard wordt dat die gegevens ten behoeve van de aanvrager met betrekking tot de bevoegde autoriteiten, het Europees Geneesmiddelenbureau dat is ingesteld bij Verordening (EG) nr. 726/2004 („het Bureau") of de Commissie voor de toepassing van deze verordening mogen worden gebruikt;

29. „beperkte markt": een markt voor een van de volgende soorten geneesmiddelen:

    a) diergeneesmiddelen voor de behandeling of preventie van ziekten die zelden of in beperkte geografische gebieden voorkomen;

    b) diergeneesmiddelen voor andere diersoorten dan runderen, schapen voor vleesproductie, varkens, kippen, honden en katten;

30. „geneesmiddelenbewaking": de wetenschap en de activiteiten die verband houden met de opsporing, beoordeling, kennis en preventie van vermoedelijke ongewenste effecten of andere met een geneesmiddel verband houdende problemen;

31. „basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem": een gedetailleerde beschrijving van het diergeneesmiddelenbewakingssysteem dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen gebruikt voor een of meer diergeneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend;

32. „controle": elke door een bevoegde autoriteit uitgevoerde taak ter controle van de naleving van deze verordening;

33. „diergeneeskundig voorschrift": een door een dierenarts afgegeven document voor een diergeneesmiddel of een geneesmiddel voor menselijk gebruik met het oog op het gebruik bij dieren;

34. „wachttijd": de minimumtermijn die, onder normale gebruiksomstandigheden, moet verstrijken tussen enerzijds de laatste toediening van het diergeneesmiddel aan een dier en anderzijds de productie van levensmiddelen die van dit dier afkomstig zijn teneinde te waarborgen dat die levensmiddelen geen residuen bevatten in hoeveelheden die schadelijk zijn voor de volksgezondheid;

35. „in de handel brengen": het voor het eerst in de gehele Unie of in een of meer lidstaten, naargelang het geval, op de markt aanbieden van een diergeneesmiddel;

36. „groothandel": iedere activiteit die erin bestaat diergeneesmiddelen aan te schaffen, te houden, te leveren of uit te voeren, al dan niet tegen betaling, uitgezonderd de kleinhandelslevering van diergeneesmiddelen aan het publiek;

37. „waterdiersoorten": diersoorten als bedoeld in punt 3 van artikel 4 van Verordening (EU) 2016/429 van het Europees Parlement en de Raad ([21]);

38. „voedselproducerende dieren": voedselproducerende dieren als gedefinieerd in artikel 2, onder b), van Verordening (EG) nr. 470/2009;

39. „wijziging": een wijziging in de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel zoals bedoeld in artikel 36;

40. „reclame voor diergeneesmiddelen": iedere uiting in verband met diergeneesmiddelen ter bevordering van het leveren, verspreiden, verkopen, voorschrijven of gebruiken van diergeneesmiddelen, met inbegrip van de verstrekking van monsters en sponsoring;

41. „signaalbeheerproces": een proces met het oog op de uitoefening van actief toezicht op gegevens inzake de bewaking van diergeneesmiddelen, teneinde die gegevens te beoordelen en te bepalen of de baten-risicobalans van die diergeneesmiddelen veranderd is teneinde de risico's voor de diergezondheid, de volksgezondheid of milieubescherming op te sporen;

([21]) Verordening (EU) 2016/429 van het Europees Parlement en de Raad van 9 maart 2016 betreffende overdraagbare dierziekten en tot wijziging en intrekking van bepaalde handelingen op het gebied van diergezondheid („diergezondheidswetgeving") (PB L 84 van 31.3.2016, blz. 1).

42. „mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu": een situatie waarin er een aanzienlijke waarschijnlijkheid bestaat dat het gebruik van een diergeneesmiddel een ernstig gevaar zal opleveren voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu;

43. „voor nieuwe therapieën bestemd diergeneesmiddel":

a) een diergeneesmiddel dat specifiek ontworpen is voor gentherapie, regeneratieve geneeskunde, weefseltechnologie, een therapie op basis van bloedproducten of faagtherapie;

b) een via nanotechnologieën verkregen diergeneesmiddel; of

c) enige andere therapie die wordt beschouwd als een opkomend gebied van de diergeneeskunde;

44. „epidemiologische eenheid": een epidemiologische eenheid als gedefinieerd in punt 39 van artikel 4 van Verordening (EU) 2016/429.

HOOFDSTUK II

VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN — ALGEMENE BEPALINGEN EN VOORSCHRIFTEN BETREFFENDE AANVRAGEN

Afdeling 1

Algemene bepalingen

Artikel 5

Vergunningen voor het in de handel brengen

1. Een diergeneesmiddel mag alleen in de handel worden gebracht wanneer een bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, overeenkomstig artikel 44, 47, 49, 52, 53 of 54 een vergunning voor het in de handel brengen van dat product heeft verleend.

2. Een vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel is voor onbepaalde tijd geldig.

3. Besluiten waarbij een vergunning voor het in de handel brengen wordt verleend, geweigerd, geschorst, ingetrokken of door middel van een wijziging wordt aangepast, worden openbaar gemaakt.

4. Een vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel wordt uitsluitend verleend aan een in de Unie gevestigde aanvrager. De eis dat de aanvrager in de Unie gevestigd moet zijn, geldt ook voor houders van een vergunning voor het in de handel brengen.

5. Een vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel dat bestemd is voor een of meer voedselproducerende diersoorten kan alleen worden verleend indien de farmacologisch werkzame stof is toegestaan overeenkomstig Verordening (EG) nr. 470/2009 en de handelingen die op basis daarvan voor de betrokken diersoort zijn vastgesteld.

6. Wanneer diergeneesmiddelen bestemd zijn voor uitsluitend als gezelschapsdier gehouden aquarium- of vijverdieren, siervissen, kooivogels, postduiven, terrariumdieren, kleine knaagdieren, fretten en konijnen, kunnen de lidstaten op hun grondgebied vrijstellingen van dit artikel toestaan, op voorwaarde dat die diergeneesmiddelen niet onderworpen zijn aan een diergeneeskundig voorschrift en dat in de lidstaat alle noodzakelijke maatregelen zijn getroffen om ongeoorloofd gebruik van die diergeneesmiddelen voor andere dieren te voorkomen.

Artikel 6

Indienen van aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen

1. Aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen worden bij de bevoegde autoriteit ingediend indien zij betrekking hebben op een van de onderstaande procedures voor de verlening van een vergunning voor het in de handel brengen:

a) de in de artikelen 46 en 47 vastgestelde nationale procedure;

b) de in de artikelen 48 en 49 vastgestelde gedecentraliseerde procedure;

c) de in de artikelen 51 en 52 vastgestelde procedure voor wederzijdse erkenning;

d) de in artikel 53 vastgestelde procedure voor vervolgerkenning.

2. Aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen worden bij het Bureau ingediend indien zij betrekking hebben op de verlening van een vergunning voor het in de handel brengen volgens de procedure voor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen als bedoeld in de artikelen 42 tot en met 45.

3. De in de leden 1 en 2 bedoelde aanvragen worden in elektronische vorm ingediend met gebruikmaking van de door het Bureau beschikbaar gestelde modellen.

4. De aanvrager is verantwoordelijk voor de juistheid van de ingediende gegevens en documentatie inzake de aanvraag.

5. Binnen 15 dagen na ontvangst van de aanvraag deelt de bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, de aanvrager mee of alle overeenkomstig artikel 8 vereiste gegevens en documentatie zijn ingediend en of de aanvraag geldig is.

6. Wanneer de bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, van oordeel is dat de aanvraag onvolledig is, stelt die autoriteit of het Bureau de aanvrager daarvan in kennis en stelt hem een termijn voor het indienen van de ontbrekende gegevens en documentatie. Indien de aanvrager verzuimt de ontbrekende gegevens en documentatie binnen de gestelde termijn te verstrekken, wordt de aanvraag geacht te zijn ingetrokken.

7. Indien de aanvrager verzuimt een volledige vertaling van de vereiste documentatie te verstrekken binnen een termijn van zes maanden na ontvangst van de gegevens bedoeld in artikel 49, lid 7, artikel 52, lid 8, of artikel 53, lid 2, wordt de aanvraag geacht te zijn ingetrokken.

Artikel 7

Talen

1. De taal of talen van de samenvatting van de productkenmerken en de gegevens op het etiket en in de bijsluiter is of zijn, tenzij de lidstaat anders bepaalt, een officiële taal of talen van de lidstaat waar het diergeneesmiddel op de markt wordt aangeboden.

2. Diergeneesmiddelen mogen in meerdere talen worden geëtiketteerd.

Afdeling 2

Voorschriften voor het dossier

Artikel 8

Gegevens die bij de aanvraag moeten worden gevoegd

1. Een aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen bevat het volgende:

a) de gegevens als beschreven in bijlage I;

b) de technische documentatie die nodig is voor het aantonen van de kwaliteit, veiligheid en de werkzaamheid van het diergeneesmiddel overeenkomstig de in bijlage II vermelde voorschriften;

c) een samenvatting van het basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem.

2. Indien de aanvraag betrekking heeft op een antimicrobieel diergeneesmiddel, wordt naast de in lid 1 genoemde gegevens, technische documentatie en samenvatting ook het volgende ingediend:

a) documentatie over de directe of indirecte risico's voor de volksgezondheid, de diergezondheid of het milieu door het gebruik van het antimicrobiële diergeneesmiddel bij dieren;

b) gegevens over risicobeperkende maatregelen voor de beperking van de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie in verband met het gebruik van het diergeneesmiddel.

3. Indien de aanvraag betrekking heeft op een diergeneesmiddel dat bestemd is voor voedselproducerende dieren en dat farmacologisch werkzame stoffen bevat die niet zijn toegestaan overeenkomstig Verordening (EG) nr. 470/2009 en andere op basis daarvan vastgestelde handelingen voor de betrokken diersoort of diersoorten, wordt naast de in lid 1 van dit artikel genoemde gegevens, technische documentatie en samenvatting, een document ingediend waarin wordt verklaard dat een geldige aanvraag tot vaststelling van maximumwaarden voor residuen bij het Bureau is ingediend overeenkomstig die verordening.

4. Lid 3 van dit artikel is niet van toepassing op diergeneesmiddelen die bestemd zijn voor paardachtigen waarvoor in het unieke, levenslang geldige identificatiedocument bedoeld in artikel 114, lid 1, onder c), van Verordening (EU) 2016/429 en alle op basis daarvan vastgestelde handelingen is aangegeven dat zij niet bestemd zijn voor de slacht voor menselijke consumptie en voor de werkzame stoffen waarvan geen vergunning is verleend overeenkomstig Verordening (EG) nr. 470/2009 of de op basis daarvan vastgestelde handelingen.

5. Indien de aanvraag betrekking heeft op een diergeneesmiddel dat geheel of gedeeltelijk bestaat uit genetisch gemodificeerde organismen in de zin van artikel 2 van Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad ([22]), wordt aan de aanvraag, naast de in lid 1 van dit artikel genoemde gegevens, technische documentatie en samenvatting, het volgende toegevoegd:

a) een kopie van de schriftelijke toestemming van de bevoegde autoriteiten voor de doelbewuste introductie van de genetisch gemodificeerde organismen in het milieu voor onderzoek- en ontwikkelingsdoeleinden, zoals voorgeschreven in deel B van Richtlijn 2001/18/EG;

b) het volledige technische dossier met de krachtens de bijlagen III en IV bij Richtlijn 2001/18/EG vereiste gegevens;

c) de milieurisicobeoordeling overeenkomstig de beginselen van bijlage II bij Richtlijn 2001/18/EG; en

d) de resultaten van alle voor onderzoeks- of ontwikkelingsdoeleinden verrichte onderzoeksactiviteiten.

6. Indien de aanvraag wordt ingediend volgens de nationale procedure van de artikelen 46 en 47, dient de aanvrager, naast de in lid 1 van dit artikel genoemde gegevens, technische documentatie en samenvatting, een verklaring in dat hij geen aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen voor hetzelfde diergeneesmiddel heeft ingediend in een andere lidstaat of in de Unie en, indien van toepassing, dat een dergelijke vergunning voor het in de handel brengen niet is verleend in een andere lidstaat of in de Unie.

Afdeling 3

Klinische proeven

Artikel 9

Klinische proeven

1. Een aanvraag voor de goedkeuring van een klinische proef wordt overeenkomstig het toepasselijk nationaal recht ingediend bij een bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de klinische proef zal plaatsvinden.

2. Voor klinische proeven wordt goedkeuring verleend op voorwaarde dat voedselproducerende dieren die in de klinische proeven worden gebruikt of de van die dieren afkomstige producten niet in de voedselketen terechtkomen, tenzij door de bevoegde autoriteit een passende wachttijd is vastgesteld.

3. De bevoegde autoriteit neemt binnen 60 dagen na ontvangst van een geldige aanvraag een besluit over de goedkeuring of afwijzing van de klinische proef.

4. De klinische proeven worden uitgevoerd met inachtneming van de internationale richtsnoeren inzake goede klinische praktijken van de internationale samenwerking voor de harmonisatie van de technische voorschriften voor de registratie van diergeneesmiddelen (VICH).

5. Teneinde de in artikel 8, lid 1, onder b), bedoelde documentatie te verstrekken, worden samen met de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen gegevens van klinische proeven ingediend.

6. Voor de beoordeling van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen kunnen gegevens van buiten de Unie uitgevoerde klinische proeven enkel in aanmerking worden genomen indien die proeven zijn ontworpen, uitgevoerd en gerapporteerd overeenkomstig de internationale richtsnoeren inzake goede klinische praktijken van de VICH.

Afdeling 4

Etikettering en bijsluiter

Artikel 10

Etikettering van de primaire verpakking van diergeneesmiddelen

1. De primaire verpakking van een diergeneesmiddel bevat de volgende gegevens en bevat, met inachtneming van artikel 11, lid 4, geen andere gegevens dan:

a) de benaming van het diergeneesmiddel, gevolgd door de sterkte en de farmaceutische vorm;

b) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stoffen per doseringseenheid of, afhankelijk van de toedieningsvorm, voor een bepaald volume of een bepaald gewicht, waarbij de algemene benamingen worden gebruikt;

([22]) 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 (PB L 106 van 17.4.2001, blz. 1).

c) het partijnummer, voorafgegaan door de vermelding „Lot";

d) de naam, handelsnaam of naam op het logo van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen;

e) de diersoort(en) waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is;

f) de uiterste gebruiksdatum, weergegeven als „mm/jjjj", voorafgegaan door de afkorting „Exp.";

g) zo nodig, bijzondere voorzorgsmaatregelen voor bewaring;

h) de toedieningsweg; en

i) indien van toepassing, de wachttijd, zelfs als die nul is.

2. De in lid 1 van dit artikel bedoelde gegevens worden opgenomen in gemakkelijk leesbare en duidelijk te begrijpen lettertypen, of in afkortingen of pictogrammen die gangbaar zijn in de gehele Unie, volgens de overeenkomstig artikel 17, lid 2, opgestelde lijst.

3. Niettegenstaande lid 1 kan een lidstaat besluiten dat op de primaire verpakking van een diergeneesmiddel dat op zijn grondgebied op de markt wordt aangeboden een identificatiecode wordt toegevoegd aan de uit hoofde van lid 1 vereiste gegevens.

Artikel 11

Etikettering van de buitenverpakking van diergeneesmiddelen

1. De buitenverpakking van een diergeneesmiddel bevat de volgende gegevens en bevat geen andere gegevens dan:

a) de in artikel 10, lid 1, bedoelde gegevens;

b) de inhoud, uitgedrukt in gewicht, volume of het aantal eenheden van de primaire verpakking van het diergeneesmiddel;

c) een waarschuwing dat het diergeneesmiddel buiten het zicht en buiten het bereik van kinderen moet worden bewaard;

d) een waarschuwing dat het diergeneesmiddel „uitsluitend voor de behandeling van dieren" bestemd is;

e) onverminderd artikel 14, lid 4, een aanbeveling om de bijsluiter te lezen;

f) bij homeopathische diergeneesmiddelen, de vermelding „homeopathisch diergeneesmiddel";

g) bij diergeneesmiddelen waarvoor geen diergeneeskundig voorschrift nodig is, de indicatie of indicaties;

h) het nummer van de vergunning voor het in de handel brengen.

2. Een lidstaat kan besluiten dat op de buitenverpakking van een diergeneesmiddel dat op zijn grondgebied op de markt wordt aangeboden een identificatiecode wordt toegevoegd aan de uit hoofde van lid 1 vereiste gegevens. Die code kan worden gebruikt ter vervanging van het in lid 1, onder h), bedoelde nummer van de vergunning voor het in de handel brengen.

3. De in lid 1 van dit artikel bedoelde gegevens worden opgenomen in gemakkelijk leesbare en duidelijk te begrijpen lettertypen, of in afkortingen of pictogrammen die gangbaar zijn in de gehele Unie, volgens de overeenkomstig artikel 17, lid 2, opgestelde lijst.

4. Indien er geen buitenverpakking is, worden alle in de leden 1 en 2 genoemde gegevens op de primaire verpakking vermeld.

Artikel 12

Etikettering van kleine primaire verpakkingseenheden van diergeneesmiddelen

1. In afwijking van artikel 10 bevatten primaire verpakkingseenheden die te klein zijn om de in dat artikel bedoelde gegevens in leesbare vorm aan te brengen de volgende gegevens en geen andere gegevens dan:

a) de benaming van het diergeneesmiddel;

b) de kwantitatieve bijzonderheden over de werkzame stoffen;

c) het partijnummer, voorafgegaan door de vermelding „Lot”;

d) de uiterste gebruiksdatum, weergegeven als „mm/jjjj”, voorafgegaan door de afkorting „Exp.”.

2. De buitenverpakking van de in lid 1 van dit artikel bedoelde primaire verpakkingseenheden bevat de krachtens artikel 11, leden 1, 2 en 3, vereiste gegevens.

Artikel 13

Aanvullende gegevens op de primaire verpakking of de buitenverpakking van diergeneesmiddelen

In afwijking van artikel 10, lid 1, artikel 11, lid 1, en artikel 12, lid 1, kunnen de lidstaten op hun grondgebied op verzoek van de aanvrager toestaan dat die aanvrager op de primaire verpakking of de buitenverpakking van een diergeneesmiddel nuttige aanvullende gegevens vermeldt die verenigbaar zijn met de samenvatting van de productkenmerken en die geen reclame voor een diergeneesmiddel vormen.

Artikel 14

Bijsluiter van diergeneesmiddelen

1. Voor elk diergeneesmiddel wordt door de houder van de vergunning voor het op de markt brengen een bijsluiter op een eenvoudige manier beschikbaar gesteld. Die bijsluiter bevat ten minste de volgende gegevens:

a) de naam of handelsnaam en de woonplaats of maatschappelijke zetel van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de fabrikant en, in voorkomend geval, van de vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen;

b) de benaming van het diergeneesmiddel, gevolgd door de sterkte en de farmaceutische vorm ervan;

c) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van werkzame stof of stoffen;

d) de diersoort(en) waarvoor het diergeneesmiddel is bestemd, de dosering voor elke diersoort, de toedieningswijze en toedieningsweg en, indien nodig, aanwijzingen voor een juiste toediening;

e) de indicaties voor gebruik;

f) de contra-indicaties en ongewenste effecten;

g) indien van toepassing, de wachttijd, zelfs als die nul is;

h) zo nodig, bijzondere voorzorgsmaatregelen voor bewaring;

i) gegevens die van essentieel belang zijn voor de veiligheid en de bescherming van de gezondheid, met inbegrip van speciale voorzorgsmaatregelen met betrekking tot het gebruik alsmede andere waarschuwingen;

j) gegevens over de in artikel 117 bedoelde inzamelingssystemen die van toepassing zijn op het betrokken diergeneesmiddel;

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

l) contactgegevens van de houder van de vergunning voor het op de markt brengen of van diens vertegenwoordiger, naargelang het geval, voor het melden van vermoedelijke ongewenste effecten;

m) indeling van het diergeneesmiddel als bedoeld in artikel 34.

2. De bijsluiter mag aanvullende informatie bevatten over de distributie, het bezit of eventuele noodzakelijke voorzorgsmaatregelen overeenkomstig de vergunning voor het in de handel brengen, mits de informatie geen reclame behelst. Die aanvullende informatie wordt in de bijsluiter duidelijk gescheiden weergegeven van de in lid 1 bedoelde informatie.

3. De bijsluiter wordt ontworpen en geschreven in leesbare, duidelijke en begrijpelijke bewoordingen en in termen die begrijpelijk zijn voor het grote publiek. De lidstaten kunnen bepalen dat de bijsluiter op papier of in elektronische vorm, of beide, beschikbaar wordt gemaakt.

4. In afwijking van lid 1 mogen de overeenkomstig dit artikel vereiste gegevens ook op de verpakking van het diergeneesmiddel worden verstrekt.

Artikel 15

Algemene voorschriften betreffende productinformatie

De in de artikelen 10 tot en met 14 genoemde gegevens zijn in overeenstemming met de samenvatting van de productkenmerken als omschreven in artikel 35.

Artikel 16

Bijsluiter van geregistreerde homeopathische diergeneesmiddelen

In afwijking van artikel 14, lid 1, bevat de bijsluiter van overeenkomstig artikel 86 geregistreerde homeopathische diergeneesmiddelen ten minste de volgende gegevens:

a) de wetenschappelijke benaming van de homeopathische grondstof of grondstoffen, gevolgd door de verdunningsgraad, met gebruikmaking van de symbolen van de Europese Farmacopee of, bij gebreke daarvan, van die van in de lidstaten officieel gebruikte farmacopees;

b) de naam of handelsnaam en de woonplaats of maatschappelijke zetel van de registratiehouder en, in voorkomend geval, van de fabrikant,

c) de toedieningswijze en, indien nodig, de toedieningsweg;

d) de farmaceutische vorm;

e) zo nodig, bijzondere voorzorgsmaatregelen voor bewaring;

f) de diersoort(en) waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is en, in voorkomend geval, de dosering voor elk van die soorten;

g) zo nodig, een speciale waarschuwing voor het homeopathische diergeneesmiddel;

h) het registratienummer;

i) de wachttijd, indien van toepassing;

j) de vermelding „homeopathisch diergeneesmiddel".

Artikel 17

Uitvoeringsbevoegdheden met betrekking tot deze afdeling

1. De Commissie stelt, in voorkomend geval, bij uitvoeringshandelingen uniforme regels vast voor de in artikel 10, lid 3, en artikel 11, lid 2, bedoelde identificatiecode. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

2. De Commissie stelt voor de toepassing van artikel 10, lid 2, en artikel 11, lid 3, door middel van uitvoeringshandelingen een lijst vast van de afkortingen en pictogrammen die gangbaar zijn in de Unie. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

3. De Commissie stelt bij uitvoeringshandelingen uniforme regels vast voor de afmetingen van de in artikel 12 bedoelde kleine primaire verpakkingseenheden. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

Afdeling 5

Specifieke voorschriften voor generieke, hybride en combinatiediergeneesmiddelen en voor aanvragen op basis van geïnformeerde toestemming en bibliografische gegevens

Artikel 18

Generieke diergeneesmiddelen

1. In afwijking van artikel 8, lid 1, onder b), wordt niet verlangd dat een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van een generiek diergeneesmiddel documentatie bevat over veiligheid en werkzaamheid als wordt voldaan aan elk van de onderstaande voorwaarden:

a) onderzoek naar de biologische beschikbaarheid heeft de biologische equivalentie van een generiek diergeneesmiddel met het referentiediergeneesmiddel aangetoond of er wordt vermeld om welke redenen een dergelijk onderzoek niet is verricht;

b) de aanvraag voldoet aan de voorschriften van bijlage II;

c) de aanvrager toont aan dat de aanvraag betrekking heeft op een generiek diergeneesmiddel van een referentiediergeneesmiddel waarvoor de in de artikelen 39 en 40 bepaalde beschermingstermijn van de technische documentatie is verstreken of binnen minder dan twee jaar verstrijkt.

2. Wanneer de werkzame stof van een generiek diergeneesmiddel uit andere zouten, esters, ethers, isomeren, mengsels van isomeren, complexen of derivaten bestaat dan de in het referentiediergeneesmiddel gebruikte werkzame stof, wordt die werkzame stof beschouwd als dezelfde werkzame stof als die van het referentiediergeneesmiddel, tenzij deze ten aanzien van eigenschappen betreffende de veiligheid of werkzaamheid aanzienlijk verschilt. Indien deze ten aanzien van die eigenschappen aanzienlijk verschilt, verstrekt de aanvrager aanvullende informatie ter staving van de veiligheid of werkzaamheid van de verschillende zouten, esters of derivaten van de werkzame stof van het referentiediergeneesmiddel waarvoor een vergunning is verleend.

3. Wanneer van een generiek diergeneesmiddel meerdere orale farmaceutische vormen met onmiddellijke afgifte worden gepresenteerd, worden zij als één enkele farmaceutische vorm beschouwd.

4. Indien voor het referentiediergeneesmiddel geen vergunning is verleend in de lidstaat waar de vergunningsaanvraag voor het generieke geneesmiddel wordt ingediend, of indien de aanvraag overeenkomstig artikel 42, lid 4, wordt ingediend en in een bepaalde lidstaat een vergunning voor het referentiediergeneesmiddel is verleend, vermeldt de aanvrager in zijn aanvraag in welke lidstaat voor het referentiediergeneesmiddel een vergunning is verleend.

5. De bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, kan bij de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de vergunning is verleend om informatie over het referentiediergeneesmiddel verzoeken. Deze informatie wordt binnen 30 dagen na ontvangst van het verzoek aan de aanvrager verstrekt.

6. De samenvatting van de productkenmerken van het generieke diergeneesmiddel is in essentie gelijk aan die van het referentiediergeneesmiddel. Dit voorschrift is echter niet van toepassing op de delen van de samenvatting van de productkenmerken van het referentiediergeneesmiddel die verwijzen naar indicaties of farmaceutische vormen die nog onder het octrooirecht vielen op het tijdstip waarop voor het generiek geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik een vergunning wordt verleend.

7. Indien de vergunning voor het referentiegeneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik vóór 1 oktober 2005 is verleend, kan een bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, de aanvrager verplichten veiligheidsgegevens te verstrekken over de potentiële risico's van het generiek diergeneesmiddel voor het milieu.

Artikel 19

Hybride diergeneesmiddelen

1. In afwijking van artikel 18, lid 1, worden de resultaten van passende preklinische studies of klinische proeven vereist wanneer het diergeneesmiddel niet aan alle kenmerken van een generiek diergeneesmiddel voldoet om een of meer van de volgende redenen:

a) er zijn veranderingen in de werkzame stof of stoffen, indicaties voor gebruik, sterkte, farmaceutische vorm of toedieningsweg van het generiek diergeneesmiddel, ten opzichte van het referentiediergeneesmiddel;

b) studies naar de biologische beschikbaarheid kunnen niet worden gebruikt om biologische equivalentie met het referentiediergeneesmiddel aan te tonen; of

c) er zijn verschillen tussen de grondstoffen of de productieprocessen van het biologische diergeneesmiddel en die van het biologische referentiediergeneesmiddel.

2. De preklinische studies of klinische proeven voor een hybride diergeneesmiddel mogen worden uitgevoerd met partijen van het referentiediergeneesmiddel waarvoor in de Unie of in een derde land een vergunning is verleend.

De aanvrager toont aan dat voor het referentiediergeneesmiddel in een derde land een vergunning is verleend overeenkomstig voorschriften die gelijkwaardig zijn aan die welke voor het referentiediergeneesmiddel zijn vastgesteld in de Unie en dat zij zo sterk op elkaar lijken dat zij elkaar in klinische proeven kunnen vervangen.

Artikel 20

Combinatiediergeneesmiddelen

In afwijking van artikel 8, lid 1, onder b), wordt voor diergeneesmiddelen die werkzame stoffen bevatten welke gebruikt worden in de samenstelling van diergeneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend, niet geëist dat er voor elke werkzame stof gegevens over de veiligheid en werkzaamheid worden verstrekt.

Artikel 21

Aanvraag op basis van geïnformeerde toestemming

In afwijking van artikel 8, lid 1, onder b), is de aanvrager van een vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel niet verplicht tot het verstrekken van de technische documentatie betreffende de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid indien hij in de vorm van een verklaring van toegang aantoont dat hij gebruik mag maken van dergelijke documentatie die is ingediend met betrekking tot het diergeneesmiddel waarvoor reeds een vergunning is verleend.

Artikel 22

Aanvraag op grond van bibliografische gegevens

1. In afwijking van artikel 8, lid 1, onder b), is de aanvrager niet verplicht tot het verstrekken van de documentatie betreffende veiligheid en werkzaamheid, indien hij aantoont dat de werkzame stoffen van het diergeneesmiddel in de diergeneeskundige praktijk in de Unie reeds ten minste 10 jaar worden gebruikt, dat hun werkzaamheid is gedocumenteerd en dat zij een aanvaardbaar veiligheidsniveau bieden.

2. De aanvraag voldoet aan de voorschriften van bijlage II.

Afdeling 6

Vergunningen voor het in de handel brengen voor beperkte markten en in uitzonderlijke omstandigheden

Artikel 23

Aanvragen voor beperkte markten

1. In afwijking van artikel 8, lid 1, onder b), is de aanvrager niet verplicht de volledige documentatie betreffende de veiligheid of de werkzaamheid te verstrekken die krachtens bijlage II is vereist, indien aan elk van de volgende voorwaarden is voldaan:

a) het voordeel van de beschikbaarheid van het diergeneesmiddel voor het dier of de volksgezondheid is groter dan het risico verbonden aan het feit dat bepaalde documenten niet zijn verstrekt;

b) de aanvrager levert het bewijs dat het diergeneesmiddel voor een beperkte markt is bestemd.

2. Wanneer voor een diergeneesmiddel een vergunning voor het in de handel brengen is verleend overeenkomstig dit artikel, wordt in de samenvatting van de productkenmerken duidelijk vermeld dat vanwege het ontbreken van volledige gegevens over de veiligheid of werkzaamheid slechts een beperkte beoordeling van de veiligheid of de werkzaamheid is uitgevoerd.

Artikel 24

Geldigheid van een vergunning voor het in de handel brengen voor een beperkte markt en procedure voor een nieuw onderzoek ervan

1. In afwijking van artikel 5, lid 2, is een vergunning voor het in de handel brengen voor een beperkte markt vijf jaar geldig.

2. Vóór het verstrijken van de in lid 1 van dit artikel bedoelde geldigheidstermijn van vijf jaar worden overeenkomstig artikel 23 verleende vergunningen voor het in de handel brengen voor een beperkte markt opnieuw onderzocht op basis van een aanvraag van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen. Die aanvraag bevat een geactualiseerde baten-risicobeoordeling.

3. Een houder van een vergunning voor het in de handel brengen voor een beperkte markt dient ten minste zes maanden vóór het verstrijken van de in lid 1 van dit artikel bedoelde geldigheidstermijn van vijf jaar een aanvraag voor een nieuw onderzoek in bij de bevoegde autoriteit die de vergunning heeft verleend of bij het Bureau, naargelang het geval. De aanvraag voor een nieuw onderzoek beperkt zich tot het aantonen dat de in artikel 23, lid 1, bedoelde voorwaarden nog steeds vervuld zijn.

4. Wanneer een aanvraag voor een nieuw onderzoek is ingediend, blijft de vergunning voor het in de handel brengen voor een beperkte markt geldig totdat de bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, over de aanvraag een besluit heeft vastgesteld.

5. De bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, beoordeelt aanvragen voor een nieuw onderzoek en voor de verlenging van de geldigheidsduur van de vergunning voor het in de handel brengen.

Op basis van die beoordeling, als de baten-risicobalans nog steeds positief is, verlengt de bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, de geldigheidsduur van de vergunning voor het in de handel brengen met aanvullende perioden van vijf jaar.

6. De bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, kan te allen tijde een vergunning voor het in de handel brengen van onbeperkte duur verlenen voor een diergeneesmiddel waarvoor een vergunning voor een beperkte markt is verleend, op voorwaarde dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voor een beperkte markt de ontbrekende gegevens inzake veiligheid of werkzaamheid als bedoeld in artikel 23, lid 1, verstrekt.

Artikel 25

Aanvragen in uitzonderlijke omstandigheden

In uitzonderlijke omstandigheden in verband met de gezondheid van mens of dier mag een aanvrager in afwijking van artikel 8, lid 1, onder b), een aanvraag indienen die niet aan alle voorschriften van die bepaling voldoet, wanneer het voordeel van de onmiddellijke beschikbaarheid op de markt van het desbetreffende diergeneesmiddel voor de gezondheid van het dier of de volksgezondheid opweegt tegen het risico dat verbonden is aan het feit dat bepaalde documenten inzake kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid niet zijn verstrekt. In dat geval is de aanvrager verplicht aan te tonen dat om objectieve en controleerbare redenen de overeenkomstig bijlage II vereiste gegevens betreffende de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid niet kunnen worden verstrekt.

Artikel 26

Voorwaarden voor een vergunning voor het in de handel brengen in uitzonderlijke omstandigheden

1. In de in artikel 25 bedoelde uitzonderlijke omstandigheden kan een vergunning voor het in de handel brengen worden verleend waarbij de houder van de vergunning voor het in de handel brengen aan een of meer van de volgende verplichtingen moet voldoen:

a) een verplichting om voorwaarden of beperkingen te introduceren, met name wat betreft de veiligheid van het diergeneesmiddel;

b) een verplichting om de bevoegde autoriteiten of het Bureau, naargelang het geval, van eventuele ongewenste effecten in verband met het gebruik van het diergeneesmiddel in kennis te stellen;

c) een verplichting om na verlening van de vergunning studies uit te voeren.

2. Wanneer voor een diergeneesmiddel een vergunning voor het in de handel brengen is verleend overeenkomstig dit artikel, wordt in de samenvatting van de productkenmerken duidelijk vermeld dat vanwege het ontbreken van volledige gegevens over de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid slechts een beperkte beoordeling van de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid is uitgevoerd.

Artikel 27

Geldigheid van een vergunning voor het in de handel brengen in uitzonderlijke omstandigheden en procedure voor een nieuw onderzoek ervan

1. In afwijking van artikel 5, lid 2, is een vergunning voor het in de handel brengen in uitzonderlijke omstandigheden één jaar geldig.

2. Vóór het verstrijken van de in lid 1 van dit artikel bedoelde geldigheidstermijn worden overeenkomstig de artikelen 25 en 26 verleende vergunningen voor het in de handel brengen opnieuw onderzocht op basis van een aanvraag van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen. Die aanvraag bevat een geactualiseerde baten-risicobeoordeling.

3. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen in uitzonderlijke omstandigheden dient ten minste drie maanden voor het verstrijken van de in lid 1 bedoelde geldigheidstermijn van één jaar een aanvraag voor een nieuw onderzoek in bij de bevoegde autoriteit die de vergunning heeft verleend of bij het Bureau, naargelang het geval. In die aanvraag voor een nieuw onderzoek wordt aangetoond dat de uitzonderlijke omstandigheden in verband met de gezondheid van mens of dier nog steeds bestaan.

4. Wanneer een aanvraag voor een nieuw onderzoek is ingediend, blijft de vergunning voor het in de handel brengen geldig totdat de bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, over de aanvraag een besluit heeft vastgesteld.

5. De bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, beoordeelt de aanvraag.

Op basis van die beoordeling, als de baten-risicobalans nog steeds positief is, verlengt de bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, de geldigheidsduur van de vergunning voor het in de handel brengen met één jaar.

6. De bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, kan te allen tijde een vergunning voor het in de handel brengen van onbeperkte duur verlenen voor een diergeneesmiddel waarvoor overeenkomstig de artikelen 25 en 26 een vergunning is verleend, op voorwaarde dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de ontbrekende gegevens inzake kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid als bedoeld in artikel 25 verstrekt.

Afdeling 7

Onderzoek van aanvragen en grondslag voor de verlening van vergunningen voor het in de handel brengen

Artikel 28

Onderzoek van aanvragen

1. De bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, waar de aanvraag overeenkomstig artikel 6 is ingediend:

a) controleert of de ingediende gegevens voldoen aan de in artikel 8 vastgestelde voorschriften;

b) beoordeelt het diergeneesmiddel aan de hand van de verstrekte documentatie betreffende de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid;

c) stelt een conclusie op over de baten-risicobalans van het diergeneesmiddel.

2. Tijdens het onderzoeksproces van aanvragen van vergunningen voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen als bedoeld in artikel 8, lid 5, van deze verordening bestaan, pleegt het Bureau het nodige overleg met de overeenkomstig Richtlijn 2001/18/EG door de Unie of de lidstaten ingestelde autoriteiten.

Artikel 29

Verzoeken aan laboratoria tijdens het onderzoek van aanvragen

1. De bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, kan bij het onderzoek van de aanvraag eisen dat een aanvrager aan het referentielaboratorium van de Europese Unie, aan een officieel laboratorium voor geneesmiddelencontrole of aan een door een lidstaat voor dit doel aangewezen laboratorium monsters verstrekt die nodig zijn om:

a) het diergeneesmiddel, de grondstoffen en, zo nodig, de tussenproducten of andere bestanddelen te testen om te waarborgen dat de door de fabrikant toegepaste en in de aanvraag beschreven controlemethoden bevredigend zijn;

b) te controleren dat bij diergeneesmiddelen die bestemd zijn voor voedselproducerende dieren de door de aanvrager voorgestelde analytische detectiemethode voor onderzoek naar de depletie van residuen bevredigend is en geschikt is om de aanwezigheid vast te stellen van residuen, met name die welke de door de Commissie overeenkomstig Verordening (EG) nr. 470/2009 vastgestelde maximumwaarde voor residuen van een farmacologisch werkzame stof overschrijden en voor officiële controles van dieren en producten van dierlijke oorsprong overeenkomstig Verordening (EU) 2017/625.

2. De in de artikelen 44, 47, 49, 52 en 53 vastgelegde termijnen worden geschorst tot de overeenkomstig lid 1 van dit artikel gevraagde monsters zijn verstrekt.

Artikel 30

Informatie over fabrikanten in derde landen

De bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, waar de aanvraag overeenkomstig artikel 6 is ingediend, vergewist zich er door middel van de in de artikelen 88, 89 en 90 vastgelegde procedure van dat de fabrikanten van diergeneesmiddelen uit derde landen in staat zijn het betrokken diergeneesmiddel te vervaardigen of controletests uit te voeren volgens de methoden als omschreven in de ter ondersteuning van de aanvraag overeenkomstig artikel 8, lid 1, ingediende documentatie. Een bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, kan de autoriteit in kwestie verzoeken gegevens over te leggen ter staving van het feit dat de fabrikanten van diergeneesmiddelen in staat zijn de in dit artikel bedoelde activiteiten uit te voeren.

Artikel 31

Aanvullende gegevens van de aanvrager

De bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, waar de aanvraag overeenkomstig artikel 6 is ingediend, stelt de aanvrager ervan in kennis indien de ingediende documentatie ter staving van de aanvraag ontoereikend is. De bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, verzoekt de aanvrager de aanvullende gegevens binnen een bepaalde termijn te verstrekken. In dat geval worden de in de artikelen 44, 47, 49, 52 en 53 vastgestelde termijnen geschorst totdat de aanvullende gegevens zijn verstrekt.

Artikel 32

Intrekking van aanvragen

1. Een aanvrager kan een bij een bevoegde autoriteit of bij het Bureau, naargelang het geval, ingediende aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen te allen tijde intrekken voordat een besluit als bedoeld in artikel 44, 47, 49, 52 of 53 is genomen.

2. Indien een aanvrager zijn bij de bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, ingediende aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen intrekt voordat het onderzoek ervan als bedoeld in artikel 28 is afgerond, deelt de aanvrager de redenen hiervoor mee aan de bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, waar de aanvraag overeenkomstig artikel 6 is ingediend.

3. De bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, maakt de informatie dat de aanvraag is ingetrokken openbaar, samen met, in voorkomend geval, het reeds opgestelde rapport of advies, waaruit alle vertrouwelijke commerciële informatie wordt weggelaten.

Artikel 33

Uitkomst van de beoordeling

1. De bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, waardoor de aanvraag overeenkomstig artikel 28 wordt onderzocht, stelt een beoordelingsrapport of een advies op. In geval van een gunstige beoordeling omvat dat beoordelingsrapport of advies:

a) een samenvatting van de productkenmerken die de in artikel 35 vastgelegde informatie bevat;

b) bijzonderheden omtrent voorwaarden of beperkingen die worden opgelegd met betrekking tot de levering of het veilige en doeltreffende gebruik van het betrokken diergeneesmiddel, met inbegrip van de indeling van het diergeneesmiddel overeenkomstig artikel 34;

c) de tekst van de etikettering en de bijsluiter als bedoeld in de artikelen 10 tot en met 14.

2. In geval van een ongunstige beoordeling omvat het in lid 1 bedoelde beoordelingsrapport of advies de motivering van de daarin geformuleerde conclusie.

Artikel 34

Classificatie van diergeneesmiddelen

1. De bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, die een in artikel 5, lid 1, bedoelde vergunning voor het in de handel brengen verleent, classificeert de volgende diergeneesmiddelen als „uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift":

a) diergeneesmiddelen die verdovende middelen, psychotrope stoffen of stoffen die vaak worden gebruikt bij de illegale vervaardiging van die middelen of stoffen bevatten, inclusief die welke vallen onder het Enkelvoudig Verdrag van de Verenigde Naties inzake verdovende middelen van 1961, zoals gewijzigd bij het Protocol van 1972, het Verdrag van de Verenigde Naties inzake psychotrope stoffen van 1971, het Verdrag van de Verenigde Naties tegen de sluikhandel in verdovende middelen en psychotrope stoffen van 1988 of wetgeving van de Unie betreffende drugsprecursoren;

b) diergeneesmiddelen voor voedselproducerende dieren;

c) antimicrobiële diergeneesmiddelen;

d) diergeneesmiddelen die bestemd zijn voor behandelingen van pathologische processen waarvoor een nauwkeurige voorafgaande diagnose is vereist, of waarvan het gebruik de diagnose of de therapie nadien kan bemoeilijken of beïnvloeden;

e) diergeneesmiddelen die worden gebruikt voor euthanasie bij dieren;

f) diergeneesmiddelen die een werkzame stof bevatten waarvoor in de Unie een vergunning voor een periode van minder dan vijf jaar is verleend;

g) immunologische diergeneesmiddelen;

h) onverminderd Richtlijn 96/22/EG van de Raad ([23]), diergeneesmiddelen die werkzame stoffen bevatten met hormonale of thyreostatische werking, of beta-agonisten.

([23]) Richtlijn 96/22/EG van de Raad van 29 april 1996 betreffende het verbod op het gebruik, in de veehouderij, van bepaalde stoffen met hormonale werking en van bepaalde stoffen met thyreostatische werking, alsmede van β-agonisten en tot intrekking van de Richtlijnen 81/602/EEG, 88/146/EEG en 88/299/EEG (PB L 125 van 23.5.1996, blz. 3).

2. De bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, kan, niettegenstaande lid 1 van dit artikel, een diergeneesmiddel classificeren als diergeneesmiddel waarvoor een diergeneeskundig voorschrift vereist is indien het overeenkomstig nationale wetgeving als verdovend middel is geclassificeerd of indien in de samenvatting van de productkenmerken als bedoeld in artikel 35 bijzondere voorzorgsmaatregelen zijn opgenomen.

3. In afwijking van lid 1 kan de bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, en behalve bij de in lid 1, onder a), c), e) en h), bedoelde diergeneesmiddelen, een diergeneesmiddel classificeren als diergeneesmiddel waarvoor geen diergeneeskundig voorschrift vereist is indien aan alle onderstaande voorwaarden is voldaan:

a) de toediening van het diergeneesmiddel beperkt zich tot farmaceutische vormen waarvoor bij het gebruik van het geneesmiddel geen specifieke kennis of vaardigheid is vereist;

b) het diergeneesmiddel vormt, ook bij onjuiste toediening, geen direct of indirect risico voor het behandelde dier of de behandelde dieren, noch voor andere dieren, voor degene die het toedient of voor het milieu;

c) de samenvatting van de productkenmerken van het diergeneesmiddel bevat geen waarschuwingen over mogelijke ernstige ongewenste effecten bij juist gebruik;

d) over het diergeneesmiddel, noch over een ander diergeneesmiddel dat dezelfde werkzame stof bevat, zijn in het verleden veelvuldig ongewenste effecten gemeld;

e) de samenvatting van de productkenmerken vermeldt geen contra-indicaties voor het gebruik van het betrokken diergeneesmiddel in combinatie met andere diergeneesmiddelen die gewoonlijk zonder voorschrift worden gebruikt;

f) de eventuele residuen in levensmiddelen die afkomstig zijn van behandelde dieren, vormen geen risico voor de volksgezondheid, ook niet bij verkeerd gebruik van het diergeneesmiddel;

g) het diergeneesmiddel vormt geen risico voor de volksgezondheid of diergezondheid wat de ontwikkeling van resistentie tegen stoffen in het diergeneesmiddel betreft, zelfs niet bij verkeerd gebruik van dit diergeneesmiddel.

Artikel 35

Samenvatting van de productkenmerken

1. De samenvatting van de productkenmerken als bedoeld in artikel 33, lid 1, onder a), bevat in onderstaande volgorde de volgende gegevens:

a) de benaming van het diergeneesmiddel, gevolgd door de sterkte en de farmaceutische vorm en, in voorkomend geval, een lijst van de benamingen van het diergeneesmiddel waaronder in verschillende lidstaten een vergunning is verleend;

b) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de werkzame stof of stoffen en de kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen waarbij hun algemene benaming wordt gegeven dan wel hun chemische beschrijving en hun kwantitatieve samenstelling, als die informatie onmisbaar is voor een juiste toediening van het diergeneesmiddel;

c) klinische gegevens:

   i) de diersoort(en) waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is;

   ii) indicaties voor gebruik voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is;

   iii) contra-indicaties;

   iv) speciale waarschuwingen;

   v) speciale voorzorgsmaatregelen voor het gebruik, waaronder met name speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de diersoort(en) waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is, speciale voorzorgsmaatregelen die in acht moeten worden genomen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient en speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu;

   vi) de frequentie en ernst van ongewenste effecten;

   vii) gebruik tijdens de dracht, lactatie of leg;

   viii) interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie;

   ix) toedieningsweg en dosering;

x) symptomen van overdosering en, in voorkomend geval, spoedbehandeling en tegengiffen bij overdosering;

xi) speciale beperkingen voor gebruik;

xii) speciale voorwaarden voor het gebruik, met inbegrip van beperkingen op het gebruik van antimicrobiële en antiparasitaire diergeneesmiddelen om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken;

xiii) indien van toepassing, de wachttijden, zelfs als die nul zijn;

d) farmacologische eigenschappen:

i) Anatomisch Therapeutisch Chemisch Classificatie voor diergeneesmiddelen („ATCvet-code");

ii) farmacodynamische eigenschappen;

iii) farmacokinetische eigenschappen.

In het geval van een immunologisch diergeneesmiddel, immunologische eigenschappen in plaats van het onder i), ii) en iii) genoemde;

e) farmaceutische gegevens:

i) belangrijkste onverenigbaarheden;

ii) houdbaarheidstermijn, indien van toepassing na reconstitutie van het diergeneesmiddel of na de eerste opening van de primaire verpakking;

iii) bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren;

iv) aard en samenstelling van de primaire verpakking;

v) een verplichting tot het gebruik van terugnameregelingen voor diergeneesmiddelen, voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal, alsook, indien nodig, aanvullende voorzorgsmaatregelen met betrekking tot het verwijderen van gevaarlijk afval afkomstig van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijk middelen voortkomend afvalmateriaal;

f) naam van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen;

g) nummer of nummers van de vergunning voor het in de handel brengen;

h) datum van de eerste vergunning voor het in de handel brengen;

i) datum van de laatste herziening van de samenvatting van de productkenmerken;

j) indien van toepassing, voor de in artikel 23 of 25 genoemde diergeneesmiddelen de vermelding:

i) „vergunning voor het in de handel brengen verleend voor een beperkte markt, waardoor de beoordeling heeft plaatsgevonden op basis van aangepaste voorschriften betreffende de documentatie"; of

ii) „vergunning voor het in de handel brengen in uitzonderlijke omstandigheden, waardoor de beoordeling heeft plaatsgevonden op basis van aangepaste voorschriften betreffende de documentatie";

k) gegevens over de in artikel 117 bedoelde inzamelingssystemen die van toepassing zijn op het betrokken diergeneesmiddel;

l) indeling van het diergeneesmiddel als bedoeld in artikel 34 voor elke lidstaat waar voor dat geneesmiddel een vergunning is verleend.

2. Bij generieke diergeneesmiddelen mogen de delen van de samenvatting van de productkenmerken van het referentiediergeneesmiddel die verwijzen naar indicaties of farmaceutische vormen die in een lidstaat onder het octrooirecht vallen op het tijdstip waarop het generiek diergeneesmiddel in de handel wordt gebracht, worden weggelaten.

Artikel 36

Besluiten over de verlening van vergunningen voor het in de handel brengen

1. De in artikel 5, lid 1, bedoelde besluiten tot verlening van vergunningen voor het in de handel brengen worden genomen op basis van de documenten die zijn opgesteld overeenkomstig artikel 33, lid 1, en vermelden alle eventuele voorwaarden voor het in de handel brengen van het diergeneesmiddel en de samenvatting van de productkenmerken („de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen").

2. Indien de aanvraag betrekking heeft op een antimicrobieel diergeneesmiddel, kan de bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verlangen dat hij na de verlening van de vergunning studies uitvoert om ervoor te zorgen dat de baten-risicobalans positief blijft, gezien de mogelijke ontwikkeling van antimicrobiële resistentie.

Artikel 37

Besluiten tot weigering van een vergunning voor het in de handel brengen

1. Besluiten tot weigering van een vergunning voor het in de handel brengen als bedoeld in artikel 5, lid 1, worden genomen op basis van de documenten die zijn opgesteld overeenkomstig artikel 33, lid 1, worden terdege gemotiveerd en vermelden de redenen voor weigering.

2. Een vergunning voor het in de handel brengen wordt geweigerd indien sprake is van een of meer van de volgende omstandigheden:

a) de aanvraag voldoet niet aan dit hoofdstuk;

b) de baten-risicobalans van het diergeneesmiddel is negatief;

c) de aanvrager heeft niet voldoende informatie verstrekt over de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van het diergeneesmiddel;

d) het diergeneesmiddel is een antimicrobieel diergeneesmiddel, dat aangeboden wordt voor gebruik als rendementsverhogend middel om de groei van de daarmee behandelde dieren te stimuleren of de opbrengst van deze dieren te verhogen;

e) de voorgestelde wachttijd is niet lang genoeg om de voedselveiligheid te garanderen of is onvoldoende onderbouwd;

f) het risico voor de volksgezondheid in het geval van ontwikkeling van antimicrobiële of antiparasitaire resistentie is groter dan de voordelen van het diergeneesmiddel voor de diergezondheid;

g) de aanvrager heeft de werkzaamheid voor de diersoort(en) waarvoor het geneesmiddel bestemd is, onvoldoende aangetoond;

h) de kwalitatieve of kwantitatieve samenstelling van het diergeneesmiddel is niet zoals in de aanvraag is vermeld;

i) er is onvoldoende aandacht besteed aan risico's voor de volksgezondheid, de diergezondheid of het milieu; of

j) de werkzame stof in het diergeneesmiddel voldoet aan de criteria om als persistent, bioaccumulerend en toxisch of zeer persistent en zeer bioaccumulerend te worden aangemerkt en het diergeneesmiddel is bestemd voor gebruik bij voedselproducerende dieren, tenzij aangetoond is dat de werkzame stof essentieel is om een ernstige bedreiging voor de diergezondheid te voorkomen of te beheersen.

3. Een vergunning voor het in de handel brengen van een antimicrobieel diergeneesmiddel wordt geweigerd als de antimicrobiële stof overeenkomstig lid 5 is voorbehouden voor de behandeling van bepaalde infecties bij de mens.

4. Om de werking van antimicrobiële stoffen in de mens te behouden, stelt de Commissie overeenkomstig artikel 147 gedelegeerde handelingen vast om de voorschriften van deze verordening aan te vullen door de criteria vast te stellen voor het aanwijzen van de antimicrobiële stoffen die voorbehouden moeten worden voor de behandeling van bepaalde infecties bij de mens.

5. De Commissie wijst door middel van uitvoeringshandelingen antimicrobiële stoffen of groepen van antimicrobiële stoffen aan die worden voorbehouden voor de behandeling van bepaalde infecties bij de mens. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

6. Bij het vaststellen van de in de leden 4 en 5 bedoelde handelingen houdt de Commissie rekening met het wetenschappelijk advies van het Bureau, de EFSA en andere relevante agentschappen van de Unie.

Afdeling 8

Bescherming van technische documentatie

Artikel 38

Bescherming van technische documentatie

1. Onverminderd de voorschriften en verplichtingen die zijn vastgesteld in Richtlijn 2010/63/EU, mag naar technische documentatie betreffende de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid die oorspronkelijk werd ingediend voor het verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen of een wijziging daarvan, niet worden verwezen door andere aanvragers van een vergunning voor het in de handel brengen of van een wijziging van de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel, tenzij:

a) de beschermingstermijn voor technische documentatie zoals beschreven in de artikelen 39 en 40 van deze verordening is verstreken of binnen minder dan twee jaar zal verstrijken;

b) de aanvragers met betrekking tot die documenten schriftelijke toestemming in de vorm van een verklaring van toegang hebben verkregen.

2. De bescherming van de technische documentatie als beschreven in lid 1 („bescherming van technische documentatie") is ook van toepassing in lidstaten waar geen vergunning voor het diergeneesmiddel is verleend of waar die vergunning niet meer geldig is.

3. Een vergunning voor het in de handel brengen of een wijziging in de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen die enkel verschilt van de eerder aan dezelfde houder van de vergunning verleende vergunning voor het in de handel brengen ten aanzien van de diersoort(en) waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is, de sterkte, farmaceutische vormen, toedieningswegen of presentaties, wordt voor de toepassing van de regels betreffende de bescherming van technische documentatie beschouwd als dezelfde, eerder aan dezelfde houder van de vergunning voor het in de handel brengen verleende, vergunning voor het in de handel brengen.

Artikel 39

Beschermingstermijn voor technische documentatie

1. De beschermingstermijn voor technische documentatie bedraagt:

a) 10 jaar voor diergeneesmiddelen voor runderen, schapen voor vleesproductie, varkens, kippen, honden en katten;

b) 14 jaar voor antimicrobiële diergeneesmiddelen voor runderen, schapen voor vleesproductie, varkens, kippen, honden en katten die een antimicrobieel werkzame stof bevatten die op de datum van indiening van de aanvraag geen werkzame stof was in een diergeneesmiddel waarvoor binnen de Unie een vergunning was verleend;

c) 18 jaar voor diergeneesmiddelen voor bijen;

d) 14 jaar voor diergeneesmiddelen voor andere dan de onder a) en c) vermelde diersoorten.

2. De bescherming van technische documentatie geldt vanaf de dag waarop de vergunning voor het in de handel brengen van het diergeneesmiddel overeenkomstig artikel 5, lid 1, is verleend.

Artikel 40

Verlenging van de beschermingstermijnen en aanvullende beschermingstermijnen voor technische documentatie

1. Wanneer de eerste vergunning voor het in de handel brengen is verleend voor meer dan één in artikel 39, lid 1, onder a) of b), bedoelde diersoort, of overeenkomstig artikel 67 een wijziging wordt goedgekeurd waardoor de vergunning voor het in de handel brengen wordt uitgebreid tot een andere in artikel 39, lid 1, onder a) of b), vermelde diersoort, wordt de in artikel 39 bedoelde beschermingstermijn voor elke aanvullende doeldiersoort met één jaar verlengd, op voorwaarde dat in het geval van een wijziging de aanvraag ten minste drie jaar vóór het verstrijken van de beschermingstermijn als bedoeld in artikel 39, lid 1, onder a) of b), is ingediend.

2. Wanneer de eerste vergunning voor het in de handel brengen is verleend voor meer dan één in artikel 39, lid 1, onder d), bedoelde diersoort, of overeenkomstig artikel 67 een wijziging wordt goedgekeurd waardoor de vergunning voor het in de handel brengen wordt uitgebreid tot een andere, niet in artikel 39, lid 1, onder a), vermelde diersoort, wordt de in artikel 39 bedoelde beschermingstermijn met vier jaar verlengd, op voorwaarde dat in het geval van een wijziging de aanvraag ten minste drie jaar vóór het verstrijken van de beschermingstermijn als bedoeld in artikel 39, lid 1, onder d), is ingediend.

3. De in artikel 39 bedoelde beschermingstermijn voor technische documentatie inzake de eerste vergunning voor het in de handel brengen, eventueel verlengd met aanvullende beschermingstermijnen als gevolg van wijzigingen of nieuwe vergunningen die toebehoren aan dezelfde vergunning voor het in de handel brengen, duurt maximaal 18 jaar.

4. Wanneer een aanvrager van een vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel of van een wijziging in de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen een aanvraag voor de vaststelling van een maximumwaarde voor residuen overeenkomstig Verordening (EG) nr. 470/2009 indient en tijdens de aanvraagprocedure veiligheids- en residuonderzoeken en preklinische studies en klinische proeven indient, mogen andere aanvragers gedurende een periode van vijf jaar na het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen waarvoor zij zijn uitgevoerd, niet verwijzen naar de resultaten van die onderzoeken, studies en proeven. Het verbod op het gebruik van die resultaten is niet van toepassing indien de andere aanvragers een verklaring van toegang met betrekking tot die onderzoeken, studies en proeven hebben verkregen.

5. Indien een overeenkomstig artikel 67 goedgekeurde wijziging in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen een verandering in de farmaceutische vorm, toedieningsweg of dosering behelst, die volgens het Bureau of de in artikel 66 genoemde bevoegde autoriteiten aantoonbaar leidt tot:

a) een vermindering van de antimicrobiële of antiparasitaire resistentie, of

b) een verbetering van de baten-risicobalans van het diergeneesmiddel,

genieten de resultaten van de preklinische studies of klinische proeven in kwestie vier jaar bescherming.

Het verbod op het gebruik van die resultaten is niet van toepassing indien de andere aanvragers een verklaring van toegang met betrekking tot die studies en proeven hebben verkregen.

Artikel 41

Rechten in verband met octrooien

Het uitvoeren van de noodzakelijke onderzoeken, studies en proeven met het oog op het aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig artikel 18 wordt niet beschouwd als een inbreuk op rechten in verband met octrooien of aanvullende beschermingscertificaten voor diergeneesmiddelen en geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

HOOFDSTUK III

PROCEDURES VOOR VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Afdeling 1

Vergunningen voor het in de handel brengen die in de gehele Unie geldig zijn („gecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen")

Artikel 42

Toepassingsgebied van de procedure voor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen

1. Gecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen zijn in de gehele Unie geldig.

2. De procedure voor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen is van toepassing op de volgende diergeneesmiddelen:

a) diergeneesmiddelen die zijn ontwikkeld met behulp van één van de volgende biotechnologische procedés:

   i) recombinant-DNA-technologie;

   ii) gecontroleerde expressie van genen die coderen voor biologisch actieve eiwitten in prokaryoten en eukaryoten, met inbegrip van getransformeerde cellen van zoogdieren;

   iii) op hybridomen en monoklonale antilichamen gebaseerde methoden;

b) diergeneesmiddelen die in de eerste plaats bedoeld zijn voor gebruik als rendementsverhogende middelen om de groei van de daarmee behandelde dieren te stimuleren of de opbrengst van deze dieren te verhogen;

c) diergeneesmiddelen die een werkzame stof bevatten waarvoor in de Unie op de datum van indiening van de aanvraag geen vergunning is verleend als diergeneesmiddel;

d) biologische diergeneesmiddelen die gemanipuleerde allogene weefsels of cellen bevatten of daaruit zijn opgebouwd;

e) voor nieuwe therapieën bestemde diergeneesmiddelen.

3. De punten d) en e) van lid 2 zijn niet van toepassing op diergeneesmiddelen die uitsluitend bestaan uit bloedbestanddelen.

4. Voor andere diergeneesmiddelen dan de in lid 2 genoemde, kan een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen worden verleend indien voor het diergeneesmiddel in de Unie geen andere vergunning voor het in de handel brengen is verleend.

Artikel 43

Aanvraag voor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen

1. Een aanvraag voor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend bij het Bureau. De aanvraag gaat vergezeld van de aan het Bureau verschuldigde vergoeding voor het onderzoek van de aanvraag.

2. De aanvraag voor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel vermeldt slechts één benaming voor het diergeneesmiddel die in de gehele Unie moet worden gebruikt.

Artikel 44

Procedure voor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen

1. Het Bureau beoordeelt de in artikel 43 bedoelde aanvraag. Het stelt, als uitkomst van de beoordeling, een advies op dat de in artikel 33 bedoelde gegevens bevat.

2. Het Bureau verstrekt het in lid 1 bedoelde advies binnen 210 dagen na ontvangst van een geldige aanvraag. In uitzonderlijke gevallen waarbij bijzondere deskundigheid is vereist, kan de termijn met maximaal 90 dagen worden verlengd.

3. Bij het indienen van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen die van groot belang zijn uit het oogpunt van de diergezondheid en therapeutische innovatie, kan de aanvrager verzoeken om een versnelde beoordelingsprocedure. Het verzoek wordt naar behoren gemotiveerd. Indien het Bureau het verzoek inwilligt, wordt de termijn van 210 dagen ingekort tot 150 dagen.

4. Het Bureau zendt het advies aan de aanvrager. Binnen 15 dagen na ontvangst van het advies kan de aanvrager het Bureau schriftelijk in kennis stellen van zijn voornemen om een heroverweging van het advies te vragen. In dat geval is artikel 45 van toepassing.

5. Indien de aanvrager het Bureau niet schriftelijk in kennis heeft gesteld overeenkomstig lid 4, zendt het Bureau zijn advies onverwijld aan de Commissie toe.

6. De Commissie kan het Bureau om verduidelijking verzoeken met betrekking tot de inhoud van het advies; in dat geval geeft het Bureau binnen 90 dagen antwoord op het verzoek.

7. Binnen de door het Bureau gestelde termijn, maar uiterlijk op de dag waarop het ontwerpbesluit wordt toegezonden aan de bevoegde autoriteiten overeenkomstig lid 8 van dit artikel, dient de aanvrager bij het Bureau overeenkomstig artikel 7 de noodzakelijke vertalingen in van de samenvatting van de productkenmerken, de bijsluiter en de etikettering.

8. Binnen 15 dagen na ontvangst van het advies van het Bureau stelt de Commissie met betrekking tot de aanvraag een ontwerpbesluit op. Indien het ontwerpbesluit inhoudt dat een vergunning voor het in de handel brengen wordt verleend, wordt het overeenkomstig lid 1 opgestelde advies van het Bureau bij het ontwerp gevoegd. Indien het ontwerpbesluit afwijkt van het advies van het Bureau, voegt de Commissie een gedetailleerde uiteenzetting van de redenen voor de afwijkingen bij. De Commissie zendt het ontwerpbesluit aan de bevoegde autoriteiten van de lidstaten en aan de aanvrager.

9. Op basis van het ontwerpbesluit stelt de Commissie door middel van uitvoeringshandelingen een besluit vast over het verlenen of weigeren van een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen in overeenstemming met deze afdeling en op basis van het advies van het Bureau. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

10. Het Bureau maakt zijn advies openbaar, met weglating van eventuele commercieel vertrouwelijke informatie.

Artikel 45

Heroverweging van het advies van het Bureau

1. Wanneer de aanvrager overeenkomstig artikel 44, lid 4, om heroverweging van het advies van het Bureau verzoekt, zendt hij binnen 60 dagen na ontvangst van het advies de gedetailleerde motivering van dat verzoek toe aan het Bureau.

2. Binnen 90 dagen na ontvangst van de gedetailleerde motivering heroverweegt het Bureau zijn advies. De conclusies en de redenen voor die conclusies worden bij zijn advies gevoegd en maken daar een integrerend deel van uit.

3. Binnen 15 dagen na de heroverweging van het advies zendt het Bureau zijn advies toe aan de Commissie en de aanvrager.

4. Na de in lid 3 van dit artikel beschreven procedure, zijn de leden 6 tot en met 10 van artikel 44 van toepassing.

Afdeling 2

Vergunningen voor het in de handel brengen die slechts in één lidstaat geldig zijn („nationale vergunningen voor het in de handel brengen”)

Artikel 46

Toepassingsgebied van de nationale vergunning voor het in de handel brengen

1. Een aanvraag voor een nationale vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend bij de bevoegde autoriteit in de lidstaat waar om de vergunning wordt verzocht. De bevoegde autoriteit verleent een nationale vergunning voor het in de handel brengen in overeenstemming met deze afdeling en met de toepasselijke nationale wetgeving. Een nationale vergunning voor het in de handel brengen is alleen geldig in de lidstaat van de bevoegde autoriteit die ze verleend heeft.

2. Nationale vergunningen voor het in de handel brengen worden niet verleend voor diergeneesmiddelen die vallen onder het toepassingsgebied van artikel 42, lid 2, of waarvoor een nationale vergunning voor het in de handel brengen is verleend, of waarvoor in een andere lidstaat een aanvraag voor een nationale vergunning voor het in de handel brengen loopt op het tijdstip van de aanvraag.

Artikel 47

Procedure voor een nationale vergunning voor het in de handel brengen

1. De procedure voor het verlenen of weigeren van een nationale vergunning voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen wordt uiterlijk binnen 210 dagen na het indienen van de geldige aanvraag voltooid.

2. De bevoegde autoriteit stelt een beoordelingsrapport op dat de in artikel 33 bedoelde gegevens bevat.

3. De bevoegde autoriteit maakt het beoordelingsrapport openbaar, met weglating van eventuele commercieel vertrouwelijke informatie.

Afdeling 3

Vergunningen voor het in de handel brengen die in verschillende lidstaten geldig zijn („gedecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen")

Artikel 48

Toepassingsgebied van gedecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen

1. Gedecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen worden door de bevoegde autoriteiten in de lidstaten waar de aanvrager een vergunning voor het in de handel brengen tracht te verkrijgen („de betrokken lidstaten") verleend in overeenstemming met deze afdeling. Dergelijke gedecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen zijn geldig in die lidstaten.

2. Gedecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen worden niet verleend voor diergeneesmiddelen waarvoor een nationale vergunning voor het in de handel brengen is verleend of waarvoor een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen loopt, of die vallen onder het toepassingsgebied van artikel 42, lid 2.

Artikel 49

Procedure voor een gedecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen

1. Een aanvraag voor een gedecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend bij de bevoegde autoriteit in de lidstaat die de aanvrager heeft gekozen om een beoordelingsrapport op te stellen en om te handelen in overeenstemming met deze afdeling („de referentielidstaat"), en bij de bevoegde autoriteiten in de andere betrokken lidstaten.

2. In de aanvraag worden de betrokken lidstaten vermeld.

3. Indien de aanvrager aangeeft dat een of meer van de betrokken lidstaten niet langer als zodanig worden beschouwd, verstrekken de bevoegde autoriteiten in die lidstaten aan de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat en de bevoegde autoriteiten in de andere betrokken lidstaten alle gegevens die zij van belang achten in verband met de intrekking van de aanvraag.

4. De bevoegde autoriteit in de referentielidstaat stelt binnen 120 dagen na ontvangst van een geldige aanvraag een beoordelingsrapport op met de in artikel 33 bedoelde gegevens en zendt dit toe aan de bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten en aan de aanvrager.

5. Binnen 90 dagen na ontvangst van het in lid 4 bedoelde beoordelingsrapport onderzoeken de bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten dat rapport en delen zij de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat mee of zij hiertegen bezwaren hebben op grond van het feit dat het diergeneesmiddel een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu zou kunnen vormen. Het beoordelingsrapport dat het resultaat is van dat onderzoek wordt door de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat toegezonden aan de bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten en aan de aanvrager.

6. Op verzoek van de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat of van de bevoegde autoriteit in een betrokken lidstaat wordt de coördinatiegroep bijeengeroepen om het beoordelingsrapport te onderzoeken binnen de in lid 5 genoemde termijn.

7. Indien het beoordelingsrapport gunstig is en geen van de bevoegde autoriteiten de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat in kennis heeft gesteld van een bezwaar daartegen als bedoeld in lid 5, legt de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat vast dat er overeenstemming is bereikt, sluit zij de procedure af en stelt zij de aanvrager en de bevoegde autoriteiten in alle lidstaten daarvan onverwijld in kennis. Zodra de bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten de informatie over de overeenstemming hebben ontvangen van de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat en de volledige vertalingen van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter hebben ontvangen van de aanvrager, verlenen zij binnen 30 dagen een vergunning voor het in de handel brengen in overeenstemming met het beoordelingsrapport.

8. Indien het beoordelingsrapport ongunstig is en geen van de bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat in kennis heeft gesteld van een bezwaar daartegen als uiteengezet in lid 5, legt de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat vast dat er is geweigerd een vergunning voor het in de handel brengen te verlenen, sluit zij de procedure af en stelt zij de aanvrager en de bevoegde autoriteiten in alle lidstaten daarvan onverwijld in kennis.

9. Indien een bevoegde autoriteit in een betrokken lidstaat de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat in kennis stelt van een bezwaar tegen het beoordelingsrapport overeenkomstig lid 5 van dit artikel, is de procedure van artikel 54 van toepassing.

10. Indien de bevoegde autoriteit in een betrokken lidstaat op enig moment in de procedure voor een gedecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen de in artikel 110, lid 1, genoemde redenen aanvoert om het diergeneesmiddel te verbieden, wordt die lidstaat niet langer beschouwd als een betrokken lidstaat.

11. De bevoegde autoriteit in de referentielidstaat maakt het beoordelingsrapport openbaar, met weglating van eventuele commercieel vertrouwelijke informatie.

Artikel 50

Verzoek van de aanvrager om heroverweging van het beoordelingsrapport

1. Binnen 15 dagen na ontvangst van het in artikel 49, lid 5, bedoelde beoordelingsrapport kan de aanvrager bij de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat schriftelijk verzoeken om heroverweging van het beoordelingsrapport. In dat geval zendt de aanvrager binnen 60 dagen na ontvangst van dat beoordelingsrapport een gedetailleerde motivering van een dergelijk verzoek toe aan de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat. De bevoegde autoriteit in de referentielidstaat zendt dat verzoek en de gedetailleerde motivering onverwijld toe aan de coördinatiegroep.

2. Binnen 60 dagen na ontvangst van de gedetailleerde motivering van het verzoek om heroverweging van het beoordelingsrapport heroverweegt de coördinatiegroep het beoordelingsrapport. De conclusies van de coördinatiegroep en de redenen voor die conclusies worden bij het beoordelingsrapport gevoegd en maken daar integraal deel van uit.

3. Binnen 15 dagen na de heroverweging van het beoordelingsrapport zendt de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat het beoordelingsrapport aan de aanvrager toe.

4. Na de procedure van lid 3 van dit artikel, zijn de leden 7, 8, 10 en 11 van artikel 49 van toepassing.

Afdeling 4

Wederzijdse erkenning van nationale vergunningen voor het in de handel brengen

Artikel 51

Toepassingsgebied van de wederzijdse erkenning van nationale vergunningen voor het in de handel brengen

Overeenkomstig artikel 47 verleende nationale vergunningen voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen worden in andere lidstaten erkend overeenkomstig de procedure van artikel 52.

Artikel 52

Procedure voor de wederzijdse erkenning van nationale vergunningen voor het in de handel brengen

1. Een aanvraag voor de wederzijdse erkenning van een nationale vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend bij de bevoegde autoriteit in de lidstaat die overeenkomstig artikel 47 de nationale vergunning voor het in de handel brengen heeft verleend („de referentielidstaat") en bij de bevoegde autoriteiten in de lidstaten waar de aanvrager een vergunning voor het in de handel brengen tracht te verkrijgen („de betrokken lidstaten").

2. In de aanvraag voor wederzijdse erkenning worden de betrokken lidstaten vermeld.

3. De periode tussen het besluit tot verlening van de nationale vergunning voor het in de handel brengen en de indiening van de aanvraag tot wederzijdse erkenning van die nationale vergunning voor het in de handel brengen, bedraagt ten minste zes maanden.

4. Indien de aanvrager aangeeft dat een of meer van de betrokken lidstaten niet langer als zodanig worden beschouwd, verstrekken de bevoegde autoriteiten in die lidstaten de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat en de bevoegde autoriteiten in de andere betrokken lidstaten alle gegevens die zij van belang achten in verband met de intrekking van de aanvraag.

5. De bevoegde autoriteit in de referentielidstaat stelt binnen 90 dagen na ontvangst van een geldige aanvraag voor wederzijdse erkenning een bijgewerkt beoordelingsrapport op met daarin de in artikel 33 bedoelde gegevens voor het diergeneesmiddel en zendt dit toe aan de bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten en aan de aanvrager.

6. Binnen 90 dagen na ontvangst van het in lid 5 bedoelde bijgewerkte beoordelingsrapport onderzoeken de bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten dat rapport en delen zij de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat mee of zij hiertegen bezwaren hebben op grond van het feit dat het diergeneesmiddel een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu zou kunnen vormen. De bevoegde autoriteit in de referentielidstaat zendt het beoordelingsrapport dat het resultaat is van dat onderzoek toe aan de bevoegde autoriteiten in de andere betrokken lidstaten en aan de aanvrager.

7. Op verzoek van de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat of de bevoegde autoriteit in een betrokken lidstaat wordt de coördinatiegroep bijeengeroepen om het bijgewerkte beoordelingsrapport te onderzoeken binnen de in lid 6 genoemde termijn.

8. Indien geen van de bevoegde autoriteiten van een betrokken lidstaat de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat in kennis heeft gesteld van een bezwaar tegen het bijgewerkte beoordelingsrapport, als beschreven in lid 6, legt de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat vast dat er overeenstemming is bereikt, sluit zij de procedure af en stelt zij de aanvrager en de bevoegde autoriteiten in alle lidstaten daarvan onverwijld in kennis. Zodra de bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten de informatie over de overeenstemming hebben ontvangen van de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat en de volledige vertalingen van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter hebben ontvangen van de aanvrager, verlenen zij binnen 30 dagen een vergunning voor het in de handel brengen in overeenstemming met het bijgewerkte beoordelingsrapport.

9. Indien een bevoegde autoriteit in een betrokken lidstaat de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat in kennis stelt van een bezwaar tegen het bijgewerkte beoordelingsrapport overeenkomstig lid 6 van dit artikel, is de procedure van artikel 54 van toepassing.

10. Indien de bevoegde autoriteit in een betrokken lidstaat op enig moment in de procedure voor wederzijdse erkenning de in artikel 110, lid 1, genoemde redenen aanvoert om het diergeneesmiddel te verbieden, wordt die lidstaat niet langer beschouwd als een betrokken lidstaat.

11. De bevoegde autoriteit in de referentielidstaat maakt het beoordelingsrapport openbaar, met weglating van eventuele commercieel vertrouwelijke informatie.

Afdeling 5

Vervolgerkenning in de procedures voor wederzijdse erkenning en voor gedecentraliseerde vergunningen voor het in de handel brengen

Artikel 53

Vervolgerkenning van vergunningen voor het in de handel brengen door aanvullende betrokken lidstaten

1. Na de voltooiing van een gedecentraliseerde procedure volgens artikel 49 of een procedure voor wederzijdse erkenning volgens artikel 52 voor de verlening van een vergunning voor het in de handel brengen, kan de houder van een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig de procedure van dit artikel bij de bevoegde autoriteiten in aanvullende betrokken lidstaten en bij de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat, als bedoeld in — naargelang het geval — artikel 49 of 52, een aanvraag indienen voor een vergunning voor het in handel brengen van een diergeneesmiddel. Naast de in artikel 8 bedoelde gegevens omvat de aanvraag:

a) een lijst van alle besluiten tot verlening, schorsing of intrekking van vergunningen voor het in de handel brengen die betrekking hebben op dat diergeneesmiddel;

b) gegevens over de wijzigingen die zijn aangebracht sinds de vergunning voor het in de handel brengen werd verleend via de gedecentraliseerde procedure van artikel 49, lid 7, of via de procedure voor wederzijdse erkenning van artikel 52, lid 8;

c) een samenvattend verslag over de gegevens inzake geneesmiddelenbewaking.

2. De bevoegde autoriteit in de referentielidstaat als bedoeld in artikel 49 of 52, naargelang het geval, zendt binnen 60 dagen het besluit tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen en alle wijzigingen daarvan toe aan de bevoegde autoriteiten in de aanvullende betrokken lidstaten, en stelt binnen die termijn een bijgewerkt beoordelingsrapport op over die vergunning voor het in de handel brengen en die eventuele wijzigingen, zendt dat rapport door en stelt de aanvrager daarvan in kennis.

3. De bevoegde autoriteit in een aanvullende betrokken lidstaat verleent, zodra zij zowel de in lid 1 bedoelde gegevens en informatie als de volledige vertalingen van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter heeft ontvangen, binnen 60 dagen een vergunning voor het in de handel brengen in overeenstemming met het in lid 2 bedoelde bijgewerkte beoordelingsrapport.

4. In afwijking van lid 3 van dit artikel maakt de bevoegde autoriteit in een aanvullende betrokken lidstaat, indien zij redenen heeft om te weigeren een vergunning voor het in de handel brengen te verlenen op grond van het feit dat het diergeneesmiddel een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu zou kunnen vormen, binnen 60 dagen na ontvangst van zowel de in lid 1 bedoelde gegevens en informatie als het in lid 2 van dit artikel bedoelde bijgewerkte beoordelingsrapport haar bezwaren kenbaar en stuurt zij een gedetailleerde uiteenzetting van de redenen toe aan de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat als bedoeld in artikel 49 of 52, naargelang het geval, en aan de bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten als bedoeld in die artikelen, alsmede aan de aanvrager.

5. Indien er overeenkomstig lid 4 bezwaren kenbaar zijn gemaakt door de bevoegde autoriteit in een aanvullende betrokken lidstaat, zet de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat passende stappen om tot overeenstemming te komen met betrekking tot de geuite bezwaren. De bevoegde autoriteiten in de referentielidstaat en in de aanvullende betrokken lidstaat doen al het mogelijke om tot overeenstemming te komen over de te nemen maatregelen.

6. De bevoegde autoriteit in de referentielidstaat biedt de aanvrager de gelegenheid om mondeling of schriftelijk zijn standpunt over de bezwaren van de bevoegde autoriteit in een aanvullende betrokken lidstaat toe te lichten.

7. Indien er dankzij de door de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat gezette stappen overeenstemming wordt bereikt tussen de bevoegde autoriteiten in de referentielidstaat en in de lidstaten die al een vergunning voor het in de handel brengen hebben verleend en de bevoegde autoriteiten in de aanvullende betrokken lidstaten, verlenen de bevoegde autoriteiten in de aanvullende betrokken lidstaten overeenkomstig lid 3 een vergunning voor het in de handel brengen.

8. Indien de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat er niet in geslaagd is om binnen 60 dagen na de datum waarop de in lid 4 van dit artikel bedoelde bezwaren kenbaar zijn gemaakt overeenstemming te bereiken met de bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten en in de aanvullende betrokken lidstaten, verwijst zij de aanvraag samen met het in lid 2 van dit artikel genoemde bijgewerkte beoordelingsrapport en de bezwaren van de bevoegde autoriteiten in de aanvullende betrokken lidstaat naar de coördinatiegroep in overeenstemming met de in artikel 54 bedoelde procedure voor herziening.

Afdeling 6

Procedure voor herziening

Artikel 54

Procedure voor herziening

1. Indien de bevoegde autoriteit in een betrokken lidstaat overeenkomstig artikel 49, lid 5, artikel 52, lid 6, artikel 53, lid 8, of artikel 66, lid 8, een bezwaar als bedoeld in die artikelen kenbaar maakt tegen het beoordelingsrapport respectievelijk het bijgewerkte beoordelingsrapport, stuurt zij onverwijld een gedetailleerde uiteenzetting van de redenen voor een dergelijk bezwaar aan de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat, aan de bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten en aan de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen. De geschilpunten worden door de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat onverwijld meegedeeld aan de coördinatiegroep.

2. De bevoegde autoriteit in de referentielidstaat zet binnen 90 dagen na ontvangst van het bezwaarschrift passende stappen om tot overeenstemming te komen met betrekking tot de geuite bezwaren.

3. De bevoegde autoriteit in de referentielidstaat biedt de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de gelegenheid om mondeling of schriftelijk zijn standpunt over de geuite bezwaren toe te lichten.

4. Indien er overeenstemming is bereikt tussen de in artikel 49, lid 1, artikel 52, lid 1, artikel 53, lid 1, en artikel 66, lid 1, bedoelde bevoegde autoriteiten, sluit de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat de procedure en stelt zij de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen daarvan in kennis. De bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten verlenen of wijzigen een vergunning voor het in de handel brengen.

5. Wanneer de in artikel 49, lid 1, artikel 52, lid 1, artikel 53, lid 1, en artikel 66, lid 1, bedoelde bevoegde autoriteiten een akkoord bij consensus bereiken om de vergunning voor het in de handel brengen te weigeren of de wijziging te verwerpen, sluit de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat de procedure en stelt zij de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen daarvan in kennis, samen met de naar behoren gemotiveerde redenen voor die weigering of verwerping. De bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten weigeren vervolgens de vergunning voor het in de handel brengen of verwerpen de wijziging.

6. Indien er geen akkoord bij consensus kan worden bereikt tussen de in artikel 49, lid 1, artikel 52, lid 1, artikel 53, lid 1, en artikel 66, lid 1, bedoelde bevoegde autoriteiten, doet de coördinatiegroep de Commissie binnen 90 dagen vanaf de dag waarop het in lid 1 van dit artikel bedoelde bezwaar kenbaar werd gemaakt, het in respectievelijk artikel 49, lid 5, artikel 52, lid 6, artikel 53, lid 2, en artikel 66, lid 3, bedoelde beoordelingsrapport toekomen, samen met informatie over de geschilpunten.

7. Binnen 30 dagen na ontvangst van het rapport en de informatie bedoeld in lid 6, stelt de Commissie een ontwerp op van het met betrekking tot de aanvraag vast te stellen besluit. De Commissie zendt het ontwerpbesluit toe aan de bevoegde autoriteiten en aan de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

8. De Commissie kan de bevoegde autoriteiten of het Bureau om verduidelijking verzoeken. De in lid 7 vastgestelde termijn wordt geschorst totdat de verduidelijking is verstrekt.

9. Voor de toepassing van de werkverdelingsprocedure voor wijzigingen waarvoor overeenkomstig artikel 66 een beoordeling vereist is, worden in dit artikel opgenomen verwijzingen naar een bevoegde autoriteit in de referentielidstaat beschouwd als verwijzingen naar een bevoegde autoriteit waarover overeenstemming is bereikt overeenkomstig artikel 65, lid 3, en verwijzingen naar betrokken lidstaten als verwijzingen naar relevante lidstaten.

10. De Commissie stelt door middel van uitvoeringshandelingen op basis van haar ontwerpbesluit een definitief besluit vast over het verlenen, wijzigen, weigeren of intrekken van een vergunning voor het in de handel brengen of over het verwerpen van de wijziging. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

HOOFDSTUK IV

MAATREGELEN NA DE VERLENING VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Afdeling 1

Diergeneesmiddelendatabank van de Unie

Artikel 55

Databank van de Unie inzake diergeneesmiddelen

1. Het Bureau zet een databank van de Unie inzake diergeneesmiddelen („diergeneesmiddelendatabank") op en werkt deze in samenwerking met de lidstaten bij.

2. De diergeneesmiddelendatabank bevat ten minste de volgende gegevens:

a) voor diergeneesmiddelen waarvoor in de Unie door de Commissie en door de bevoegde autoriteiten een vergunning is verleend:

   i) de benaming van het diergeneesmiddel;

   ii) de werkzame stof of stoffen en de sterkte van het diergeneesmiddel;

   iii) een samenvatting van de productkenmerken;

   iv) de bijsluiter;

   v) het beoordelingsrapport;

   vi) de lijsten van vestigingen waar het diergeneesmiddel wordt vervaardigd; en

   vii) de data waarop het diergeneesmiddel in de handel is gebracht in een lidstaat;

b) voor homeopathische diergeneesmiddelen die in overeenstemming met hoofdstuk V in de Unie door de bevoegde autoriteiten zijn geregistreerd:

   i) de benaming van het geregistreerde homeopathische diergeneesmiddel;

   ii) de bijsluiter; en

   iii) de lijsten van vestigingen waar het geregistreerde homeopathische diergeneesmiddel wordt vervaardigd;

c) diergeneesmiddelen die in overeenstemming met artikel 5, lid 6, in een lidstaat mogen worden gebruikt;

d) het jaarlijkse verkoopvolume en gegevens over de beschikbaarheid van elk diergeneesmiddel.

3. De Commissie stelt door middel van uitvoeringshandelingen de nodige maatregelen en praktische regelingen vast ter bepaling van:

a) de technische specificaties van de diergeneesmiddelendatabank, met inbegrip van het mechanisme voor elektronische gegevensuitwisseling met de bestaande nationale systemen en het model voor elektronische indiening;

b) de praktische regelingen voor de werking van de diergeneesmiddelendatabank, in het bijzonder ter waarborging van de bescherming van commercieel vertrouwelijke gegevens en de beveiliging van gegevensuitwisseling;

c) gedetailleerde specificaties inzake de gegevens die moeten worden ingevoerd, bijgewerkt en gedeeld in de diergeneesmiddelendatabank en degenen die daarmee zijn belast;

d) noodregelingen die moeten worden toegepast indien een van de functionaliteiten van de diergeneesmiddelendatabank niet beschikbaar is;

e) in voorkomend geval, gegevens die in de diergeneesmiddelendatabank moeten worden ingevoerd in aanvulling op de in lid 2 van dit artikel bedoelde gegevens.

Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

Artikel 56

Toegang tot de diergeneesmiddelendatabank

1. De bevoegde autoriteiten, het Bureau en de Commissie hebben volledige toegang tot de gegevens in de diergeneesmiddelendatabank.

2. Houders van vergunningen voor het in de handel brengen hebben volledige toegang tot de gegevens in de diergeneesmiddelendatabank die betrekking hebben op hun eigen vergunningen.

3. Het grote publiek heeft toegang tot gegevens in de diergeneesmiddelendatabank met betrekking tot de lijst van diergeneesmiddelen, de samenvattingen van productkenmerken, de bijsluiters en — nadat eventuele commercieel vertrouwelijke gegevens daaruit door de bevoegde autoriteit zijn gewist — de beoordelingsrapporten, zonder dat het deze gegevens evenwel kan wijzigen.

Afdeling 2

Verzameling van gegevens door lidstaten en verantwoordelijkheden van houders van vergunningen voor het in de handel brengen

Artikel 57

Verzameling van gegevens met betrekking tot antimicrobiële geneesmiddelen die bij dieren worden gebruikt

1. De lidstaten verzamelen in overeenstemming met dit artikel en binnen de in lid 5 genoemde termijn relevante en vergelijkbare gegevens met betrekking tot de verkoopvolumes en met betrekking tot het gebruik van antimicrobiële geneesmiddelen die bij dieren worden gebruikt, om met name de directe of indirecte evaluatie mogelijk te maken van het gebruik van dergelijke producten bij voedselproducerende dieren op boerderijniveau.

2. De lidstaten zenden geordende gegevens met betrekking tot de verkoopvolumes en het gebruik per diersoort en per type van bij dieren gebruikte antimicrobiële geneesmiddelen in overeenstemming met lid 5 en binnen de daarin vastgestelde termijn toe aan het Bureau. Het Bureau werkt samen met de lidstaten en met andere agentschappen van de Unie om die gegevens te analyseren en publiceert een jaarverslag. Het Bureau houdt rekening met die gegevens bij het vaststellen van relevante richtsnoeren en aanbevelingen.

3. De Commissie stelt overeenkomstig artikel 147 gedelegeerde handelingen vast om dit artikel aan te vullen door verplichtingen te formuleren met betrekking tot:

a) de types bij dieren gebruikte antimicrobiële geneesmiddelen waarvoor gegevens worden verzameld;

b) de kwaliteitsborging die de lidstaten en het Bureau invoeren om de kwaliteit en de vergelijkbaarheid van gegevens te garanderen; en

c) de regels inzake de methoden voor het verzamelen van gegevens over het gebruik van bij dieren gebruikte antimicrobiële geneesmiddelen en inzake de methode om die gegevens door te geven aan het Bureau.

4. De Commissie stelt door middel van uitvoeringshandelingen de vorm vast voor de overeenkomstig dit artikel te verzamelen gegevens. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

5. De lidstaten mogen een stapsgewijze aanpak volgen ten aanzien van de in dit artikel vastgelegde verplichtingen zodat er:

a) binnen twee jaar vanaf 28 januari 2022 ten minste voor de soorten en categorieën die zijn opgenomen in Uitvoeringsbesluit 2013/652/EU van de Commissie ([24]) in de versie van 11 december 2018 gegevens worden verzameld;

([24]) Uitvoeringsbesluit 2013/652/EU van de Commissie van 12 november 2013 betreffende de monitoring en rapportage van antimicrobiële resistentie bij zoönotische en commensale bacteriën (PB L 303 van 14.11.2013, blz. 26).

b) binnen vijf jaar vanaf 28 januari 2022 gegevens worden verzameld voor alle voedselproducerende diersoorten;

c) binnen acht jaar vanaf 28 januari 2022 gegevens worden verzameld voor andere gefokte of gehouden dieren.

6. Niets in lid 5, onder c), mag worden begrepen als een verplichting om gegevens te verzamelen van natuurlijke personen die gezelschapsdieren houden.

Artikel 58

Verantwoordelijkheden van de houders van vergunningen voor het in de handel brengen

1. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is verantwoordelijk voor het in de handel brengen van zijn diergeneesmiddelen. De aanwijzing van een vertegenwoordiger ontslaat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen niet van wettelijke aansprakelijkheid.

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen garandeert binnen de grenzen van zijn verantwoordelijkheid de passende en continue levering van zijn diergeneesmiddelen.

3. Nadat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, houdt de houder van deze vergunning, wat de vervaardigings- en controlemethoden betreft die in de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen zijn vermeld, rekening met de wetenschappelijke en de technische vooruitgang en brengt hij alle veranderingen aan die nodig zijn om het diergeneesmiddel te kunnen vervaardigen en controleren volgens algemeen aanvaarde wetenschappelijke methoden. Op dergelijke veranderingen zijn de procedures van afdeling 3 van dit hoofdstuk van toepassing.

4. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen ziet erop toe dat de samenvatting van de productkenmerken, de bijsluiter en de etikettering worden aangepast aan de actuele wetenschappelijke kennis.

5. Wat betreft generieke diergeneesmiddelen en hybride diergeneesmiddelen brengt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen die geneesmiddelen niet op de markt van de Unie voordat de in de artikelen 39 en 40 beschreven beschermingstermijn voor de technische documentatie van het referentiediergeneesmiddel is verstreken.

6. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen voert in de diergeneesmiddelendatabank de data in waarop de diergeneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend in de handel worden gebracht, met gegevens over de beschikbaarheid van elk diergeneesmiddel in alle relevante lidstaten, en, in voorkomend geval, de data van de eventuele schorsing of intrekking van de betrokken vergunningen voor het in de handel brengen.

7. Op verzoek van de bevoegde autoriteiten verstrekt de houder van een vergunning voor het in de handel brengen voldoende monsters om controles van zijn diergeneesmiddelen die op de markt van de Unie zijn gebracht mogelijk te maken.

8. Op verzoek van een bevoegde autoriteit stelt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen zijn technische deskundigheid beschikbaar om de uitvoering te vergemakkelijken van de analysemethode voor de detectie van residuen van diergeneesmiddelen in het referentielaboratorium van de Europese Unie dat krachtens Verordening (EU) 2017/625 is aangewezen.

9. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekt op verzoek van een bevoegde autoriteit of het Bureau binnen de in dat verzoek gestelde termijn gegevens waaruit blijkt dat de baten-risicobalans nog steeds positief is.

10. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen stelt de bevoegde autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen heeft verleend of de Commissie, naargelang het geval, onverwijld in kennis van alle verboden of beperkingen die door een bevoegde autoriteit of door een autoriteit van een derde land worden opgelegd en van andere nieuwe informatie die van invloed kan zijn op de beoordeling van de voordelen en de risico's van het betrokken diergeneesmiddel, met inbegrip van de uitkomst van het signaalbeheerproces dat wordt uitgevoerd overeenkomstig artikel 81.

11. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekt de bevoegde autoriteit, de Commissie of het Bureau, naargelang het geval, binnen de gestelde termijn alle gegevens die hij bezit met betrekking tot het verkoopvolume van het betrokken diergeneesmiddel.

12. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen voert in de diergeneesmiddelendatabank het jaarlijkse verkoopvolume in voor elk van zijn diergeneesmiddelen.

13. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen stelt de bevoegde autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen heeft verleend of de Commissie, naargelang het geval, onverwijld in kennis van iedere maatregel die hij voornemens is te nemen om een diergeneesmiddel niet langer te verkopen en van de redenen daarvoor, en wel voordat een dergelijke maatregel wordt genomen.

Artikel 59

Kleine en middelgrote ondernemingen

De lidstaten nemen overeenkomstig hun nationale wetgeving passende maatregelen om kleine en middelgrote ondernemingen te adviseren over de naleving van de voorschriften van deze verordening.

Afdeling 3

Veranderingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen

Artikel 60

Wijzigingen

1. De Commissie stelt door middel van uitvoeringshandelingen een lijst op van wijzigingen waarvoor geen beoordeling vereist is. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

2. Wanneer de Commissie de in lid 1 bedoelde uitvoeringshandelingen vaststelt, houdt zij rekening met de volgende criteria:

a) de behoefte aan een wetenschappelijke beoordeling van de veranderingen om het risico voor de volksgezondheid, de diergezondheid of het milieu te bepalen;

b) de vraag of de veranderingen gevolgen hebben voor de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van het diergeneesmiddel;

c) de vraag of de veranderingen slechts een kleine aanpassing van de samenvatting van de productkenmerken inhouden;

d) de vraag of de veranderingen van administratieve aard zijn.

Artikel 61

Wijzigingen waarvoor geen beoordeling vereist is

1. Indien een wijziging is opgenomen in de overeenkomstig artikel 60, lid 1, opgestelde lijst, voert de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de verandering — in voorkomend geval met inbegrip van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering of de bijsluiter in de in artikel 7 bedoelde talen — binnen 30 dagen na de toepassing van die wijziging in de diergeneesmiddelendatabank in.

2. Indien nodig brengen de bevoegde autoriteiten of, indien voor het diergeneesmiddel volgens de procedure voor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen is verleend, de Commissie door middel van uitvoeringshandelingen, de vergunning voor het in de handel brengen in overeenstemming met de in lid 1 van dit artikel ingevoerde bedoelde verandering. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

3. De bevoegde autoriteit van de referentielidstaat, of — in het geval van een wijziging van de voorwaarden van een nationale vergunning voor het in de handel brengen — de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat, of de Commissie, naargelang het geval, stelt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de bevoegde autoriteiten in de relevante lidstaten in kennis van de goedkeuring of afwijzing van de wijziging door die informatie in te voeren in de diergeneesmiddelendatabank.

Artikel 62

Aanvraag van wijzigingen die moeten worden beoordeeld

1. Indien een wijziging niet is opgenomen in de overeenkomstig artikel 60, lid 1, opgestelde lijst, dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een aanvraag van wijzigingen die moeten worden beoordeeld in bij de bevoegde autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen heeft verleend of bij het Bureau, naargelang het geval. De aanvragen worden in elektronische vorm ingediend.

2. De in lid 1 bedoelde aanvraag omvat:

a) een beschrijving van de wijziging;

b) de in artikel 8 bedoelde gegevens die relevant zijn voor de wijziging;

c) details van de vergunningen voor het in de handel brengen waarop de aanvraag betrekking heeft;

d) wanneer de wijziging aanleiding geeft tot secundaire wijzigingen in de voorwaarden van dezelfde vergunning voor het in de handel brengen, een beschrijving van die secundaire wijzigingen;

e) wanneer de wijziging betrekking heeft op vergunningen voor het in de handel brengen die verleend zijn volgens de procedure voor wederzijdse erkenning of de procedure voor gedecentraliseerde vergunningen, een lijst van de lidstaten die deze vergunningen voor het in de handel brengen hebben verleend.

Artikel 63

Secundaire veranderingen in de productinformatie

Indien uit wijzigingen secundaire veranderingen voortvloeien in de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering of de bijsluiter, worden deze veranderingen voor het onderzoek van de aanvraag tot wijziging beschouwd als onderdeel van die wijziging.

Artikel 64

Groepen wijzigingen

Wanneer de houder van een vergunning voor het in de handel brengen een aanvraag indient voor verschillende wijzigingen die niet zijn opgenomen in de overeenkomstig artikel 60, lid 1, opgestelde lijst met betrekking tot dezelfde vergunning voor het in de handel brengen of voor één niet in die lijst opgenomen wijziging met betrekking tot meerdere verschillende vergunningen voor het in de handel brengen, mag die houder van een vergunning voor het in de handel brengen één aanvraag indienen voor alle wijzigingen.

Artikel 65

Werkverdelingsprocedure

1. Wanneer de houder van een vergunning voor het in de handel brengen een aanvraag indient voor een of meer wijzigingen die in alle relevante lidstaten identiek zijn en niet zijn opgenomen in de overeenkomstig artikel 60, lid 1, opgestelde lijst, met betrekking tot verschillende vergunningen voor het in de handel brengen waarvan hij houder is en die door verschillende bevoegde autoriteiten of door de Commissie zijn verleend, dient die houder van een vergunning voor het in de handel brengen een identieke aanvraag in bij de bevoegde autoriteiten in alle relevante lidstaten en, wanneer het een wijziging betreft in een diergeneesmiddel waarvoor een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen is verleend, bij het Bureau.

2. Indien een van de in lid 1 van dit artikel bedoelde vergunningen voor het in de handel brengen een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen is, beoordeelt het Bureau de aanvraag overeenkomstig de procedure van artikel 66.

3. Indien geen enkele van de in lid 1 van dit artikel bedoelde vergunningen voor het in de handel brengen een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen is, komt de coördinatiegroep overeen welke van de bevoegde autoriteiten die de vergunning voor het in de handel brengen hebben verleend, de aanvraag beoordeelt overeenkomstig de procedure van artikel 66.

4. De Commissie kan door middel van uitvoeringshandelingen de nodige regelingen vaststellen voor de werking van de werkverdelingsprocedure. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

Artikel 66

Procedure voor wijzigingen die moeten worden beoordeeld

1. Indien een aanvraag tot wijziging voldoet aan de voorschriften van artikel 62, bevestigt de bevoegde autoriteit, het Bureau, de overeenkomstig artikel 65, lid 3, overeengekomen bevoegde autoriteit of de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat, naargelang het geval, binnen 15 dagen de ontvangst van een geldige aanvraag.

2. Indien de aanvraag onvolledig is, verzoekt de bevoegde autoriteit, het Bureau, de overeenkomstig artikel 65, lid 3, overeengekomen bevoegde autoriteit of de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat, naargelang het geval, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen om de ontbrekende gegevens en documentatie binnen een redelijke termijn te verstrekken.

3. De bevoegde autoriteit, het Bureau, de overeenkomstig artikel 65, lid 3, overeengekomen bevoegde autoriteit of de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat, naargelang het geval, beoordeelt de aanvraag en stelt overeenkomstig artikel 33 een beoordelingsrapport respectievelijk een advies over de wijziging op. Dat beoordelingsrapport of advies wordt opgesteld binnen 60 dagen na ontvangst van een geldige aanvraag. Indien de beoordeling van een aanvraag meer tijd vergt vanwege de complexiteit ervan, kan de betrokken bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, die termijn verlengen tot 90 dagen. In dat geval stelt de betrokken bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen daarvan in kennis.

4. Binnen de in lid 3 bedoelde termijn kan de betrokken bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verzoeken om binnen een bepaald tijdsbestek aanvullende gegevens te verstrekken. De procedure wordt geschorst totdat deze aanvullende gegevens zijn verstrekt.

5. Indien het in lid 3 bedoelde advies wordt opgesteld door het Bureau, zendt het Bureau het toe aan de Commissie en aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

6. Indien het in lid 3 van dit artikel bedoelde advies wordt opgesteld door het Bureau overeenkomstig artikel 65, lid 2, zendt het Bureau het toe aan alle bevoegde autoriteiten in de relevante lidstaten, aan de Commissie en aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

7. Indien het in lid 3 van dit artikel bedoelde beoordelingsrapport wordt opgesteld door de overeenkomstig artikel 65, lid 3, overeengekomen bevoegde autoriteit of door de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat, wordt het toegezonden aan de bevoegde autoriteiten in alle betrokken lidstaten en aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

8. Indien een bevoegde autoriteit niet instemt met het in lid 7 van dit artikel bedoelde beoordelingsrapport dat zij heeft ontvangen, is de in artikel 54 bedoelde procedure voor herziening van toepassing.

9. Met inachtneming van de uitkomst van de in lid 8 bedoelde procedure, indien van toepassing, wordt het advies of het beoordelingsrapport als bedoeld in lid 3 onverwijld aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen toegezonden.

10. Binnen 15 dagen na ontvangst van het advies of het beoordelingsrapport kan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de bevoegde autoriteit, het Bureau, de overeenkomstig artikel 65, lid 3, overeengekomen bevoegde autoriteit of de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat, naargelang het geval, schriftelijk verzoeken om heroverweging van het advies of het beoordelingsrapport. De gedetailleerde motivering van een dergelijk verzoek wordt binnen 60 dagen na ontvangst van het advies of het beoordelingsrapport toegezonden aan de bevoegde autoriteit, het Bureau, de overeenkomstig artikel 65, lid 3, overeengekomen bevoegde autoriteit of de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat, naargelang het geval.

11. Binnen 60 dagen na ontvangst van de motivering van het verzoek om heroverweging heroverweegt de bevoegde autoriteit, het Bureau, de overeenkomstig artikel 65, lid 3, overeengekomen bevoegde autoriteit of de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat, naargelang het geval, de punten van het advies of van het beoordelingsrapport die in het heroverwegingsverzoek van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen zijn vermeld en wordt een heroverwogen advies of beoordelingsverslag uitgebracht. De motivering van de conclusies wordt bij het heroverwogen advies of beoordelingsrapport gevoegd.

Artikel 67

Maatregelen tot afsluiting van de procedure voor wijzigingen die moeten worden beoordeeld

1. Binnen 30 dagen na de procedure van artikel 66 te hebben voltooid en na van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de volledige vertalingen te hebben ontvangen van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter, wijzigen de bevoegde autoriteit, de Commissie of de bevoegde autoriteiten van de lidstaten die op de in artikel 62, lid 2, onder e), bedoelde lijst voorkomen, naargelang het geval, de vergunning voor het in de handel brengen of wijzen zij de wijzigingen af op grond van het in artikel 66 bedoelde advies of beoordelingsrapport, en stellen zij de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in kennis van de redenen van die afwijzing.

2. In het geval van een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen stelt de Commissie een ontwerp op van het met betrekking tot de wijziging vast te stellen besluit. Indien het ontwerpbesluit afwijkt van het advies van het Bureau, verstrekt de Commissie een gedetailleerde uiteenzetting van de redenen waarom het advies van het Bureau niet gevolgd is. Door middel van uitvoeringshandelingen stelt de Commissie een besluit tot wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen of tot afwijzing van de wijzigingen vast. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

3. De bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, stelt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen onverwijld in kennis van de gewijzigde vergunning voor het in de handel brengen.

4. De bevoegde autoriteit, de Commissie, het Bureau of de bevoegde autoriteiten in de lidstaten die op de in artikel 62, lid 2, onder e), bedoelde lijst voorkomen, naargelang het geval, actualiseren de diergeneesmiddelendatabank dienovereenkomstig.

Artikel 68

Toepassing van wijzigingen die moeten worden beoordeeld

1. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen mag wijzigingen die moeten worden beoordeeld slechts toepassen nadat een bevoegde autoriteit of de Commissie, naargelang het geval, het besluit tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen in overeenstemming met die wijzigingen heeft gewijzigd, een termijn heeft vastgesteld voor de toepassing en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen daarvan overeenkomstig artikel 67, lid 3, in kennis heeft gesteld.

2. Indien een bevoegde autoriteit of de Commissie daarom verzoekt, verstrekt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen onverwijld alle gegevens met betrekking tot de toepassing van een wijziging.

Afdeling 4

Harmonisatie van de samenvattingen van de productkenmerken voor geneesmiddelen waarvoor op nationaal niveau een vergunning is verleend

Artikel 69

Toepassingsgebied van de harmonisatie van samenvattingen van de productkenmerken van een diergeneesmiddel

In overeenstemming met de procedure van de artikelen 70 en 71 wordt een geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken opgesteld voor:

a) referentiediergeneesmiddelen met werkzame stoffen in dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling en dezelfde farmaceutische vorm, waarvoor in verschillende lidstaten overeenkomstig artikel 47 vergunningen voor het in de handel brengen zijn verleend aan diezelfde houder van een vergunning voor het in de handel brengen;

b) generieke en hybride diergeneesmiddelen.

Artikel 70

Procedure voor harmonisatie van de samenvattingen van productkenmerken voor de referentiediergeneesmiddelen

1. De bevoegde autoriteiten dienen jaarlijks bij de coördinatiegroep een lijst in van referentiediergeneesmiddelen waarvoor overeenkomstig artikel 47 een vergunning voor het in de handel brengen is verleend alsook een samenvatting van de productkenmerken ervan, indien die referentiegeneesmiddelen volgens de bevoegde autoriteit onderworpen zouden moeten worden aan de procedure voor harmonisatie van samenvattingen van de productkenmerken ervan.

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen kan een aanvraag voor de procedure voor harmonisatie van samenvattingen van productkenmerken voor een referentiediergeneesmiddel indienen door bij de coördinatiegroep de lijst van verschillende benamingen en de verschillende samenvattingen van productkenmerken van dit diergeneesmiddel in te dienen waarvoor overeenkomstig artikel 47 in verschillende lidstaten een vergunning voor het in de handel brengen is verleend.

3. Rekening houdend met de lijsten die overeenkomstig lid 1 door de lidstaten worden verstrekt of met overeenkomstig lid 2 van een houder van een vergunning voor het in de handel brengen ontvangen aanvragen, stelt de coördinatiegroep jaarlijks een lijst op van referentiediergeneesmiddelen waarvan de samenvattingen van productkenmerken worden geharmoniseerd, maakt die lijst bekend en wijst voor elk betrokken referentiediergeneesmiddel een referentielidstaat aan.

4. Bij het opstellen van de lijst van referentiediergeneesmiddelen met het oog op de harmonisatie van de samenvattingen van productkenmerken, kan de coördinatiegroep beslissen om prioriteiten te stellen bij zijn werkzaamheden in verband met de harmonisering van samenvattingen van productkenmerken, rekening houdend met de aanbevelingen van het Bureau inzake klassen of groepen referentiediergeneesmiddelen die geharmoniseerd moeten worden om de menselijke gezondheid, de diergezondheid of het milieu te beschermen, met inbegrip van mitigerende maatregelen ter preventie van de milieurisico's.

5. Op verzoek van de in lid 3 van dit artikel bedoelde bevoegde autoriteit in de referentielidstaat verstrekt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen aan de coördinatiegroep een samenvatting waarin de verschillen tussen de samenvattingen van productkenmerken worden aangegeven en zijn voorstel voor een geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken, de bijsluiter en de etikettering overeenkomstig artikel 7, onderbouwd met passende bestaande gegevens die overeenkomstig artikel 8 zijn ingediend en die relevant zijn voor het harmonisatievoorstel in kwestie.

6. Binnen 180 dagen na ontvangst van de in lid 5 bedoelde gegevens onderzoekt de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat, in overleg met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, de overeenkomstig lid 5 ingediende documenten, stelt een verslag op en doet dat toekomen aan de coördinatiegroep en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

7. Na ontvangst van het verslag en indien de coördinatiegroep een akkoord bij consensus bereikt over de geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken, legt de bevoegde autoriteit in de referentielidstaat vast dat er een akkoord is bereikt, sluit de procedure, stelt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen daarvan in kennis en doet die houder van de vergunning voor het in de handel brengen de geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken toekomen.

8. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient binnen de door de coördinatiegroep vastgestelde termijn bij de bevoegde autoriteiten in elke relevante lidstaat de benodigde vertalingen in van de samenvatting van de productkenmerken, de bijsluiter en de etikettering overeenkomstig artikel 7.

9. Na overeenkomstig lid 7 overeenstemming te hebben bereikt, wijzigen de bevoegde autoriteiten in elke betrokken lidstaat binnen 30 dagen na ontvangst van de in lid 8 bedoelde vertalingen de vergunning voor het in de handel brengen conform de bereikte overeenstemming.

10. De bevoegde autoriteit in de referentielidstaat zet alle passende stappen om te trachten binnen de coördinatiegroep tot overeenstemming te komen alvorens de procedure van lid 11 in te leiden.

11. Indien er geen consensus wordt bereikt ten gunste van een geharmoniseerde samenvatting van productkenmerken na de in lid 10 van dit artikel bedoelde inspanningen, is de in de artikelen 83 en 84 bedoelde procedure voor verwijzing (referral) in het belang van de Unie van toepassing.

12. Om het bereikte niveau van harmonisatie van de samenvatting van productkenmerken te behouden, wordt voor toekomstige wijzigingen van de betrokken vergunningen voor het in de handel brengen de procedure voor wederzijdse erkenning gevolgd.

Artikel 71

Procedure voor harmonisatie van de samenvattingen van productkenmerken voor generieke en hybride diergeneesmiddelen

1. Wanneer de in artikel 70 bedoelde procedure is afgesloten en er overeenstemming is bereikt over een geharmoniseerde samenvatting van productkenmerken voor een referentiediergeneesmiddel, dienen de houders van een vergunning voor het in de handel brengen van generieke diergeneesmiddelen binnen 60 dagen na het besluit van de bevoegde autoriteiten in elke lidstaat in overeenstemming met artikel 62 een aanvraag in voor de harmonisatie van de volgende afdelingen van de samenvatting van productkenmerken voor de generieke diergeneesmiddelen, naargelang het geval:

a) diersoort(en) waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is;

b) klinische gegevens als bedoeld in artikel 35, lid 1, onder c);

c) de wachttijd.

2. In afwijking van lid 1 worden de in dat lid bedoelde relevante delen van de samenvatting van de productkenmerken niet geacht aan harmonisatie te zijn onderworpen indien het een vergunning voor het in de handel brengen betreft voor een hybride diergeneesmiddel waarvoor aanvullende preklinische studies of klinische proeven zijn uitgevoerd.

3. De houders van een vergunning voor het in de handel brengen van generieke en hybride diergeneesmiddelen zien erop toe dat de samenvattingen van de kenmerken van hun producten in wezen gelijk zijn aan die van de referentiediergeneesmiddelen.

Artikel 72

Documentatie betreffende de milieuveiligheid en milieurisicobeoordeling van bepaalde diergeneesmiddelen

Op de in artikel 70, lid 1, bedoelde lijst komen geen vóór 1 oktober 2005 toegelaten referentiediergeneesmiddelen voor waarvan is vastgesteld dat zij mogelijk schadelijk zijn voor het milieu en waarvoor geen milieurisicobeoordeling is verricht.

Indien het referentiediergeneesmiddel is toegelaten vóór 1 oktober 2005, dit geneesmiddel aangemerkt is als mogelijk schadelijk voor het milieu en er geen milieurisicobeoordeling voor is verricht, verzoekt de bevoegde autoriteit de houder van een vergunning voor het in de handel brengen de relevante documentatie betreffende de milieuveiligheid als bedoeld in artikel 8, lid 1, onder b), bij te werken, rekening houdend met de in artikel 156 bedoelde evaluatie en, indien van toepassing, met de milieurisicobeoordeling van generieke diergeneesmiddelen van dat referentiegeneesmiddel.

Afdeling 5

Diergeneesmiddelenbewaking

Artikel 73

Diergeneesmiddelenbewakingssysteem van de Unie

1. De lidstaten, de Commissie, het Bureau en de houders van vergunningen voor het in de handel brengen werken samen voor het opzetten en bijwerken van een diergeneesmiddelenbewakingssysteem van de Unie voor het uitvoeren van diergeneesmiddelenbewakingstaken met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid van diergeneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend, teneinde een continue beoordeling van de baten-risicobalans te waarborgen.

2. De bevoegde autoriteiten, het Bureau en de houders van vergunningen voor het in de handel brengen nemen de nodige maatregelen om middelen beschikbaar te stellen om de volgende vermoedelijke ongewenste effecten te melden en het melden ervan aan te moedigen:

a) elke ongunstige en onbedoelde reactie bij een dier op een diergeneesmiddel;

b) elke vaststelling van een gebrek aan werkzaamheid van een diergeneesmiddel na toediening ervan aan een dier, al dan niet in overeenstemming met de samenvatting van productkenmerken;

c) elk milieu-incident dat is waargenomen na de toediening van een diergeneesmiddel aan een dier;

d) elke schadelijke reactie bij mensen die zijn blootgesteld aan een diergeneesmiddel;

e) elke vaststelling van de aanwezigheid van een farmacologisch werkzame stof of een indicatorresidu in een product van dierlijke oorsprong in hogere hoeveelheden dan de overeenkomstig Verordening (EG) nr. 470/2009 vastgestelde maximale waarden voor residuen, nadat de vastgestelde wachttijd in acht is genomen;

f) elke vermoedelijke overdracht van een infectieus agens via een diergeneesmiddel;

g) elke ongunstige en onbedoelde reactie bij een dier op een geneesmiddel voor menselijk gebruik.

Artikel 74

Databank voor diergeneesmiddelenbewaking van de Unie

1. Het Bureau zorgt in samenwerking met de lidstaten voor het opzetten en onderhouden van een databank voor diergeneesmiddelenbewaking van de Unie voor het melden en registreren van vermoedelijke ongewenste effecten als bedoeld in artikel 73, lid 2 („databank voor diergeneesmiddelenbewaking"), waarin ook de gegevens worden opgenomen over gekwalificeerde personen verantwoordelijk voor diergeneesmiddelenbewaking als bedoeld in artikel 77, lid 8, de referentienummers van het basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem, de resultaten en uitkomsten van het signaalbeheerproces en de resultaten van overeenkomstig artikel 126 verrichte inspecties in het kader van diergeneesmiddelenbewaking.

2. De databank voor diergeneesmiddelenbewaking en de in artikel 55 bedoelde diergeneesmiddelendatabank worden aan elkaar gekoppeld.

3. Het Bureau stelt in samenwerking met de lidstaten en de Commissie de functiespecificaties voor de databank voor diergeneesmiddelenbewaking op.

4. Het Bureau zorgt ervoor dat de gemelde gegevens in de databank voor diergeneesmiddelenbewaking worden geüpload en overeenkomstig artikel 75 toegankelijk worden gemaakt.

5. Het systeem van de databank voor diergeneesmiddelenbewaking wordt opgezet als een gegevensverwerkingsnetwerk dat de overdracht van gegevens tussen de lidstaten, de Commissie, het Bureau en de houders van vergunningen voor het in de handel brengen mogelijk maakt, zodat in het geval van een waarschuwingssignaal inzake de gegevens over diergeneesmiddelenbewaking opties voor risicobeheersing en eventuele passende maatregelen als bedoeld in de artikelen 129, 130 en 134 kunnen worden overwogen.

Artikel 75

Toegang tot de databank voor diergeneesmiddelenbewaking

1. De bevoegde autoriteiten hebben volledige toegang tot de gegevens in de databank voor diergeneesmiddelenbewaking.

2. De houders van vergunningen voor het in de handel brengen hebben toegang tot de databank voor diergeneesmiddelenbewaking met betrekking tot gegevens in verband met de diergeneesmiddelen waarvoor zij een vergunning voor het in de handel brengen hebben en tot andere niet-vertrouwelijke gegevens in verband met diergeneesmiddelen waarvoor zij geen vergunning voor het in de handel brengen hebben in de mate die noodzakelijk is om de in de artikelen 77, 78 en 81 bedoelde verantwoordelijkheden inzake diergeneesmiddelenbewaking na te komen.

3. Het grote publiek heeft slechts toegang tot de databank voor diergeneesmiddelenbewaking, zonder de mogelijkheid om de daarin opgeslagen gegevens te veranderen, ten aanzien van de volgende gegevens:

a) het aantal en uiterlijk binnen twee jaar na 28 januari 2022 de incidentie van vermoedelijke ongewenste effecten die jaarlijks worden gemeld, opgesplitst naar diergeneesmiddel, diersoort en soort vermoedelijk ongewenst effect;

b) de in artikel 81, lid 1, bedoelde resultaten en uitkomsten afkomstig van het door de houder van een vergunning voor het in de handel brengen uitgevoerde signaalbeheerproces voor diergeneesmiddelen of groepen diergeneesmiddelen.

Artikel 76

Melding en registratie van vermoedelijke ongewenste effecten

1. De bevoegde autoriteiten registreren in de databank voor diergeneesmiddelenbewaking alle vermoedelijke ongewenste effecten die aan hen zijn gemeld en die zich op het grondgebied van hun lidstaat hebben voorgedaan, binnen 30 dagen na ontvangst van de melding van die vermoedelijke ongewenste effecten.

2. Alle ongewenste effecten die aan de houders van vergunningen voor het in de handel brengen zijn gemeld met betrekking tot de diergeneesmiddelen waarvoor zij een vergunning hebben en die zich in de Unie of in een derde land hebben voorgedaan of die in de wetenschappelijke literatuur zijn gepubliceerd, worden door die houders van een vergunning voor het in de handel brengen onverwijld en uiterlijk binnen 30 dagen na ontvangst van de melding van het vermoedelijke ongewenste effect geregistreerd in de databank voor diergeneesmiddelenbewaking.

3. Het Bureau kan van de houder van een vergunning voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning is verleend, of voor diergeneesmiddelen waarvoor op nationaal niveau een vergunning is verleend wanneer zij onder het toepassingsgebied van een in artikel 82 bedoelde verwijzing in het belang van de Unie vallen, verlangen dat zij naast de in artikel 73, lid 2, opgesomde gegevens ook specifieke gegevens inzake diergeneesmiddelenbewaking verzamelen en surveillancestudies na het op de markt brengen verrichten. Het Bureau geeft gedetailleerde gronden op voor het verzoek, stelt een passende termijn vast en stelt de bevoegde autoriteiten hiervan in kennis.

4. De bevoegde autoriteiten kunnen van de houder van een vergunning voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen waarvoor op nationaal niveau een vergunning is verleend, verlangen dat zij naast de in artikel 73, lid 2, opgesomde gegevens ook specifieke gegevens inzake diergeneesmiddelenbewaking verzamelen en surveillancestudies na het op de markt brengen verrichten. De bevoegde autoriteit geeft gedetailleerde gronden op voor het verzoek, stelt een passende termijn vast en stelt de andere bevoegde autoriteiten en het Bureau hiervan in kennis.

Artikel 77

Verantwoordelijkheden inzake diergeneesmiddelenbewaking die rusten op de houder van een vergunning voor het in de handel brengen

1. De houders van vergunningen voor het in de handel brengen zorgen voor het opzetten en onderhouden van een systeem voor het verzamelen, ordenen en beoordelen van gegevens over de vermoedelijke ongewenste effecten in verband met hun diergeneesmiddelen waarvoor zij een vergunning hebben, om te kunnen voldoen aan hun verantwoordelijkheden inzake diergeneesmiddelenbewaking („diergeneesmiddelenbewakingssysteem").

2. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen beschikt over een of meer basisdossiers diergeneesmiddelenbewakingssysteem waarin het diergeneesmiddelenbewakingssysteem gedetailleerd beschreven is met betrekking tot de diergeneesmiddelen waarvoor hij een vergunning heeft. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen heeft voor elk diergeneesmiddel niet meer dan één basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem.

3. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen wijst een lokale of regionale vertegenwoordiger aan die de meldingen van vermoedelijke ongewenste effecten ontvangt en kan communiceren in de talen van de relevante lidstaten.

4. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen is verantwoordelijk voor de bewaking van de diergeneesmiddelen waarvoor hij een vergunning voor het in de handel brengen heeft, beoordeelt voortdurend met passende middelen de baten-risicobalans van die diergeneesmiddelen en neemt indien nodig passende maatregelen.

5. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen neemt de goede bewakingspraktijken voor diergeneesmiddelen in acht.

6. De Commissie stelt door middel van uitvoeringshandelingen de noodzakelijke maatregelen vast inzake goede bewakingspraktijken voor diergeneesmiddelen, alsook inzake de vorm en de inhoud van het basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem en de samenvatting daarvan. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

7. Indien de taken met betrekking tot diergeneesmiddelenbewaking door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen zijn uitbesteed aan derden, worden deze regelingen in het basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem in detail beschreven.

8. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen wijst voor het verrichten van de in artikel 78 genoemde taken een of meer gekwalificeerde personen aan die verantwoordelijk zijn voor diergeneesmiddelenbewaking. Die gekwalificeerde personen wonen en werken in de Unie, zijn naar behoren gekwalificeerd en staan permanent ter beschikking van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen. Voor elk basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem wordt slechts één dergelijke gekwalificeerde persoon aangewezen.

9. De in artikel 78 bedoelde taken van de in lid 8 van dit artikel bedoelde gekwalificeerde persoon die verantwoordelijk is voor diergeneesmiddelenbewaking kunnen worden uitbesteed aan derden onder de in dat lid beschreven voorwaarden. In dergelijke gevallen worden deze regelingen in het contract in detail beschreven en opgenomen in het basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem.

10. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient, op basis van de beoordeling van de gegevens inzake diergeneesmiddelenbewaking en indien nodig, onverwijld overeenkomstig artikel 62 een aanvraag in voor een wijziging in de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen.

11. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen doet geen openbare mededelingen over diergeneesmiddelenbewakingsgegevens met betrekking tot zijn diergeneesmiddelen zonder voorafgaand of gelijktijdig van dit voornemen kennisgeving te doen aan de bevoegde autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen heeft verleend, of aan het Bureau, naargelang het geval.

De houder van een vergunning voor het in de handel brengen zorgt ervoor dat een dergelijke openbare mededeling objectief wordt gepresenteerd en niet misleidend is.

Artikel 78

Gekwalificeerde personen verantwoordelijk voor diergeneesmiddelenbewaking

1. De voor diergeneesmiddelenbewaking gekwalificeerde persoon bedoeld in artikel 77, lid 8, zorgt ervoor dat de volgende taken worden uitgevoerd:

a) het basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem opstellen en bijwerken;

b) referentienummers toekennen aan het basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem en dat referentienummer voor elk diergeneesmiddel meedelen aan de databank voor diergeneesmiddelenbewaking;

c) kennisgeving doen aan de bevoegde autoriteiten en het Bureau, naargelang het geval, van de werkplek;

d) een systeem opstellen en bijwerken dat ervoor zorgt dat alle aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen gemelde vermoedelijke ongewenste effecten worden verzameld en geregistreerd, zodat zij ten minste op één plaats in de Unie toegankelijk zijn;

e) de in artikel 76, lid 2, bedoelde rapporten over vermoedelijke ongewenste effecten opstellen, die rapporten beoordelen, indien nodig, en ze registreren in de databank voor diergeneesmiddelenbewaking;

f) ervoor zorgen dat snel en volledig wordt voldaan aan elk verzoek van de bevoegde autoriteiten of het Bureau om aanvullende gegevens te verstrekken die noodzakelijk zijn om de baten-risicobalans van een diergeneesmiddel te kunnen beoordelen;

g) alle andere gegevens die relevant zijn voor het opsporen van veranderingen in de baten-risicobalans van een diergeneesmiddel verstrekken aan de bevoegde autoriteiten of het Bureau, naargelang het geval, met inbegrip van geschikte gegevens met betrekking tot surveillancestudies na de verlening van de vergunning;

h) het in artikel 81 bedoelde signaalbeheerproces toepassen en waarborgen dat er regelingen zijn getroffen om te voldoen aan de in artikel 77, lid 4, bedoelde verantwoordelijkheden;

i) het diergeneesmiddelenbewakingssysteem monitoren en ervoor zorgen dat indien nodig een actieplan met preventieve of corrigerende maatregelen wordt opgesteld en uitgevoerd en dat indien nodig veranderingen in het basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem worden aangebracht;

j) ervoor zorgen dat al het personeel van de houder van een vergunning voor het in de handel brengen dat bij de uitvoering van diergeneesmiddelenbewakingsactiviteiten betrokken is, voortdurend opleiding krijgt;

k) elke in een derde land genomen regelgevingsmaatregel in verband met diergeneesmiddelenbewakingsgegevens binnen 21 dagen na ontvangst van dergelijke informatie melden aan de bevoegde autoriteiten en het Bureau.

2. De gekwalificeerde persoon als bedoeld in artikel 77, lid 8, is het contactpunt voor de houder van een vergunning voor het in de handel brengen met betrekking tot inspecties in het kader van de diergeneesmiddelenbewaking.

Artikel 79

Verantwoordelijkheden inzake diergeneesmiddelenbewaking die rusten op de bevoegde autoriteiten en het Bureau

1. De bevoegde autoriteiten stellen de nodige procedures vast ter beoordeling van de resultaten en uitkomsten van het signaalbeheerproces die overeenkomstig artikel 81, lid 2, in de databank voor diergeneesmiddelenbewaking zijn opgenomen, en van vermoedelijke ongewenste effecten die hun zijn gemeld, nemen opties voor risicobeheersing in overweging en treffen de in de artikelen 129, 130 en 134 genoemde passende maatregelen met betrekking tot de vergunningen voor het in de handel brengen.

2. De bevoegde autoriteiten kunnen dierenartsen en andere beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg specifieke verplichtingen opleggen met betrekking tot het melden van vermoedelijke ongewenste effecten. Indien er een specifieke behoefte bestaat om specifieke gegevens inzake diergeneesmiddelenbewaking te verzamelen, te ordenen of te analyseren, kan het Bureau bijeenkomsten of netwerken voor groepen dierenartsen of andere beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg organiseren.

3. De bevoegde autoriteiten en het Bureau maken alle belangrijke gegevens inzake ongewenste effecten met betrekking tot het gebruik van een diergeneesmiddel openbaar. Dit gebeurt tijdig en met behulp van een algemeen beschikbaar communicatiemiddel met voorafgaande of gelijktijdige kennisgeving aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

4. Door middel van de in de artikelen 123 en 126 bedoelde controles en inspecties verifiëren de bevoegde autoriteiten dat de houders van vergunningen voor het in de handel brengen voldoen aan de voorschriften inzake diergeneesmiddelenbewaking van deze afdeling.

5. Het Bureau stelt de nodige procedures vast ter beoordeling van de vermoedelijke ongewenste effecten die aan het Bureau worden gemeld betreffende de diergeneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning is verleend, en verstrekt de Commissie aanbevelingen voor risicobeheersingsmaatregelen. De Commissie treft de in de artikelen 129, 130 en 134 bedoelde passende maatregelen met betrekking tot de vergunningen voor het in de handel brengen.

6. De bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, kan de houder van een vergunning voor het in de handel brengen op elk moment vragen een kopie van het basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem te verstrekken. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekt de kopie binnen zeven dagen na ontvangst van het verzoek.

Artikel 80

Delegatie van taken door de bevoegde autoriteit

1. Bevoegde autoriteiten kunnen hun in artikel 79 bedoelde toegewezen taken delegeren aan een bevoegde autoriteit in een andere lidstaat, op voorwaarde dat deze daar schriftelijk mee instemt.

2. De bevoegde autoriteit die taken delegeert, stelt de Commissie, het Bureau en de andere bevoegde autoriteiten in kennis van de in lid 1 bedoelde delegatie en maakt deze informatie openbaar.

Artikel 81

Signaalbeheerproces

1. Houders van een vergunning voor het in de handel brengen voeren voor hun diergeneesmiddelen een signaalbeheerproces uit, zo nodig rekening houdend met verkoopgegevens en andere relevante gegevens inzake diergeneesmiddelenbewaking waarvan redelijkerwijze kan worden verwacht dat zij op de hoogte zijn en die nuttig kunnen zijn voor dat signaalbeheerproces. Die gegevens kunnen wetenschappelijke informatie uit wetenschappelijke literatuuronderzoeken omvatten.

2. Indien het resultaat van het signaalbeheerproces wijst op een verandering in de baten-risicobalans of een nieuw risico, stellen de houders van een vergunning voor het in de handel brengen naargelang het geval de bevoegde autoriteiten of het Bureau daar onverwijld en uiterlijk binnen 30 dagen van in kennis en nemen zij de nodige maatregelen overeenkomstig artikel 77, lid 10.

Alle resultaten en uitkomsten van het signaalbeheerproces, met inbegrip van een conclusie over de baten-risicobalans en, in voorkomend geval, verwijzingen naar relevante wetenschappelijke literatuur, worden door de houder van een vergunning voor het in de handel brengen ten minste jaarlijks opgenomen in de databank voor diergeneesmiddelenbewaking.

In het geval van de in artikel 42, lid 2, onder c), bedoelde diergeneesmiddelen neemt de houder van een vergunning voor het in de handel brengen alle resultaten en uitkomsten van het signaalbeheerproces, met inbegrip van een conclusie over de baten-risicobalans en, in voorkomend geval, verwijzingen naar relevante wetenschappelijke literatuur, in de databank voor diergeneesmiddelenbewaking op volgens de in de vergunning voor het in de handel brengen vastgestelde frequentie.

3. De bevoegde autoriteiten en het Bureau kunnen besluiten een doelgericht signaalbeheerproces uit te voeren voor een bepaald diergeneesmiddel of een groep diergeneesmiddelen.

4. Voor de toepassing van lid 3 verdelen het Bureau en de coördinatiegroep de taken met betrekking tot het doelgerichte signaalbeheerproces en kiezen zij voor elk diergeneesmiddel of elke groep diergeneesmiddelen gezamenlijk een bevoegde autoriteit of het Bureau als verantwoordelijke voor dat doelgerichte signaalbeheerproces („leidende autoriteit").

5. Bij de keuze van een leidende autoriteit houden het Bureau en de coördinatiegroep rekening met een eerlijke taakverdeling en voorkomen zij dubbel werk.

6. Indien de bevoegde autoriteiten of de Commissie, naargelang het geval, van oordeel zijn dat vervolgactie nodig is, treffen zij passende maatregelen als bedoeld in de artikelen 129, 130 en 134.

Afdeling 6

Verwijzing (referral) in het belang van de Unie

Artikel 82

Toepassingsgebied van de verwijzing (referral) in het belang van de Unie

1. Wanneer de belangen van de Unie in het geding zijn, en met name de belangen van de volksgezondheid, de diergezondheid of het milieu wat betreft de kwaliteit, de veiligheid of de werkzaamheid van diergeneesmiddelen, kunnen de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, een of meer bevoegde autoriteiten in een of meer lidstaten, of de Commissie hun bezorgdheid meedelen aan het Bureau, met het oog op de toepassing van de procedure van artikel 83. De reden tot bezorgdheid wordt duidelijk aangegeven.

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen, de betrokken bevoegde autoriteit of de Commissie stelt de andere betrokken partijen daarvan in kennis.

3. Op verzoek van het Bureau zenden de bevoegde autoriteiten in de lidstaten en de houders van vergunningen voor het in de handel brengen aan het Bureau alle beschikbare gegevens toe met betrekking tot de verwijzing in het belang van de Unie.

4. Het Bureau kan de verwijzing in het belang van de Unie beperken tot specifieke onderdelen van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen.

Artikel 83

Procedure voor verwijzing (referral) in het belang van de Unie

1. Het Bureau maakt op zijn website bekend dat er een verwijzing overeenkomstig artikel 82 heeft plaatsgevonden en nodigt belanghebbende partijen uit opmerkingen te maken.

2. Het Bureau verzoekt het in artikel 139 bedoelde Comité de verwijzing in overweging te nemen. Het Comité brengt binnen 120 dagen na de verwijzing een met redenen omkleed advies uit. Deze termijn kan door het Comité met maximaal 60 dagen worden verlengd; daarbij wordt rekening gehouden met de standpunten van de betrokken houders van vergunningen voor het in de handel brengen.

3. Voordat het Comité zijn advies uitbrengt, biedt het de betrokken houders van vergunningen voor het in de handel brengen de mogelijkheid om binnen een bepaalde termijn toelichting te geven. Het Comité kan de in lid 2 genoemde termijn schorsen om de betrokken houders van vergunningen voor het in de handel brengen de gelegenheid te bieden hun toelichting voor te bereiden.

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

5. Binnen 15 dagen na de vaststelling van het advies door het Comité zendt het Bureau het advies van het Comité, samen met een beoordelingsrapport van een of meer diergeneesmiddelen en de redenen voor de genomen besluiten, naar de lidstaten, de Commissie en de betrokken houders van vergunningen voor het in de handel brengen.

6. Binnen 15 dagen na ontvangst van het advies van het Comité kan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen het Bureau schriftelijk in kennis stellen van zijn voornemen om te verzoeken om een heroverweging van dat advies. In dat geval zendt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen het Bureau binnen 60 dagen na ontvangst van het advies de gedetailleerde motivering van zijn verzoek om heroverweging.

7. Binnen 60 dagen na ontvangst van een in lid 6 bedoeld verzoek heroverweegt het Comité zijn advies. De motivering van de conclusies wordt bij het in lid 5 genoemde beoordelingsrapport gevoegd.

Artikel 84

Besluit na verwijzing (referral) in het belang van de Unie

1. Binnen 15 dagen na ontvangst van het in artikel 83, lid 5, bedoelde advies en met inachtneming van de in artikel 83, leden 6 en 7, bedoelde procedures stelt de Commissie een ontwerpbesluit op. Indien het ontwerpbesluit afwijkt van het advies van het Bureau, voegt de Commissie als bijlage bij het ontwerpbesluit tevens een gedetailleerde uiteenzetting van de redenen voor de afwijkingen bij.

2. De Commissie stuurt het ontwerpbesluit naar de lidstaten over.

3. De Commissie stelt, door middel van uitvoeringshandelingen, op basis van haar ontwerpbesluit een besluit vast met betrekking tot de verwijzing in het belang van de Unie. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld. Tenzij in de kennisgeving van de verwijzing overeenkomstig artikel 82 anders is bepaald, is het besluit van de Commissie van toepassing op de diergeneesmiddelen waarop de verwijzing betrekking heeft.

4. Indien voor de diergeneesmiddelen waarop de verwijzing betrekking heeft, een vergunning is verleend volgens de nationale procedure, de procedure voor wederzijdse erkenning of de gedecentraliseerde procedure, is het in lid 3 bedoelde besluit van de Commissie gericht aan alle lidstaten en wordt het besluit ter informatie aan de betrokken houders van een vergunning voor het in de handel brengen meegedeeld.

5. De bevoegde autoriteiten en de betrokken houders van een vergunning voor het in de handel brengen treffen alle noodzakelijke maatregelen met betrekking tot de vergunningen voor het in de handel brengen opdat de betrokken diergeneesmiddelen binnen 30 dagen na de kennisgeving beantwoorden aan het in lid 3 van dit artikel bedoelde besluit van de Commissie, tenzij in het besluit een andere termijn is vastgesteld. In voorkomend geval behelzen deze maatregelen een verzoek aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen om een in artikel 62, lid 1, bedoelde aanvraag tot wijziging in te dienen.

6. Bij diergeneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning is verleend en waarop de verwijzing betrekking heeft, zendt de Commissie haar in lid 3 bedoelde besluit toe aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en deelt zij het ook mee aan de lidstaten.

7. Diergeneesmiddelen waarvoor volgens de nationale procedure een vergunning is verleend en die aan een procedure voor verwijzing onderworpen zijn, worden overgeheveld naar een procedure voor wederzijdse erkenning.

HOOFDSTUK V

HOMEOPATHISCHE DIERGENEESMIDDELEN

Artikel 85

Homeopathische diergeneesmiddelen

1. Homeopathische diergeneesmiddelen die voldoen aan de voorwaarden van artikel 86 worden overeenkomstig artikel 87 geregistreerd.

2. Homeopathische diergeneesmiddelen die niet voldoen aan de voorwaarden van artikel 86 zijn onderworpen aan artikel 5.

Artikel 86

Registratie van homeopathische diergeneesmiddelen

1. Een homeopathisch diergeneesmiddel dat voldoet aan de volgende voorwaarden wordt geregistreerd:

a) het wordt toegediend op een in de Europese Farmacopee beschreven wijze, of anders in de door de lidstaten officieel gebruikte farmacopees;

b) het heeft een zodanige verdunningsgraad dat de veiligheid ervan gegarandeerd is, en het mag niet meer dan één deel per 10 000 van de oertinctuur bevatten;

c) er is noch op de etikettering noch in de informatie betreffende het geneesmiddel een therapeutische indicatie vermeld.

2. De lidstaten kunnen nog andere procedures voor de registratie van homeopathische diergeneesmiddelen vaststellen naast de procedures die in dit hoofdstuk zijn vastgesteld.

Artikel 87

Aanvraag tot en procedure voor registratie van homeopathische diergeneesmiddelen

1. Bij een aanvraag tot registratie van een homeopathisch diergeneesmiddel worden de volgende documenten gevoegd:

a) de wetenschappelijke benaming of een andere in een farmacopee voorkomende benaming van de homeopathische grondstof of grondstoffen, onder vermelding van de te registreren toedieningswijze, farmaceutische vorm en verdunningsgraad;

b) een dossier waarin wordt beschreven hoe de homeopathische grondstof of grondstoffen worden verkregen en gecontroleerd en waarin het homeopathische gebruik door een gedegen bibliografie wordt geschraagd; in het geval van homeopathische diergeneesmiddelen die biologische stoffen bevatten, een beschrijving van de maatregelen die zijn genomen om te garanderen dat er geen ziekteverwekkers aanwezig zijn;

c) het vervaardigings- en controledossier voor elke farmaceutische vorm en een beschrijving van de verdunnings- en potentiëringsmethoden;

d) de vergunning voor het vervaardigen van de betrokken homeopathische diergeneesmiddelen;

e) een kopie van de voor dezelfde homeopathische diergeneesmiddelen in andere lidstaten verkregen registraties;

f) de tekst die moet worden aangebracht op de bijsluiter, de buitenverpakking en de primaire verpakking van de te registreren homeopathische diergeneesmiddelen;

g) gegevens betreffende de stabiliteit van het homeopathisch diergeneesmiddel;

h) bij homeopathische diergeneesmiddelen die bestemd zijn voor voedselproducerende diersoorten, zijn de werkzame stoffen de farmacologisch werkzame stoffen die zijn toegestaan overeenkomstig Verordening (EG) nr. 470/2009 en de handelingen die op basis daarvan zijn vastgesteld.

2. Een aanvraag tot registratie kan betrekking hebben op een reeks homeopathische diergeneesmiddelen die dezelfde farmaceutische vorm hebben en van dezelfde homeopathische grondstof of grondstoffen zijn afgeleid.

3. De bevoegde autoriteit kan bepalen onder welke voorwaarden het geregistreerde homeopathische diergeneesmiddel ter beschikking kan worden gesteld.

4. De procedure voor de registratie van een homeopathisch diergeneesmiddel wordt binnen 90 dagen na indiening van een geldige aanvraag voltooid.

5. Voor een registratiehouder van homeopathische diergeneesmiddelen gelden dezelfde verplichtingen als voor een houder van een vergunning voor het in de handel brengen, met inachtneming van artikel 2, lid 5.

6. Een registratie voor een homeopathisch diergeneesmiddel wordt uitsluitend verleend aan een in de Unie gevestigde aanvrager. De eis dat de aanvrager in de Unie gevestigd is, geldt ook voor registratiehouders.

HOOFDSTUK VI

VERVAARDIGING, INVOER EN UITVOER

Artikel 88

Vergunningen voor de vervaardiging

1. Voor het uitvoeren van de volgende activiteiten is een vergunning voor de vervaardiging vereist:

a) diergeneesmiddelen vervaardigen ook als ze uitsluitend voor uitvoer bestemd zijn;

b) deelnemen aan een onderdeel van het vervaardigingsproces van een diergeneesmiddel of een diergeneesmiddel in zijn definitieve toestand brengen, met inbegrip van het verwerken, samenstellen, verpakken en herverpakken, etiketteren en heretiketteren, bewaren, steriliseren, testen of vrijgeven voor levering van een diergeneesmiddel dat deel uitmaakt van het productieproces; of

c) diergeneesmiddelen invoeren.

2. Niettegenstaande lid 1 van dit artikel, kunnen de lidstaten besluiten dat geen vergunning voor de vervaardiging vereist is voor het bereiden, het verdelen en het veranderen van de verpakking of aanbiedingsvorm van diergeneesmiddelen wanneer die verrichtingen overeenkomstig de artikelen 103 en 104 uitsluitend voor de rechtstreekse kleinhandel aan het publiek worden uitgevoerd.

3. Wanneer lid 2 van toepassing is, wordt de bijsluiter meegegeven bij elk onderdeel en worden het partijnummer en de uiterste gebruiksdatum duidelijk vermeld.

4. De bevoegde autoriteiten nemen de door hen verleende vergunningen voor de vervaardiging op in de overeenkomstig artikel 91 opgezette databank voor vervaardiging en groothandel.

5. Vergunningen voor de vervaardiging zijn in de gehele Unie geldig.

Artikel 89

Aanvraag voor een vergunning voor de vervaardiging

1. Een aanvraag voor een vergunning voor de vervaardiging wordt ingediend bij de bevoegde autoriteit in de lidstaat waar de locatie van de vervaardiging zich bevindt.

2. Een aanvraag voor een vergunning voor de vervaardiging bevat ten minste de volgende gegevens:

a) de diergeneesmiddelen die zullen worden vervaardigd of ingevoerd;

b) de naam of handelsnaam en de woonplaats of maatschappelijke zetel van de aanvrager;

c) de farmaceutische vormen die zullen worden vervaardigd of ingevoerd;

d) nadere bepalingen over de locatie van de vervaardiging waar de diergeneesmiddelen zullen worden vervaardigd of ingevoerd;

e) een verklaring dat de aanvrager voldoet aan de voorschriften van de artikelen 93 en 97.

Artikel 90

Procedure voor de verlening van vergunningen voor de vervaardiging

1. Voordat een vergunning voor de vervaardiging wordt verleend, voert de bevoegde autoriteit een inspectie uit van de locatie van de vervaardiging.

2. De bevoegde autoriteit kan de aanvrager verzoeken nadere gegevens te verstrekken ter aanvulling van de gegevens die op grond van artikel 89 in de aanvraag zijn opgenomen. Wanneer de bevoegde autoriteit van dit recht gebruikmaakt, wordt de in lid 4 van dit artikel genoemde termijn geschorst of ingetrokken totdat de aanvrager de verlangde aanvullende gegevens heeft verstrekt.

3. Een vergunning voor de vervaardiging geldt slechts voor de locatie en de farmaceutische vormen die in de in artikel 89 bedoelde aanvraag zijn vermeld.

4. De lidstaten stellen procedures vast voor het verlenen of weigeren van vergunningen voor de vervaardiging. Die procedures duren niet langer dan 90 dagen na het tijdstip waarop de bevoegde autoriteit een aanvraag voor een vergunning voor de vervaardiging ontvangen heeft.

5. Een voorwaardelijke vergunning voor de vervaardiging kan worden verleend op voorwaarde dat de aanvrager binnen een vastgestelde termijn bepaalde maatregelen treft of specifieke procedures invoert. Indien een vergunning voor de vervaardiging voorwaardelijk is verleend, wordt zij geschorst of ingetrokken indien niet aan de voorwaarden is voldaan.

Artikel 91

Databank voor vervaardiging en groothandel

1. Het Bureau zet voor de Unie een databank voor vervaardiging, invoer en groothandel op („databank voor vervaardiging en groothandel") en onderhoudt deze.

2. De databank voor vervaardiging en groothandel bevat gegevens betreffende de verlening, schorsing of intrekking door de bevoegde autoriteiten van alle vergunningen voor vervaardiging, vergunningen voor groothandel, certificaten van goede praktijken voor de vervaardiging, en registraties van fabrikanten, importeurs en distributeurs van werkzame stoffen.

3. In de databank voor vervaardiging en groothandel nemen de bevoegde autoriteiten gegevens op die betrekking hebben op de overeenkomstig de artikelen 90, 94 en 100 verleende vergunningen voor vervaardiging en groothandel en certificaten, alsook gegevens over de overeenkomstig artikel 95 geregistreerde importeurs, fabrikanten en distributeurs van werkzame stoffen.

4. Het Bureau stelt in samenwerking met de lidstaten en de Commissie functiespecificaties, met inbegrip van de vorm voor de elektronische invoer van gegevens, voor de databank voor vervaardiging en groothandel op.

5. Het Bureau zorgt ervoor dat de in de databank voor vervaardiging en groothandel ingevoerde gegevens worden geordend en toegankelijk gemaakt en dat de gegevens worden gedeeld.

6. De bevoegde autoriteiten hebben volledige toegang tot de databank voor vervaardiging en groothandel.

7. Het grote publiek heeft toegang tot de gegevens in de databank voor vervaardiging en groothandel, zonder evenwel over de mogelijkheid te beschikken de daarin vervatte gegevens te wijzigen.

Artikel 92

Veranderingen in vergunningen voor de vervaardiging op verzoek

1. Indien de houder van een vergunning voor de vervaardiging om een verandering in die vergunning voor de vervaardiging verzoekt, bedraagt de termijn voor de beoordeling van een dergelijk verzoek niet meer dan 30 dagen vanaf de dag waarop de bevoegde autoriteit het verzoek heeft ontvangen. In gerechtvaardigde gevallen, onder meer wanneer een inspectie noodzakelijk is, kan deze termijn door de bevoegde autoriteit worden verlengd tot 90 dagen.

2. Het in lid 1 bedoelde verzoek bevat een beschrijving van de gewenste verandering.

3. Binnen de in lid 1 bedoelde termijn kan de bevoegde autoriteit van de houder van de vergunning voor de vervaardiging eisen dat hij binnen een bepaald tijdsbestek aanvullende informatie verstrekt en kan zij besluiten een inspectie uit te voeren. De procedure wordt geschorst totdat de aanvullende informatie is verstrekt.

4. De bevoegde autoriteit beoordeelt het in lid 1 bedoelde verzoek en stelt de houder van de vergunning voor de vervaardiging in kennis van de uitkomst van de beoordeling en in voorkomend geval wijzigt zij de vergunning voor de vervaardiging en werkt zij de databank voor vervaardiging en groothandel bij.

Artikel 93

Verplichtingen voor de houder van een vergunning voor de vervaardiging

1. De houders van een vergunning voor de vervaardiging:

a) beschikken over voldoende passende bedrijfsruimte, technische uitrusting en testfaciliteiten voor de activiteiten zoals vermeld in hun vergunning voor de vervaardiging;

b) beschikken over de diensten van tenminste één in artikel 97 bedoelde gekwalificeerde persoon en zorgen ervoor dat de gekwalificeerde persoon te werk gaat overeenkomstig dat artikel;

c) stellen de in artikel 97 bedoelde gekwalificeerde persoon in staat zijn taken te vervullen, onder meer door hem toegang te verlenen tot alle nodige documenten en ruimten en hem alle noodzakelijke technische uitrusting en testfaciliteiten ter beschikking te stellen;

d) lichten de bevoegde autoriteit ten minste 30 dagen vóór de vervanging van de in artikel 97 bedoelde gekwalificeerde persoon in over die vervanging, of doen dit onmiddellijk na die vervanging indien voorafgaande kennisgeving niet mogelijk was omdat de vervanging onverwacht was;

e) beschikken over personeel dat voldoet aan de wettelijke voorschriften die de relevante lidstaat aan vervaardiging en controle stelt;

f) verlenen de vertegenwoordigers van de bevoegde autoriteit te allen tijde toegang tot de bedrijfsruimte;

g) houden overeenkomstig artikel 96 een gedetailleerd register bij van alle diergeneesmiddelen die de houder van een vergunning voor de vervaardiging levert, alsook monsters van elke partij;

h) leveren alleen diergeneesmiddelen aan groothandelaars in diergeneesmiddelen;

i) lichten de bevoegde autoriteit en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen onmiddellijk in als de houder van een vergunning voor de vervaardiging informatie verkrijgt dat diergeneesmiddelen die onder zijn vergunning voor de vervaardiging vallen, daadwerkelijk of vermoedelijk worden vervalst, ongeacht of die diergeneesmiddelen gedistribueerd werden via de legale distributieketen of op illegale wijze, met inbegrip van illegale verkoop via diensten van de informatiemaatschappij;

j) voldoen aan goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen en gebruiken als grondstoffen uitsluitend werkzame stoffen die overeenkomstig goede praktijken voor de vervaardiging van werkzame stoffen vervaardigd zijn en overeenkomstig goede praktijken voor de distributie van werkzame stoffen gedistribueerd zijn;

k) controleren of elke fabrikant, distributeur en importeur binnen de Unie van wie de houder van een vergunning voor de vervaardiging werkzame stoffen krijgt, overeenkomstig artikel 95 geregistreerd staat bij de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de fabrikant, distributeur en importeur zijn gevestigd;

l) voeren op basis van een risicobeoordeling audits uit van de fabrikanten, distributeurs of importeurs van wie de houder van een vergunning voor de vervaardiging werkzame stoffen krijgt.

2. De Commissie stelt door middel van uitvoeringshandelingen maatregelen vast met betrekking tot goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen en als grondstoffen gebruikte werkzame stoffen als bedoeld in lid 1, onder j), van dit artikel. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

Artikel 94

Certificaat van goede praktijken voor de vervaardiging

1. Binnen 90 dagen na een inspectie geeft de bevoegde autoriteit aan de fabrikant een certificaat van goede praktijken voor de vervaardiging af voor de betrokken vervaardigingslocatie indien bij de inspectie wordt vastgesteld dat hij de voorschriften van deze verordening en de in artikel 93, lid 2, bedoelde uitvoeringshandelingen naleeft.

2. Indien een inspectie als bedoeld in lid 1 van dit artikel tot de conclusie leidt dat de fabrikant zich niet aan de goede praktijken voor de vervaardiging houdt, wordt die informatie opgenomen in de in artikel 91 bedoelde databank voor vervaardiging en groothandel.

3. De conclusies van de inspectie van een fabrikant zijn in de hele Unie geldig.

4. Een bevoegde autoriteit, de Commissie of het Bureau kan een in een derde land gevestigde fabrikant verzoeken zich aan een in lid 1 bedoelde inspectie te onderwerpen, onverminderd eventuele overeenkomsten die zijn gesloten tussen de Unie en het derde land.

5. De importeurs van diergeneesmiddelen zorgen ervoor dat, voordat die middelen aan de Unie worden geleverd, de in een derde land gevestigde fabrikant in het bezit is van een door een bevoegde autoriteit afgegeven certificaat van goede praktijken voor de vervaardiging of dat er, indien het derde land partij is bij een tussen de Unie en het derde land gesloten overeenkomst, een gelijkwaardige bevestiging voorhanden is.

Artikel 95

In de Unie gevestigde importeurs, fabrikanten en distributeurs van werkzame stoffen

1. In de Unie gevestigde importeurs, fabrikanten en distributeurs van werkzame stoffen die als grondstoffen in diergeneesmiddelen worden gebruikt, melden hun activiteit aan bij de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar zij gevestigd zijn, en voldoen naargelang het geval aan de goede praktijken voor de vervaardiging of de goede distributiepraktijken.

2. Het aanmeldingsformulier voor het aanmelden van een activiteit bij de bevoegde autoriteit omvat ten minste de volgende informatie:

a) naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel;

b) de werkzame stoffen die zullen worden ingevoerd, vervaardigd of gedistribueerd;

c) gedetailleerde gegevens met betrekking tot de locatie en de technische uitrusting.

3. De in lid 1 bedoelde importeurs, fabrikanten en distributeurs van werkzame stoffen dienen het aanmeldingsformulier ten minste 60 dagen vóór het tijdstip waarop zij met hun activiteit willen starten, bij de bevoegde autoriteit in. De importeurs, fabrikanten en distributeurs van werkzame stoffen die reeds vóór 28 januari 2022 actief zijn, dienen het aanmeldingsformulier uiterlijk op 29 maart 2022 bij de bevoegde autoriteit in.

4. De bevoegde autoriteit kan op basis van een risicobeoordeling besluiten een inspectie uit te voeren. Als de bevoegde autoriteit binnen 60 dagen na de ontvangst van het aanmeldingsformulier ter kennis brengt dat een inspectie zal worden uitgevoerd, wordt niet met de activiteit gestart vóór de bevoegde autoriteit ter kennis heeft gebracht dat met de activiteit mag worden gestart. In dat geval voert de bevoegde autoriteit de inspectie uit en deelt zij de resultaten van de inspectie aan de in lid 1 bedoelde importeurs, fabrikanten en distributeurs van werkzame stoffen mee binnen 60 dagen na de kennisgeving van haar voornemen om de inspectie uit te voeren. Als de bevoegde autoriteit niet binnen 60 dagen na de ontvangst van het aanmeldingsformulier ter kennis heeft gebracht dat een inspectie zal worden uitgevoerd, mag met de activiteit worden gestart.

5. De in lid 1 bedoelde importeurs, fabrikanten en distributeurs van werkzame stoffen verstrekken de bevoegde autoriteit jaarlijks een inventaris van de wijzigingen die hebben plaatsgevonden met betrekking tot de informatie die in het aanmeldingsformulier is meegedeeld. Alle wijzigingen die gevolgen voor de kwaliteit of de veiligheid van de vervaardigde, ingevoerde of gedistribueerde werkzame stoffen kunnen hebben, worden onmiddellijk gemeld.

6. De bevoegde autoriteiten voeren de overeenkomstig lid 2 van dit artikel en artikel 132 verschafte informatie in de in artikel 91 bedoelde databank voor vervaardiging en groothandel in.

7. Dit artikel laat artikel 94 onverlet.

8. De Commissie stelt door middel van uitvoeringshandelingen maatregelen vast met betrekking tot goede praktijken voor de distributie van werkzame stoffen die als grondstoffen in diergeneesmiddelen worden gebruikt. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

Artikel 96

Registers

1. De houder van een vergunning voor de vervaardiging registreert over alle diergeneesmiddelen die hij levert de volgende gegevens:

a) datum van de transactie;

b) benaming van het diergeneesmiddel, en in voorkomend geval het nummer van de vergunning voor het in de handel brengen en zo nodig de farmaceutische vorm en de sterkte;

c) geleverde hoeveelheid;

d) naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de ontvanger;

e) partijnummer;

f) uiterste gebruiksdatum.

2. De in lid 1 bedoelde registers zijn beschikbaar voor inspectie door de bevoegde autoriteiten tot één jaar na de uiterste gebruiksdatum van de partij of ten minste vijf jaar vanaf de vermelding in het register, indien dat langer is.

Artikel 97

Gekwalificeerde persoon die verantwoordelijk is voor de vervaardiging en de vrijgave van partijen

1. De houder van de vergunning voor de vervaardiging beschikt te allen tijde over de diensten van ten minste één gekwalificeerde persoon die voldoet aan de in dit artikel gestelde voorwaarden en die met name verantwoordelijk is voor het uitvoeren van de in dit artikel gespecificeerde taken.

2. De in lid 1 bedoelde gekwalificeerde persoon is houder van een universitair diploma in een of meer van de volgende exacte wetenschappen: farmacie, geneeskunde, diergeneeskunde, scheikunde, farmaceutische scheikunde en technologie, of biologie.

3. De in lid 1 bedoelde gekwalificeerde persoon dient gedurende minstens twee jaar praktijkervaring te hebben opgedaan in één of meer ondernemingen met een fabricagevergunning en activiteiten te hebben verricht op het gebied van kwaliteitsborging van geneesmiddelen, kwalitatieve analyse van geneesmiddelen, kwantitatieve analyse van werkzame stoffen, alsmede proeven en controles die noodzakelijk zijn om de kwaliteit van diergeneesmiddelen te garanderen.

De in de eerste alinea vereiste duur van de praktijkervaring mag met één jaar worden verminderd wanneer de universitaire opleiding ten minste vijf jaar duurt, en met anderhalf jaar wanneer deze ten minste zes jaar duurt.

4. Indien de houder van de vergunning voor de vervaardiging een natuurlijk persoon is die voldoet aan de in de leden 2 en 3 bedoelde voorwaarden, kan hij zelf de in lid 1 bedoelde verantwoordelijkheden op zich nemen.

5. De bevoegde autoriteit kan passende administratieve procedures vaststellen om te controleren of een in lid 1 bedoelde gekwalificeerde persoon aan de in de leden 2 en 3 bedoelde voorwaarden voldoet.

6. De in lid 1 bedoelde gekwalificeerde persoon zorgt ervoor dat elke partij diergeneesmiddelen wordt vervaardigd overeenkomstig goede praktijken voor de vervaardiging en getest overeenkomstig de bepalingen van de vergunning voor het in de handel brengen. Deze gekwalificeerde persoon stelt hiertoe een controleverslag op. Die controleverslagen zijn in de hele Unie geldig.

7. Indien diergeneesmiddelen worden ingevoerd, zorgt de in lid 1 bedoelde gekwalificeerde persoon ervoor dat elke ingevoerde productiepartij in de Unie een volledige kwalitatieve en kwantitatieve analyse van ten minste alle werkzame stoffen heeft ondergaan alsook alle andere tests die nodig zijn om de kwaliteit van de diergeneesmiddelen te waarborgen in overeenstemming met de voorschriften van de vergunning voor het in de handel brengen, en dat de vervaardigde partij voldoet aan goede praktijken voor de vervaardiging.

8. De in lid 1 bedoelde gekwalificeerde persoon houdt registers bij voor elke vrijgegeven productiepartij. Die registers worden bijgewerkt naarmate de activiteiten worden uitgevoerd en blijven steeds tot één jaar na de uiterste gebruiksdatum van de partij of ten minste vijf jaar vanaf de registratie, indien dat langer is, ter beschikking van de bevoegde autoriteit.

9. Indien diergeneesmiddelen die in de Unie zijn vervaardigd, worden uitgevoerd en nadien weer uit een derde land in de Unie worden ingevoerd, is lid 6 van toepassing.

10. Indien diergeneesmiddelen worden ingevoerd uit derde landen waarmee de Unie overeenkomsten heeft gesloten betreffende de toepassing van normen inzake goede praktijken voor de vervaardiging die ten minste gelijkwaardig zijn aan de normen die overeenkomstig artikel 93, lid 2, zijn vastgesteld en indien is aangetoond dat de in lid 6 van dit artikel bedoelde tests in het land van uitvoer zijn verricht, kan de gekwalificeerde persoon het in lid 6 van dit artikel bedoelde controleverslag opstellen zonder dat de in lid 7 van dit artikel bedoelde noodzakelijke tests zijn uitgevoerd, tenzij de bevoegde autoriteit van de lidstaat van invoer anders besluit.

Artikel 98

Certificaten van diergeneesmiddelen

1. Op verzoek van een fabrikant of een exporteur van diergeneesmiddelen of van de autoriteiten van een derde land dat deze invoert, certificeert de bevoegde autoriteit of het Bureau dat:

a) de fabrikant houder is van een vergunning voor de vervaardiging;

b) de fabrikant houder is van een certificaat van goede praktijken voor de vervaardiging zoals bedoeld in artikel 94; of

c) voor het betrokken diergeneesmiddel in die lidstaat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend of, in het geval van een verzoek aan het Bureau, dat er een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen voor is verleend.

2. Wanneer dergelijke certificaten worden afgegeven, houdt de bevoegde autoriteit of het Bureau, naargelang het geval, rekening met de relevante geldende administratieve voorschriften met betrekking tot de inhoud en vorm van dergelijke certificaten.

HOOFDSTUK VII

LEVERING EN GEBRUIK

Afdeling 1

Groothandel

Artikel 99

Vergunningen voor groothandel

1. Voor groothandel in diergeneesmiddelen is een vergunning voor groothandel vereist.

2. Houders van een vergunning voor groothandel zijn in de Unie gevestigd.

3. Vergunningen voor groothandel zijn in de hele Unie geldig.

4. De lidstaten kunnen besluiten dat voor leveringen van kleine hoeveelheden diergeneesmiddelen tussen kleinhandelaars in dezelfde lidstaat geen vergunning voor groothandel vereist is.

5. In afwijking van lid 1 hoeft een houder van een vergunning voor de vervaardiging geen vergunning voor groothandel te bezitten voor de diergeneesmiddelen die onder de vergunning voor de vervaardiging vallen.

6. De Commissie stelt door middel van uitvoeringshandelingen maatregelen vast met betrekking tot goede praktijken voor de distributie van diergeneesmiddelen. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

Artikel 100

Aanvraag van en procedure voor vergunningen voor groothandel

1. Een aanvraag voor een vergunning voor groothandel wordt ingediend bij de bevoegde autoriteit in de lidstaat waar de locatie of locaties van de groothandelaar zich bevinden.

2. De aanvrager toont in zijn aanvraag aan dat hij voldoet aan de volgende voorschriften:

a) hij beschikt over technisch geschoold personeel en met name minstens één als verantwoordelijke persoon aangewezen persoon, die voldoet aan de voorwaarden waarin het nationale recht voorziet;

b) hij beschikt over voldoende passende bedrijfsruimte die voldoet aan de in de betrokken lidstaat gestelde voorschriften inzake de bewaring en behandeling van diergeneesmiddelen;

c) hij beschikt over een plan om te waarborgen dat, wanneer hij door de bevoegde autoriteiten of de Commissie wordt verplicht diergeneesmiddelen uit de handel te nemen of terug te roepen of wanneer hij hiertoe overgaat in overleg met de fabrikant of met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het betrokken diergeneesmiddel, dit uit de handel nemen of die terugroeping ook effectief plaatsvindt;

d) hij beschikt over een geschikt systeem van registers om te waarborgen dat aan de voorschriften van artikel 101 wordt voldaan;

e) hij beschikt over een verklaring dat hij voldoet aan de in artikel 101 bedoelde voorschriften.

3. De lidstaten stellen procedures vast voor het verlenen, weigeren, schorsen, herroepen of veranderen van vergunningen voor groothandel.

4. De termijn van de in lid 3 bedoelde procedures bedraagt maximaal 90 dagen vanaf, indien van toepassing, de datum waarop de bevoegde autoriteit de aanvraag overeenkomstig het nationale recht heeft ontvangen.

5. De bevoegde autoriteit:

a) stelt de aanvrager in kennis van de uitkomst van de beoordeling;

b) verleent, weigert of verandert de vergunning voor groothandel; en

c) voert de relevante gegevens van de vergunning in de in artikel 91 bedoelde databank voor vervaardiging en groothandel in.

Artikel 101

Verplichtingen van groothandelaars

1. Groothandelaars betrekken diergeneesmiddelen uitsluitend bij houders van een vergunning voor de vervaardiging of bij andere houders van een vergunning voor groothandel.

2. De groothandelaar levert de diergeneesmiddelen uitsluitend aan personen die overeenkomstig artikel 103, lid 1, in een lidstaat kleinhandelsactiviteiten mogen uitvoeren, aan andere groothandelaars in diergeneesmiddelen en aan andere personen of entiteiten overeenkomstig het nationale recht.

3. De houder van een vergunning voor groothandel beschikt te allen tijde over de diensten van ten minste één voor de groothandel verantwoordelijke persoon.

4. Groothandelaars garanderen binnen de grenzen van hun verantwoordelijkheid een voldoende en continue bevoorrading van diergeneesmiddelen aan personen die overeenkomstig artikel 103, lid 1, toelating hebben om deze af te leveren, zodat in de betrokken lidstaat wordt voorzien in de behoeften op het vlak van diergezondheid.

5. Een groothandelaar voldoet aan de in artikel 99, lid 6, bedoelde goede praktijken voor de distributie van diergeneesmiddelen.

6. Groothandelaars informeren de bevoegde autoriteit en, indien van toepassing, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen onmiddellijk over door hen ontvangen of aan hen aangeboden diergeneesmiddelen die zij identificeren als vervalste geneesmiddelen of waarvan zij vermoeden dat het vervalste geneesmiddelen zijn.

7. De groothandelaar houdt gedetailleerde registers bij, waarin voor elke transactie ten minste de volgende gegevens worden vermeld:

a) datum van de transactie;

b) benaming van het diergeneesmiddel, zo nodig met inbegrip van de farmaceutische vorm en de sterkte;

c) partijnummer;

d) vervaldatum van het diergeneesmiddel;

e) ontvangen of geleverde hoeveelheid, met vermelding van de grootte van de verpakking en het aantal verpakkingen;

f) naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de leverancier in geval van aankoop, of van de ontvanger in geval van verkoop.

8. Ten minste eenmaal per jaar voert de houder van een vergunning voor groothandel een nauwkeurige controle van de voorraden uit waarbij de geregistreerde inkomende en uitgaande diergeneesmiddelen worden vergeleken met de diergeneesmiddelen waarvan een voorraad wordt aangehouden. Verschillen worden geregistreerd. De registers worden gedurende vijf jaar ter beschikking gehouden voor inspectie door de bevoegde autoriteiten.

Artikel 102

Parallelhandel in diergeneesmiddelen

1. Voor de parallelhandel in diergeneesmiddelen zorgt de groothandelaar ervoor dat het diergeneesmiddel dat hij uit een lidstaat (de „lidstaat van herkomst") wil betrekken en in een andere lidstaat (de „lidstaat van bestemming") wil distribueren, een gemeenschappelijke oorsprong deelt met het diergeneesmiddel dat al is toegelaten in de lidstaat van bestemming. Diergeneesmiddelen worden geacht een gemeenschappelijke oorsprong te delen indien ze aan alle volgende voorwaarden voldoen:

a) ze hebben dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van werkzame stoffen en hulpstoffen;

b) ze hebben dezelfde farmaceutische vorm;

c) ze hebben dezelfde klinische informatie en, indien van toepassing, dezelfde wachttijd; en

d) ze zijn door dezelfde fabrikant of door een onder een licentie werkende fabrikant volgens dezelfde formule vervaardigd.

2. Het uit een lidstaat van herkomst betrokken diergeneesmiddel voldoet aan de etiketterings- en taalvereisten van de lidstaat van bestemming.

3. De bevoegde autoriteiten stellen administratieve procedures voor de parallelhandel in diergeneesmiddelen alsook administratieve procedures voor de goedkeuring van de aanvraag voor parallelhandel in dergelijke middelen vast.

4. De bevoegde autoriteiten van de lidstaat van bestemming maken de lijst van diergeneesmiddelen die in die lidstaat parallel worden verhandeld, bekend in de in artikel 55 bedoelde diergeneesmiddelendatabank.

5. Een groothandelaar die geen houder van een vergunning voor het in de handel brengen is, stelt de houder van de desbetreffende vergunning en de bevoegde autoriteit van de lidstaat van herkomst in kennis van zijn voornemen om het diergeneesmiddel parallel te verhandelen aan een lidstaat van bestemming.

6. Elke groothandelaar die van plan is een diergeneesmiddel parallel te verhandelen aan een lidstaat van bestemming, voldoet ten minste aan de volgende voorwaarden:

a) aan de bevoegde autoriteit in de lidstaat van bestemming een verklaring afgeven en passende maatregelen treffen om ervoor te zorgen dat de groothandelaar in de lidstaat van herkomst de autoriteit op de hoogte houdt van eventuele kwesties betreffende diergeneesmiddelenbewaking;

b) de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaat van bestemming minstens één maand voor de indiening, bij de bevoegde autoriteit, van de aanvraag voor parallelhandel in een diergeneesmiddel, in kennis stellen van het diergeneesmiddel dat uit de lidstaat van herkomst zal worden betrokken en dat in de lidstaat van bestemming in de handel zal worden gebracht;

c) aan de bevoegde autoriteit van de lidstaat van bestemming een schriftelijke verklaring verstrekken dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaat van bestemming overeenkomstig punt b) in kennis is gesteld, samen met een kopie van die kennisgeving;

d) een diergeneesmiddel dat om redenen van kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid in de lidstaat van herkomst of de lidstaat van bestemming uit de handel is genomen, niet verhandelen;

e) gegevens over vermoedelijke ongewenste effecten verzamelen en rapporteren aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het parallel verhandelde diergeneesmiddel.

7. Bij de in lid 4 bedoelde lijst wordt voor alle diergeneesmiddelen de volgende informatie gevoegd:

a) benaming van de diergeneesmiddelen;

b) werkzame stoffen;

c) farmaceutische vormen;

d) indeling van de diergeneesmiddelen in de lidstaat van bestemming;

e) nummer van de vergunning voor het in de handel brengen van de diergeneesmiddelen in de lidstaat van herkomst;

f) nummer van de vergunning voor het in de handel brengen van de diergeneesmiddelen in de lidstaat van bestemming;

g) naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de groothandelaar in de lidstaat van herkomst en van de groothandelaar in de lidstaat van bestemming.

8. Dit artikel is niet van toepassing op diergeneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning is verleend.

Afdeling 2

Kleinhandel

Artikel 103

Kleinhandel in diergeneesmiddelen en bijhouden van registers

1. De voorschriften betreffende kleinhandel in diergeneesmiddelen worden door het nationale recht bepaald, tenzij in deze verordening anders is bepaald.

2. Onverminderd artikel 99, lid 4, betrekken kleinhandelaars in diergeneesmiddelen deze geneesmiddelen alleen bij houders van een vergunning voor groothandel.

3. Kleinhandelaars in diergeneesmiddelen houden gedetailleerde registers bij, waarin voor elke transactie met diergeneesmiddelen waarvoor krachtens artikel 34 een diergeneeskundig voorschrift verplicht is, de volgende gegevens worden vermeld:

a) datum van de transactie;

b) benaming van het diergeneesmiddel, zo nodig met inbegrip van de farmaceutische vorm en de sterkte;

c) partijnummer;

d) ontvangen of geleverde hoeveelheid;

e) naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de leverancier in geval van aankoop, of van de ontvanger in geval van verkoop;

f) naam en contactgegevens van de dierenarts die het geneesmiddel voorschrijft en in voorkomend geval een kopie van het diergeneeskundig voorschrift;

g) nummer van de vergunning voor het in de handel brengen.

4. Indien de lidstaten dit nodig achten, kunnen zij van kleinhandelaars verlangen dat deze gedetailleerde registers bijhouden van alle transacties met diergeneesmiddelen waarvoor geen diergeneeskundig voorschrift verplicht is.

5. Ten minste eenmaal per jaar voert de kleinhandelaar een nauwkeurige controle van de voorraden uit waarbij de inkomende en uitgaande diergeneesmiddelen worden vergeleken met de geneesmiddelen waarvan een voorraad wordt aangehouden. Verschillen worden geregistreerd. De resultaten van de nauwkeurige controle en de in lid 3 van dit artikel bedoelde registers worden overeenkomstig artikel 123 gedurende vijf jaar ter beschikking gehouden voor inspectie door de bevoegde autoriteiten.

6. De lidstaten kunnen voor de kleinhandel in diergeneesmiddelen op hun grondgebied voorwaarden opleggen die gerechtvaardigd zijn op basis van de bescherming van de volks- en de diergezondheid of het milieu, mits deze voorwaarden stroken met het recht van de Unie en evenredig en niet-discriminerend zijn.

Artikel 104

Kleinhandel op afstand in diergeneesmiddelen

1. Personen die overeenkomstig artikel 103, lid 1, van deze verordening diergeneesmiddelen mogen leveren, kunnen diergeneesmiddelen via diensten van de informatiemaatschappij in de zin van Richtlijn (EU) 2015/1535 van het Europees Parlement en de Raad ([25]) aanbieden aan natuurlijke personen of rechtspersonen die in de Unie gevestigd zijn, op voorwaarde dat voor die diergeneesmiddelen geen diergeneeskundig voorschrift op grond van artikel 34 van deze verordening nodig is en dat zij voldoen aan deze verordening en de toepasselijke wetgeving van de lidstaat waar de diergeneesmiddelen in het klein worden verkocht.

2. In afwijking van lid 1 van dit artikel kan een lidstaat personen die overeenkomstig artikel 103, lid 1, diergeneesmiddelen mogen leveren, de toestemming geven om via diensten van de informatiemaatschappij diergeneesmiddelen aan te bieden waarvoor op grond van artikel 34 een diergeneeskundig voorschrift nodig is, op voorwaarde dat de lidstaat in een veilig systeem voor dergelijke leveringen heeft voorzien. Dergelijke toestemming wordt uitsluitend verleend aan personen die op hun grondgebied gevestigd zijn, en de levering vindt uitsluitend plaats op het grondgebied van die lidstaat.

3. De in lid 2 bedoelde lidstaat zorgt ervoor dat er aangepaste maatregelen worden getroffen om te waarborgen dat bij levering via diensten van de informatiemaatschappij de vereisten betreffende een diergeneeskundig voorschrift in acht worden genomen, hij stelt de Commissie en de andere lidstaten in kennis indien hij gebruikmaakt van de in lid 2 bedoelde afwijking, en hij werkt zo nodig samen met de Commissie en de andere lidstaten om onbedoelde gevolgen van die levering te voorkomen. De lidstaten stellen voorschriften inzake passende sancties vast om te waarborgen dat de vastgestelde nationale voorschriften, met inbegrip van de voorschriften inzake de intrekking van dergelijke toestemmingen, worden nageleefd.

4. De in de leden 1 en 2 van dit artikel bedoelde personen en activiteiten worden onderworpen aan de in artikel 123 bedoelde controles door de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de kleinhandelaar is gevestigd.

5. Behalve de gegevens zoals bepaald in artikel 6 van Richtlijn 2000/31/EG van het Europees Parlement en de Raad ([26]), verstrekken kleinhandelaars die diergeneesmiddelen aanbieden via diensten van de informatiemaatschappij ten minste de volgende gegevens:

a) de contactgegevens van de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de kleinhandelaar die de diergeneesmiddelen aanbiedt, gevestigd is;

b) een hyperlink naar de website van de lidstaat van vestiging in overeenstemming met lid 8 van dit artikel;

c) het overeenkomstig lid 6 van dit artikel bepaalde gemeenschappelijke logo, duidelijk aangebracht op elke pagina van de website die verband houdt met het aanbod op afstand van diergeneesmiddelen, en een hyperlink bevat naar de vermelding van de kleinhandelaar in de in lid 8, onder c), van dit artikel bedoelde lijst van gemachtigde kleinhandelaars.

6. De Commissie stelt op grond van lid 7 een gemeenschappelijk logo vast dat in de gehele Unie herkenbaar is en waardoor de lidstaat kan worden geïdentificeerd waar de persoon is gevestigd die diergeneesmiddelen voor verkoop op afstand aanbiedt. Het logo wordt duidelijk aangebracht op websites die diergeneesmiddelen voor verkoop op afstand aanbieden.

7. De Commissie stelt het ontwerp van het in lid 6 van dit artikel bedoelde gemeenschappelijke logo door middel van uitvoeringshandelingen vast. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

([25]) Richtlijn (EU) 2015/1535 van het Europees Parlement en de Raad van 9 september 2015 betreffende een informatieprocedure op het gebied van technische voorschriften en regels betreffende de diensten van de informatiemaatschappij (PB L 241 van 17.9.2015, blz. 1).

([26]) Richtlijn 2000/31/EG van het Europees Parlement en de Raad van 8 juni 2000 betreffende bepaalde juridische aspecten van de diensten van de informatiemaatschappij, met name de elektronische handel, in de interne markt („Richtlijn inzake elektronische handel") (PB L 178 van 17.7.2000, blz. 1).

8. Elke lidstaat zet een website op met betrekking tot de verkoop van diergeneesmiddelen op afstand, waarop ten minste de volgende gegevens worden verstrekt:

a) gegevens over het nationale recht dat van toepassing is op het aanbieden van diergeneesmiddelen voor verkoop op afstand via diensten van de informatiemaatschappij overeenkomstig de leden 1 en 2, met inbegrip van gegevens over het feit dat er verschillen kunnen bestaan tussen de lidstaten met betrekking tot de classificatie van de levering van de diergeneesmiddelen;

b) gegevens in verband met het gemeenschappelijke logo;

c) een lijst van de in de lidstaat gevestigde kleinhandelaars die diergeneesmiddelen voor verkoop op afstand mogen aanbieden via diensten van de informatiemaatschappij overeenkomstig de leden 1 en 2, en de webadressen van die kleinhandelaars.

9. Het Bureau zet een website op met gegevens in verband met het gemeenschappelijke logo. De website van het Bureau vermeldt expliciet dat de websites van de lidstaten gegevens bevatten over de personen die in de betrokken lidstaten diergeneesmiddelen voor verkoop op afstand via diensten van de informatiemaatschappij mogen aanbieden.

10. De lidstaten kunnen op basis van de bescherming van de volksgezondheid gerechtvaardigde voorwaarden opleggen voor de kleinhandel in diergeneesmiddelen op hun grondgebied die via diensten van de informatiemaatschappij voor verkoop op afstand worden aangeboden.

11. De door de lidstaten opgezette websites bevatten een hyperlink naar de overeenkomstig lid 9 opgezette website van het Bureau.

Artikel 105

Diergeneeskundig voorschrift

1. Een diergeneeskundig voorschrift voor een antimicrobieel geneesmiddel voor metafylaxe wordt slechts afgegeven na een diagnose van de infectieziekte door een dierenarts.

2. De dierenarts is in staat een diergeneeskundig voorschrift voor antimicrobiële geneesmiddelen te verantwoorden, met name voor metafylaxe en voor profylaxe.

3. Een diergeneeskundig voorschrift wordt slechts afgegeven na een klinisch onderzoek of een andere behoorlijke beoordeling van de gezondheidstoestand van het dier of de groep dieren door een dierenarts.

4. In afwijking van artikel 4, punt 33, alsook van lid 3 van dit artikel, kan een lidstaat toestaan dat een diergeneeskundig voorschrift wordt afgegeven door een andere beroepsbeoefenaar dan een dierenarts, die op het moment van de inwerkingtreding van deze verordening door de toepasselijke nationale wetgeving daartoe gerechtigd is. Dergelijke voorschriften zijn alleen in die lidstaat geldig en zij mogen niet worden afgegeven voor antimicrobiële geneesmiddelen en andere diergeneesmiddelen waarvoor een diagnose door een dierenarts nodig is.

De leden 5, 6, 8, 9 en 11 van dit artikel zijn van overeenkomstige toepassing op diergeneeskundige voorschriften die door een andere beroepsbeoefenaar dan een dierenarts zijn afgegeven.

5. Het diergeneeskundig voorschrift bevat ten minste de volgende elementen:

a) de identificatie van het te behandelen dier of de te behandelen groepen dieren;

b) de volledige naam en contactgegevens van de houder of de eigenaar van het dier;

c) de datum van afgifte;

d) de volledige naam en contactgegevens van de dierenarts, voor zover beschikbaar met inbegrip van het beroepsnummer;

e) de handtekening of een soortgelijke elektronische vorm van identificatie van de dierenarts;

f) de benaming van het voorgeschreven geneesmiddel, met inbegrip van de werkzame stoffen ervan;

g) de farmaceutische vorm en sterkte;

h) de voorgeschreven hoeveelheid, of het aantal verpakkingen, met inbegrip van de grootte van de verpakking;

i) het doseringsschema;

j) voor voedselproducerende diersoorten, de wachttijd, zelfs als die nul is;

k) de waarschuwingen die nodig zijn om een juist gebruik en, in voorkomend geval, een verstandig gebruik van antimicrobiële stoffen te waarborgen;

l) indien een diergeneesmiddel wordt voorgeschreven overeenkomstig de artikelen 112, 113 en 114, een verklaring daarover;

m) indien een diergeneesmiddel wordt voorgeschreven overeenkomstig artikel 107, leden 3 en 4, een verklaring daarover.

6. De voorgeschreven hoeveelheid geneesmiddelen wordt beperkt tot de hoeveelheid die voor de betrokken behandeling of therapie noodzakelijk is. Antimicrobiële geneesmiddelen voor metafylaxe of profylaxe worden slechts voor een beperkte duur voorgeschreven om de risicoperiode te dekken.

7. Overeenkomstig lid 3 afgegeven diergeneeskundige voorschriften worden in de hele Unie erkend.

8. De Commissie kan door middel van uitvoeringshandelingen een modelformaat voor de in lid 5 van dit artikel gestelde eisen vaststellen. Dat modelformaat wordt ook in elektronische vorm ter beschikking gesteld. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

9. Het geneesmiddel op voorschrift wordt geleverd in overeenstemming met het toepasselijke nationale recht.

10. Een diergeneeskundig voorschrift voor antimicrobiële geneesmiddelen is vijf dagen geldig vanaf de datum van afgifte.

11. Naast de in dit artikel vastgestelde vereisten kunnen de lidstaten registratieregels vaststellen die dierenartsen moeten naleven wanneer zij diergeneeskundige voorschriften afgeven.

12. Niettegenstaande artikel 34 mag een diergeneesmiddel waarvoor krachtens dat artikel een diergeneeskundig voorschrift nodig is, zonder diergeneeskundig voorschrift door een dierenarts zelf worden toegediend, tenzij in het toepasselijke nationale recht anders is bepaald. De dierenarts houdt registers van dergelijke persoonlijke toediening zonder voorschrift bij overeenkomstig het toepasselijke nationale recht.

Afdeling 3

Gebruik

Artikel 106

Gebruik van geneesmiddelen

1. Diergeneesmiddelen worden gebruikt in overeenstemming met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen.

2. Het gebruik van diergeneesmiddelen overeenkomstig deze afdeling laat de artikelen 46 en 47 van Verordening (EU) 2016/429 onverlet.

3. De lidstaten kunnen procedures vaststellen die zij nodig achten voor de tenuitvoerlegging van de artikelen 110 tot en met 114 en 116.

4. In naar behoren gemotiveerde gevallen kunnen de lidstaten besluiten dat een diergeneesmiddel uitsluitend door een dierenarts mag worden toegediend.

5. Geïnactiveerde immunologische diergeneesmiddelen als bedoeld in artikel 2, lid 3, worden slechts in uitzonderlijke omstandigheden bij de daarin bedoelde dieren gebruikt, op diergeneeskundig voorschrift, en indien geen immunologisch diergeneesmiddel is toegelaten voor de doeldiersoort en de indicatie.

6. De Commissie stelt overeenkomstig artikel 147 gedelegeerde handelingen vast om dit artikel zo nodig aan te vullen, waarin de regels zijn neergelegd inzake passende maatregelen ter waarborging van het doeltreffende en veilige gebruik van toegelaten diergeneesmiddelen die worden voorgeschreven voor orale toediening langs andere wegen dan via gemedicineerde diervoeders, zoals het mengen van drinkwater met een diergeneesmiddel of handmatige menging van een diergeneesmiddel in diervoeder en toediening aan voedselproducerende dieren door de dierhouder. De Commissie houdt bij het vaststellen van die gedelegeerde handelingen rekening met het wetenschappelijk advies van het Bureau.

Artikel 107

Gebruik van antimicrobiële geneesmiddelen

1. Antimicrobiële geneesmiddelen worden niet routinematig toegepast, noch gebruikt om slechte hygiëne, ondermaatse veehouderijpraktijken, gebrekkige verzorging of wanbeheer van landbouwbedrijven te compenseren.

2. Antimicrobiële geneesmiddelen worden niet bij dieren gebruikt ter bevordering van de groei of met het oog op een grotere opbrengst.

3. Antimicrobiële geneesmiddelen worden niet gebruikt voor profylaxe, behalve in uitzonderlijke gevallen, voor de toediening aan een individueel dier of een beperkt aantal dieren wanneer het risico op een infectie of een besmettelijke ziekte erg hoog is en de gevolgen waarschijnlijk ernstig zullen zijn.

In dergelijke gevallen wordt het gebruik van antibiotische geneesmiddelen voor profylaxe beperkt tot de toediening aan één individueel dier, onder de voorwaarden van de eerste alinea.

4. Antimicrobiële geneesmiddelen worden alleen voor metafylaxe gebruikt wanneer het risico op verspreiding van een infectie of een besmettelijke ziekte bij de groep dieren hoog is en wanneer er geen andere passende alternatieven beschikbaar zijn. De lidstaten kunnen richtsnoeren verstrekken betreffende dergelijke andere passende alternatieven en ondersteunen actief de ontwikkeling en toepassing van richtsnoeren die een beter begrip bevorderen van de risicofactoren die aan metafylaxe verbonden zijn, met inbegrip van criteria om daar toch mee te beginnen.

5. Geneesmiddelen die de aangewezen antimicrobiële stoffen als bedoeld in artikel 37, lid 5, bevatten, worden niet overeenkomstig de artikelen 112, 113 en 114 gebruikt.

6. De Commissie kan door middel van uitvoeringshandelingen en rekening houdend met het wetenschappelijk advies van het Bureau een lijst van antimicrobiële stoffen vaststellen die:

a) niet overeenkomstig de artikelen 112, 113 en 114 mogen worden gebruikt; of

b) slechts onder bepaalde voorwaarden overeenkomstig de artikelen 112, 113 en 114 mogen worden gebruikt.

Wanneer de Commissie die uitvoeringshandelingen vaststelt, houdt zij rekening met de volgende criteria:

a) de risico's voor de diergezondheid of de volksgezondheid indien de antimicrobiële stof overeenkomstig de artikelen 112, 113 en 114 wordt gebruikt;

b) de risico's voor de diergezondheid of de volksgezondheid indien antimicrobiële resistentie optreedt;

c) de beschikbaarheid van andere behandelingen voor dieren;

d) de beschikbaarheid van andere antimicrobiële behandelingen voor mensen;

e) gevolgen voor de aquacultuur en de dierhouderij indien het door de aandoening getroffen dier geen behandeling krijgt.

Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

7. Een lidstaat kan het gebruik van bepaalde antimicrobiële stoffen bij dieren op zijn grondgebied verder beperken of verbieden indien de toediening van die antimicrobiële stoffen aan dieren indruist tegen de tenuitvoerlegging van een nationaal beleid inzake verstandig gebruik van antimicrobiële stoffen.

8. Krachtens lid 7 door de lidstaten vastgestelde maatregelen zijn evenredig en gerechtvaardigd.

9. De lidstaten stellen de Commissie in kennis van alle maatregelen die zij op grond van lid 7 hebben genomen.

Artikel 108

Registratie door eigenaars en houders van voedselproducerende dieren

1. De eigenaars of — wanneer de dieren niet worden gehouden door de eigenaars — de houders van voedselproducerende dieren houden registers bij van de geneesmiddelen die zij gebruiken en, indien van toepassing, een kopie van het diergeneeskundig voorschrift.

2. De in lid 1 bedoelde registers omvatten:

a) de datum waarop het geneesmiddel voor het eerst aan de dieren is toegediend;

b) de benaming van het geneesmiddel;

c) de hoeveelheid van het toegediende geneesmiddel;

d) de naam of handelsnaam en de woonplaats of maatschappelijke zetel van de leverancier;

e) de aankoopbewijzen van de geneesmiddelen die zij gebruiken;

f) de identificatie van het behandelde dier of de behandelde groep dieren;

g) de naam en de contactgegevens van de dierenarts die het geneesmiddel heeft voorgeschreven, indien van toepassing;

h) de wachttijd, zelfs als die nul is;

i) de duur van de behandeling.

3. Indien de gegevens die overeenkomstig lid 2 van dit artikel moeten worden opgeslagen, al terug te vinden zijn op de kopie van het diergeneeskundig voorschrift, in een op het bedrijf bijgehouden register of voor paardachtigen in het unieke, levenslang geldige identificatiedocument bedoeld in artikel 8, lid 4, hoeven zij niet apart te worden opgeslagen.

4. De lidstaten kunnen aanvullende vereisten vaststellen inzake registratie door eigenaars en houders van voedselproducerende dieren.

5. De gegevens in die registers worden overeenkomstig artikel 123 gedurende minstens vijf jaar ter beschikking gehouden voor inspectie door de bevoegde autoriteiten.

Artikel 109

Registratieverplichtingen voor paardachtigen

1. De Commissie stelt overeenkomstig artikel 147 gedelegeerde handelingen vast om deze verordening aan te vullen ten aanzien van de inhoud en de vorm van de gegevens die noodzakelijk zijn voor de toepassing van artikel 112, lid 4, en artikel 115, lid 5, en die vervat moeten zijn in het unieke, levenslang geldige identificatiedocument bedoeld in artikel 8, lid 4.

2. De Commissie bepaalt door middel van uitvoeringshandelingen de standaardformulieren voor het ingeven van de gegevens die noodzakelijk zijn voor de toepassing van artikel 112, lid 4, en artikel 115, lid 5, en die vervat moeten zijn in het unieke, levenslang geldige identificatiedocument bedoeld in artikel 8, lid 4. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

Artikel 110

Gebruik van immunologische diergeneesmiddelen

1. De bevoegde autoriteiten kunnen overeenkomstig het toepasselijke nationale recht de vervaardiging, de invoer, de distributie, het bezit, de verkoop, de levering of het gebruik van immunologische diergeneesmiddelen op hun grondgebied of in een gedeelte daarvan verbieden indien aan ten minste een van de volgende voorwaarden is voldaan:

a) de toediening van het geneesmiddel aan dieren kan de toepassing van een nationaal programma voor de diagnose, beheersing of uitroeiing van een dierziekte verstoren;

b) de toediening van het geneesmiddel aan dieren kan moeilijkheden veroorzaken bij het certificeren van de afwezigheid van ziekten bij levende dieren dan wel van verontreinigingen van levensmiddelen of andere producten die van behandelde dieren afkomstig zijn;

c) de stammen van ziekteverwekkers waartegen het geneesmiddel immuniteit moet verlenen, komen qua geografische verspreiding in het betrokken gebied nauwelijks voor.

2. Indien een diergeneesmiddel als bedoeld in artikel 116 van deze verordening ontbreekt, kan een bevoegde autoriteit in afwijking van artikel 106, lid 1, van deze verordening bij een uitbraak van een in de lijst opgenomen ziekte als bedoeld in artikel 5 van Verordening (EU) 2016/429 of een nieuwe ziekte als bedoeld in artikel 6 van die verordening, het gebruik van een immunologisch diergeneesmiddel dat in de Unie niet is toegelaten, toestaan.

3. Indien een immunologisch diergeneesmiddel toegelaten maar niet meer beschikbaar is in de Unie voor een ziekte die niet is bedoeld in artikel 5 of 6 van Verordening (EU) 2016/429 maar al in de Unie voorkomt, kan een bevoegde autoriteit in afwijking van artikel 106, lid 1, van deze verordening in het belang van de diergezondheid, het dierenwelzijn en de volksgezondheid het gebruik van een immunologisch diergeneesmiddel dat in de Unie niet is toegelaten, per geval toestaan.

4. De bevoegde autoriteiten stellen de Commissie onverwijld in kennis wanneer de leden 1, 2 en 3 worden toegepast, en verstrekken informatie over de bij de uitvoering van die leden opgelegde voorwaarden.

5. Indien een dier zal worden uitgevoerd naar een derde land en daarbij in dat derde land aan bepaalde bindende gezondheidsregels is onderworpen, kan een bevoegde autoriteit uitsluitend voor het betrokken dier het gebruik toestaan van een immunologisch diergeneesmiddel dat in de betrokken lidstaat niet onder een vergunning voor het in de handel brengen valt maar waarvan het gebruik is toegestaan in het derde land waarnaar het dier zal worden uitgevoerd.

Artikel 111

Gebruik van diergeneesmiddelen door dierenartsen die diensten verrichten in andere lidstaten

1. Een dierenarts die diensten verleent in een andere lidstaat dan die waar hij gevestigd is („lidstaat van ontvangst") mag diergeneesmiddelen waarvoor in de lidstaat van ontvangst geen vergunning is verleend, bezitten en toedienen aan dieren of groepen dieren die hij verzorgt, in de noodzakelijke hoeveelheid van maximaal de hoeveelheden die nodig zijn voor de behandeling die de dierenarts heeft voorgeschreven, mits aan de volgende voorwaarden is voldaan:

a) een vergunning voor het in de handel brengen van het aan de dieren toe te dienen diergeneesmiddel is verleend door de bevoegde autoriteiten van de lidstaat waar de dierenarts gevestigd is, of door de Commissie;

b) de betrokken diergeneesmiddelen worden door de dierenarts in hun oorspronkelijke verpakking vervoerd;

c) de dierenarts volgt de goede veterinaire praktijken die in de lidstaat van ontvangst worden toegepast;

d) de dierenarts stelt de wachttijd vast die op de etikettering of in de bijsluiter van het gebruikte diergeneesmiddel is aangegeven;

e) de dierenarts verstrekt geen diergeneesmiddelen in kleinhandel aan eigenaars of houders van dieren die in de ontvangende lidstaat worden verzorgd, tenzij dit in overeenstemming met de regelgeving van de lidstaat van ontvangst toelaatbaar is.

2. Lid 1 is niet van toepassing op immunologische diergeneesmiddelen, behalve in het geval van toxinen en sera.

Artikel 112

Gebruik van geneesmiddelen bij niet-voedselproducerende diersoorten buiten de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen

1. Indien in een lidstaat geen diergeneesmiddel is toegelaten voor een indicatie betreffende een niet-voedselproducerende diersoort, kan de verantwoordelijke dierenarts in afwijking van artikel 106, lid 1, de betrokken dieren uitzonderlijk op eigen verantwoordelijkheid en met name om onaanvaardbaar lijden te voorkomen, met de volgende geneesmiddelen behandelen:

a) een diergeneesmiddel waarvoor krachtens deze verordening in de betrokken lidstaat of in een andere lidstaat een vergunning is verleend voor gebruik bij dezelfde soort of een andere diersoort voor dezelfde indicatie of voor een andere indicatie;

b) indien er geen onder a) van dit lid bedoeld diergeneesmiddel bestaat, een geneesmiddel voor menselijk gebruik waarvoor een vergunning is verleend in overeenstemming met Richtlijn 2001/83/EG of Verordening (EG) nr. 726/2004;

c) indien er geen onder a) of b) van dit lid bedoeld geneesmiddel bestaat, een diergeneesmiddel dat overeenkomstig een diergeneeskundig voorschrift ex tempore wordt bereid.

2. Indien er geen in lid 1 bedoeld geneesmiddel beschikbaar is, kan de verantwoordelijke dierenarts een niet-voedselproducerend dier uitzonderlijk op eigen verantwoordelijkheid en met name om onaanvaardbaar lijden te voorkomen, behandelen met een diergeneesmiddel dat in een derde land toegelaten is voor dezelfde diersoort en dezelfde indicatie, met uitzondering van immunologische diergeneesmiddelen.

3. De dierenarts kan het geneesmiddel persoonlijk toedienen of dit onder zijn verantwoordelijkheid door iemand anders laten doen, in overeenstemming met de nationale bepalingen.

4. Dit artikel is tevens van toepassing op de behandeling van paardachtigen door een dierenarts, op voorwaarde dat voor deze dieren in het unieke, levenslang geldige identificatiedocument bedoeld in artikel 8, lid 4, is verklaard dat zij niet bestemd zijn voor de slacht voor menselijke consumptie.

5. Dit artikel is ook van toepassing wanneer een toegelaten diergeneesmiddel niet beschikbaar is in de betrokken lidstaat.

Artikel 113

Gebruik van geneesmiddelen bij voedselproducerende landdiersoorten buiten de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen

1. Indien in een lidstaat geen diergeneesmiddel is toegelaten voor een indicatie betreffende een voedselproducerende landdiersoort, kan de verantwoordelijke dierenarts in afwijking van artikel 106, lid 1, de betrokken dieren uitzonderlijk op eigen verantwoordelijkheid en met name om onaanvaardbaar lijden te voorkomen, met de volgende geneesmiddelen behandelen:

a) een diergeneesmiddel dat krachtens deze verordening in de betrokken lidstaat of in een andere lidstaat is toegelaten voor gebruik bij dezelfde of bij een andere voedselproducerende landdiersoort voor dezelfde indicatie of voor een andere indicatie;

b) indien er geen onder a) van dit lid bedoeld diergeneesmiddel bestaat, een diergeneesmiddel dat krachtens deze verordening in de betrokken lidstaat is toegelaten voor gebruik bij een niet-voedselproducerende diersoort voor dezelfde indicatie;

c) indien er geen onder a) of b) van dit lid bedoeld diergeneesmiddel bestaat, een geneesmiddel voor menselijk gebruik dat is toegelaten in overeenstemming met Richtlijn 2001/83/EG of Verordening (EG) nr. 726/2004; of

d) indien er geen onder a), b) of c) van dit lid bedoeld geneesmiddel bestaat, een diergeneesmiddel dat overeenkomstig een diergeneeskundig voorschrift ex tempore wordt bereid.

2. Indien er geen in lid 1 bedoeld geneesmiddel beschikbaar is, kan de verantwoordelijke dierenarts voedselproducerende landdieren uitzonderlijk op eigen verantwoordelijkheid en met name om onaanvaardbaar lijden te voorkomen, behandelen met een diergeneesmiddel dat in een derde land toegelaten is voor dezelfde diersoort en dezelfde indicatie, met uitzondering van immunologische diergeneesmiddelen.

3. De dierenarts kan het geneesmiddel persoonlijk toedienen of dit onder zijn verantwoordelijkheid door iemand anders laten doen, in overeenstemming met de nationale bepalingen.

4. De farmacologisch werkzame stoffen in een geneesmiddel dat in overeenstemming met de leden 1 en 2 van dit artikel wordt gebruikt, zijn toegelaten in overeenstemming met Verordening (EG) nr. 470/2009 en elke op basis daarvan vastgestelde handeling.

5. Dit artikel is ook van toepassing wanneer een toegelaten diergeneesmiddel niet beschikbaar is in de betrokken lidstaat.

Artikel 114

Gebruik van diergeneesmiddelen voor voedselproducerende waterdiersoorten

1. Indien in een lidstaat geen diergeneesmiddel is toegelaten voor een indicatie betreffende een voedselproducerende waterdiersoort, kan de verantwoordelijke dierenarts in afwijking van artikel 106, lid 1, de betrokken dieren op eigen verantwoordelijkheid en met name om onaanvaardbaar lijden te voorkomen, met de volgende geneesmiddelen behandelen:

a) een diergeneesmiddel dat krachtens deze verordening in de betrokken lidstaat of in een andere lidstaat is toegelaten voor gebruik bij dezelfde of bij een andere voedselproducerende waterdiersoort en voor dezelfde indicatie of voor een andere indicatie;

b) indien er geen onder a) van dit lid bedoeld diergeneesmiddel bestaat, een diergeneesmiddel dat krachtens deze verordening in de betrokken lidstaat of in een andere lidstaat is toegelaten voor gebruik bij een voedselproducerende landdiersoort en dat een stof bevat die voorkomt op de overeenkomstig lid 3 vastgestelde lijst;

c) indien er geen onder a) of b) van dit lid bedoeld diergeneesmiddel bestaat, een geneesmiddel voor menselijk gebruik dat is toegelaten in overeenstemming met Richtlijn 2001/83/EG of Verordening (EG) nr. 726/2004 en dat stoffen bevat die voorkomen op de overeenkomstig lid 3 van dit artikel vastgestelde lijst; of

d) indien er geen onder a), b) of c) van dit lid bedoeld diergeneesmiddel bestaat, een diergeneesmiddel dat overeenkomstig een diergeneeskundig voorschrift ex tempore wordt bereid.

2. Tot de in lid 3 bedoelde lijst is vastgesteld, kan de verantwoordelijke dierenarts in afwijking van lid 1, onder b) en c), voedselproducerende waterdiersoorten van een bepaalde houderij uitzonderlijk op eigen verantwoordelijkheid en met name om onaanvaardbaar lijden te voorkomen, met de volgende geneesmiddelen behandelen:

a) een diergeneesmiddel dat krachtens deze verordening in de betrokken lidstaat of in een andere lidstaat is toegelaten voor gebruik bij een voedselproducerende landdiersoort;

b) indien er geen onder a) van dit lid bedoeld diergeneesmiddel bestaat, een geneesmiddel voor menselijk gebruik dat is toegelaten in overeenstemming met Richtlijn 2001/83/EG of Verordening (EG) nr. 726/2004.

3. De Commissie stelt binnen vijf jaar na 28 januari 2022 door middel van uitvoeringshandelingen een lijst vast van stoffen die worden gebruikt in diergeneesmiddelen die in de Unie zijn toegelaten voor gebruik bij voedselproducerende landdiersoorten, of van stoffen die vervat zijn in een geneesmiddel voor menselijk gebruik waarvoor in de Unie een vergunning is verleend in overeenstemming met Richtlijn 2001/83/EG of Verordening (EG) nr. 726/2004, welke overeenkomstig lid 1 van dit artikel mogen worden gebruikt bij voedselproducerende waterdiersoorten. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

Wanneer de Commissie die uitvoeringshandelingen vaststelt, houdt zij rekening met de volgende criteria:

a) de risico's voor het milieu wanneer de voedselproducerende waterdiersoorten met deze stoffen worden behandeld;

b) de gevolgen voor de diergezondheid en de volksgezondheid indien de getroffen voedselproducerende waterdiersoorten een overeenkomstig artikel 107, lid 6, in de lijst opgenomen antimicrobiële stof niet kunnen krijgen;

c) beschikbaarheid van of gebrek aan andere geneesmiddelen, behandelingen of maatregelen ter preventie of behandeling van ziekten of bepaalde indicaties bij voedselproducerende waterdiersoorten.

4. Indien er geen in de leden 1 en 2 bedoeld geneesmiddel beschikbaar is, kan de verantwoordelijke dierenarts voedselproducerende waterdiersoorten uitzonderlijk op eigen verantwoordelijkheid en met name om onaanvaardbaar lijden te voorkomen, behandelen met een diergeneesmiddel dat in een derde land toegelaten is voor dezelfde soort en dezelfde indicatie, met uitzondering van immunologische diergeneesmiddelen.

5. De dierenarts kan het geneesmiddel persoonlijk toedienen of dit onder zijn verantwoordelijkheid door iemand anders laten doen, in overeenstemming met de nationale bepalingen.

6. De farmacologisch werkzame stoffen in een geneesmiddel dat in overeenstemming met de leden 1, 2 en 4 van dit artikel wordt gebruikt, zijn toegelaten in overeenstemming met Verordening (EG) nr. 470/2009 en elke op basis daarvan vastgestelde handeling.

7. Dit artikel is ook van toepassing wanneer een toegelaten diergeneesmiddel niet beschikbaar is in de betrokken lidstaat.

Artikel 115

Wachttijd voor geneesmiddelen die worden gebruikt bij voedselproducerende diersoorten buiten de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen

1. Tenzij de samenvatting van productkenmerken voor de desbetreffende diersoort een wachttijd vermeldt, wordt met het oog op de toepassing van de artikelen 113 en 114 door de dierenarts een wachttijd bepaald in overeenstemming met de volgende criteria:

a) voor vlees en afval van voedselproducerende zoogdieren en pluimvee en gekweekt vederwild bedraagt de wachttijd niet minder dan:

   i) de langste wachttijd in de samenvatting van productkenmerken voor vlees en slachtafval, vermenigvuldigd met factor 1,5;

   ii) 28 dagen indien voor het geneesmiddel geen vergunning is verleend voor voedselproducerende dieren;

   iii) één dag indien voor het geneesmiddel een wachttijd van nul geldt en als het wordt gebruikt bij een andere taxonomische familie dan de doeldiersoort waarvoor de vergunning is verleend;

b) voor melk van dieren die melk voor menselijke consumptie produceren, bedraagt de wachttijd niet minder dan:

   i) de langste wachttijd voor melk in de samenvatting van productkenmerken voor alle diersoorten, vermenigvuldigd met factor 1,5;

   ii) zeven dagen indien voor het geneesmiddel geen vergunning is verleend voor dieren die melk voor menselijke consumptie produceren;

   iii) één dag indien voor het geneesmiddel de wachttijd nul is;

c) voor eieren van dieren die eieren voor menselijke consumptie produceren, bedraagt de wachttijd niet minder dan:

   i) de langste wachttijd voor eieren in de samenvatting van productkenmerken voor alle diersoorten, vermenigvuldigd met factor 1,5;

   ii) tien dagen indien voor het geneesmiddel geen vergunning is verleend voor dieren die eieren voor menselijke consumptie produceren;

d) voor waterdiersoorten die vlees voor menselijke consumptie produceren, bedraagt de wachttijd niet minder dan:

   i) de langste wachttijd in de samenvatting van productkenmerken voor waterdiersoorten vermenigvuldigd met factor 1,5 en uitgedrukt in graaddagen;

   ii) de langste wachttijd in de samenvatting van productkenmerken voor voedselproducerende diersoorten vermenigvuldigd met factor 50 en uitgedrukt in graaddagen — maar niet meer dan 500 graaddagen — indien voor het geneesmiddel een vergunning is verleend voor voedselproducerende landdiersoorten;

iii) 500 graaddagen indien voor het geneesmiddel geen vergunning is verleend voor voedselproducerende diersoorten;

iv) 25 graaddagen indien de langste wachttijd voor een diersoort nul is.

2. Indien de berekening van de wachttijd overeenkomstig lid 1, onder a), i), onder b), i), onder c), i), en onder d), i) en ii), uitkomt op een fractie van dagen, wordt de wachttijd naar boven toe afgerond op het dichtstbijzijnde hele aantal dagen.

3. De Commissie stelt overeenkomstig artikel 147 gedelegeerde handelingen vast om het onderhavige artikel te wijzigen door de bepalingen van de leden 1 en 4 ervan aan te passen in het licht van nieuw wetenschappelijk bewijs.

4. Voor bijen bepaalt de dierenarts de passende wachttijd door de specifieke situatie van de bijenkorf of bijenkorven per geval te beoordelen en met name het risico op residuen in honing of andere uit bijenkorven geoogste en voor menselijke consumptie bestemde levensmiddelen te evalueren.

5. In afwijking van artikel 113, leden 1 en 4, stelt de Commissie door middel van uitvoeringshandelingen een lijst vast van stoffen die essentieel zijn voor de behandeling van paardachtigen, of die klinische toegevoegde waarde bieden in vergelijking met andere beschikbare behandelingsmogelijkheden voor paardachtigen en waarvoor de wachttijd voor paardachtigen zes maanden bedraagt. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

Artikel 116

Gezondheidssituatie

Indien de situatie van de diergezondheid of de volksgezondheid dit vereist, kan een bevoegde autoriteit in afwijking van artikel 106, lid 1, toestaan dat op haar grondgebied diergeneesmiddelen worden gebruikt waarvoor in die lidstaat geen vergunning is verleend maar waarvoor in een andere lidstaat wel een vergunning voor het in de handel brengen is verleend.

Artikel 117

Inzameling en verwijdering van afval van diergeneesmiddelen

De lidstaten zorgen ervoor dat er geschikte systemen beschikbaar zijn voor de inzameling en verwijdering van afval van diergeneesmiddelen.

Artikel 118

In de Unie ingevoerde dieren of producten van dierlijke oorsprong

1. Artikel 107, lid 2, is van overeenkomstige toepassing op marktdeelnemers in derde landen en die marktdeelnemers mogen de aangewezen antimicrobiële stoffen als bedoeld in artikel 37, lid 5, niet gebruiken voor zover dat relevant is voor dieren of producten van dierlijke oorsprong die uit dergelijke derde landen naar de Unie worden uitgevoerd.

2. De Commissie stelt overeenkomstig artikel 147 gedelegeerde handelingen vast om het onderhavige artikel aan te vullen met de nodige gedetailleerde voorschriften betreffende de toepassing van lid 1 van dit artikel.

Afdeling 4

Reclame

Artikel 119

Reclame voor diergeneesmiddelen

1. In een lidstaat mag alleen reclame worden gemaakt voor diergeneesmiddelen die in die lidstaat toegelaten of geregistreerd zijn, tenzij de bevoegde autoriteit anders besluit overeenkomstig het toepasselijke nationale recht.

2. Uit de reclame voor een diergeneesmiddel blijkt duidelijk dat het gericht is op de bevordering van het leveren, het verkopen, het voorschrijven, het distribueren of het gebruiken van diergeneesmiddelen.

3. De reclame mag niet zodanig geformuleerd zijn dat de indruk wordt gewekt dat het diergeneesmiddel een diervoeder of een biocide zou kunnen zijn.

4. De reclame strookt met de samenvatting van de productkenmerken van het diergeneesmiddel waarvoor reclame wordt gemaakt.

5. De reclame bevat onder geen enkele vorm gegevens die misleidend kunnen zijn of tot onjuist gebruik van het diergeneesmiddel kunnen leiden.

6. De reclame bevordert het verantwoorde gebruik van het diergeneesmiddel, door het objectief voor te stellen zonder de eigenschappen ervan te overdrijven.

7. Bij schorsing van een vergunning voor het in de handel brengen is het verboden gedurende die schorsing reclame te maken voor het diergeneesmiddel in de lidstaat waar de vergunning is geschorst.

8. Met uitzondering van kleine hoeveelheden monsters worden diergeneesmiddelen niet voor promotiedoeleinden verspreid.

9. Antimicrobiële diergeneesmiddelen worden niet voor promotiedoeleinden verspreid als monsters of in enige andere aanbiedingsvorm.

10. De in lid 8 bedoelde monsters worden op passende wijze geëtiketteerd, met de vermelding dat het monsters betreft, en zij worden rechtstreeks afgegeven aan dierenartsen of andere personen die dergelijke diergeneesmiddelen mogen verstrekken tijdens gesponsorde evenementen, of aan handelsvertegenwoordigers, die ze mogen verstrekken tijdens hun bezoeken.

Artikel 120

Reclame voor diergeneesmiddelen waarvoor een diergeneeskundig voorschrift vereist is

1. Reclame voor diergeneesmiddelen waarvoor overeenkomstig artikel 34 een diergeneeskundig voorschrift vereist is, is slechts toegestaan wanneer die uitsluitend bij de volgende personen wordt gemaakt:

a) dierenartsen;

b) personen die overeenkomstig het nationale recht diergeneesmiddelen mogen leveren.

2. In afwijking van lid 1 van dit artikel mogen de lidstaten toestaan dat bij professionele houders van dieren reclame wordt gemaakt voor diergeneesmiddelen waarvoor overeenkomstig artikel 34 een diergeneeskundig voorschrift vereist is, voor zover de volgende voorwaarden worden nageleefd:

a) de reclame beperkt zich tot immunologische diergeneesmiddelen;

b) de reclame omvat een uitdrukkelijke oproep aan de professionele houders van dieren om de dierenarts te raadplegen over het immunologische diergeneesmiddel.

3. Niettegenstaande de leden 1 en 2 van dit artikel is elke vorm van reclame verboden voor geïnactiveerde immunologische diergeneesmiddelen die zijn vervaardigd uit pathogenen en antigenen afkomstig van een dier of van dieren in een epidemiologische eenheid en die gebruikt worden voor de behandeling van dat dier of die dieren in diezelfde epidemiologische eenheid of voor de behandeling van een dier of dieren uit een eenheid met een bevestigd epidemiologisch verband.

Artikel 121

Stimulering van de verkoop van geneesmiddelen die bij dieren worden gebruikt

1. In het kader van de stimulering van de verkoop van geneesmiddelen aan personen die overeenkomstig deze verordening gerechtigd zijn om deze voor te schrijven of af te leveren, worden hun geen premies of voordelen in geld of in natura toegekend, aangeboden of in het vooruitzicht gesteld, tenzij deze een zeer geringe waarde hebben of relevant zijn voor het voorschrijven of afleveren van geneesmiddelen.

2. De in lid 1 bedoelde personen die gerechtigd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren, vragen noch aanvaarden zaken die krachtens dat lid verboden zijn.

3. Lid 1 vormt geen belemmering voor de gastvrijheid die rechtstreeks of indirect wordt geboden tijdens bijeenkomsten met een uitsluitend beroepsmatig en wetenschappelijk karakter. Deze gastvrijheid dient zich steeds strikt te beperken tot de hoofddoelen van de bijeenkomst.

4. De leden 1, 2 en 3 doen geen afbreuk aan bestaande maatregelen of handelspraktijken in de lidstaten inzake prijzen, marges en kortingen.

Artikel 122

Tenuitvoerlegging van de bepalingen inzake reclame

De lidstaten kunnen procedures vaststellen die zij nodig achten voor de tenuitvoerlegging van de artikelen 119, 120 en 121.

HOOFDSTUK VIII

INSPECTIES EN CONTROLES

Artikel 123

Controles

1. De bevoegde autoriteiten verrichten controles van de volgende personen:

a) fabrikanten en importeurs van diergeneesmiddelen en werkzame stoffen;

b) distributeurs van werkzame stoffen;

c) houders van een vergunning voor het in de handel brengen;

d) houders van een vergunning voor groothandel;

e) kleinhandelaars;

f) eigenaars en houders van voedselproducerende dieren;

g) dierenartsen;

h) houders van een registratie voor homeopathische diergeneesmiddelen;

i) houders van in artikel 5, lid 6, bedoelde diergeneesmiddelen; en

j) alle andere personen op wie uit hoofde van deze verordening verplichtingen rusten.

2. De in lid 1 bedoelde controles worden regelmatig, op risicobasis, verricht om na te gaan of de in lid 1 bedoelde personen aan de bepalingen van deze verordening voldoen.

3. De controles op risicobasis als bedoeld in lid 2 worden verricht door de bevoegde autoriteiten, waarbij rekening wordt gehouden met ten minste:

a) de intrinsieke risico's die verbonden zijn aan de activiteiten van de in lid 1 bedoelde personen en de locatie van hun activiteiten;

b) de resultaten van eerdere controles van de in lid 1 bedoelde personen en hun eerdere naleving;

c) informatie die kan wijzen op niet-naleving;

d) de mogelijke gevolgen van niet-naleving op de volksgezondheid, de diergezondheid, het dierenwelzijn en het milieu.

4. Controles kunnen eveneens worden verricht op verzoek van een bevoegde autoriteit van een andere lidstaat, de Commissie of het Bureau.

5. Controles worden verricht door vertegenwoordigers van de bevoegde autoriteit.

6. Als onderdeel van de controles kunnen inspecties worden uitgevoerd. Die inspecties kunnen onaangekondigd plaatsvinden. Tijdens die inspecties zijn de vertegenwoordigers van een bevoegde autoriteit ten minste bevoegd om:

a) de gebouwen, uitrusting, vervoermiddelen, registers, bescheiden en systemen te inspecteren die verband houden met het doel van de inspectie;

b) inspecties te verrichten en monsters te nemen met de bedoeling om deze voor een onafhankelijke analyse door een officieel laboratorium voor geneesmiddelencontrole of een daartoe door een lidstaat aangewezen laboratorium voor te leggen;

c) bewijsmateriaal te documenteren dat de vertegenwoordigers noodzakelijk achten;

d) dezelfde controles te verrichten van elke partij die bij, voor of door de in lid 1 bedoelde personen belast is met de uit hoofde van deze verordening vereiste taken.

7. De vertegenwoordigers van de bevoegde autoriteiten houden gegevens bij van elke controle die zij verrichten, en stellen zo nodig een verslag op. De in lid 1 bedoelde persoon wordt door de bevoegde autoriteit onmiddellijk schriftelijk in kennis gesteld van gevallen van niet-naleving die bij de controles aan het licht zijn komen, en krijgt de gelegenheid om binnen een door de bevoegde autoriteit gestelde termijn opmerkingen te maken.

8. De bevoegde autoriteiten beschikken over procedures of regelingen om te waarborgen dat de personeelsleden die controles verrichten, vrij van elk belangenconflict zijn.

Artikel 124

Audits door de Commissie

De Commissie kan in de lidstaten audits van hun bevoegde autoriteiten uitvoeren om de geschiktheid van de door die bevoegde autoriteiten verrichte controles te bevestigen. Deze audits worden gecoördineerd met de betrokken lidstaat en worden zodanig uitgevoerd dat onnodige administratieve lasten worden vermeden.

Na elke audit stelt de Commissie een ontwerpverslag op met daarin, indien nodig, aanbevelingen voor de betrokken lidstaat. De Commissie zendt het ontwerpverslag voor opmerkingen toe aan de bevoegde autoriteit en houdt met deze eventuele opmerkingen rekening bij de opstelling van het definitieve verslag. De Commissie maakt het definitieve verslag en de opmerkingen openbaar.

Artikel 125

Goedkeuringscertificaat

Indien de desbetreffende grondstof in een monografie van de Europese Farmacopee voorkomt, kan de autoriteit voor de standaardisering van nomenclaturen en kwaliteitsnormen in de zin van het bij Besluit 94/358/EG van de Raad ([27]) aanvaarde Verdrag inzake een Europese farmacopee (Europees directoraat voor de kwaliteit van geneesmiddelen en gezondheidszorg — European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare, „EDQM") de Commissie of het Bureau verzoeken een inspectie door een bevoegde autoriteit te laten verrichten om te controleren of de gegevens die voor het verkrijgen van een goedkeuringscertificaat zijn ingediend, in overeenstemming zijn met de monografieën van de Europese Farmacopee.

Artikel 126

Bijzondere regels voor inspecties in het kader van diergeneesmiddelenbewaking

1. De bevoegde autoriteiten en het Bureau waarborgen dat alle basisdossiers diergeneesmiddelenbewakingssysteem in de Unie regelmatig worden gecontroleerd en dat de diergeneesmiddelenbewakingssystemen correct worden toegepast.

2. Het Bureau coördineert en de bevoegde autoriteiten voeren inspecties uit van de diergeneesmiddelenbewakingssystemen van diergeneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend overeenkomstig artikel 44.

3. De bevoegde autoriteiten voeren inspecties uit van de diergeneesmiddelenbewakingssystemen van diergeneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend overeenkomstig de artikelen 47, 49, 52 en 53.

4. De bevoegde autoriteiten van de lidstaten waar de basisdossiers diergeneesmiddelenbewakingssystemen zich bevinden, voeren inspecties uit van de basisdossiers diergeneesmiddelenbewakingssystemen.

5. Niettegenstaande lid 4 van dit artikel en op grond van artikel 80 kan een bevoegde autoriteit deelnemen aan initiatieven in het kader van werkverdeling en de delegatie van verantwoordelijkheden met andere bevoegde autoriteiten om dubbele inspecties van diergeneesmiddelenbewakingssystemen te voorkomen.

6. De resultaten van de inspecties in het kader van de diergeneesmiddelenbewaking worden opgeslagen in de databank inzake diergeneesmiddelenbewaking als bedoeld in artikel 74.

Artikel 127

Bewijs van de kwaliteit van diergeneesmiddelen

1. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen beschikt over de resultaten van de controletests op het diergeneesmiddel of op de bestanddelen en op de tussenproducten tijdens het vervaardigingsproces die zijn verricht volgens de methoden die voor de vergunning voor het in de handel brengen zijn vastgesteld.

2. Indien een bevoegde autoriteit vaststelt dat een partij van een diergeneesmiddel niet in overeenstemming is met het controleverslag van de fabrikant of met de specificaties in de vergunning voor het in de handel brengen, neemt zij maatregelen ten aanzien van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de fabrikant; zij stelt de bevoegde autoriteiten van de andere lidstaten waar voor het diergeneesmiddel een vergunning is verleend, alsook het Bureau indien voor het diergeneesmiddel een vergunning is verleend volgens de gecentraliseerde procedure, hiervan in kennis.

Artikel 128

Specifiek bewijs van de kwaliteit van het geneesmiddel voor immunologische diergeneesmiddelen

1. Voor de in artikel 127, lid 1, bedoelde aanvraag kunnen de bevoegde autoriteiten van de houder van een vergunning voor het in de handel brengen van immunologische diergeneesmiddelen verlangen dat zij kopieën van alle controleverslagen, ondertekend door de bevoegde persoon overeenkomstig artikel 97, aan de bevoegde autoriteiten voorleggen.

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen van immunologische diergeneesmiddelen zorgt ervoor dat er van elke partij diergeneesmiddelen ten minste tot de uiterste gebruiksdatum ervan voldoende monsters in voorraad worden gehouden en verschaft deze op verzoek onmiddellijk aan de bevoegde autoriteiten.

([27]) Besluit 94/358/EG van de Raad van 16 juni 1994 houdende aanvaarding namens de Europese Gemeenschap van het Verdrag inzake de samenstelling van een Europese farmacopee (PB L 158 van 25.6.1994, blz. 17).

3. Indien dit noodzakelijk is om redenen van menselijke of diergezondheid kan een bevoegde autoriteit van de houder van een vergunning voor het in de handel brengen van een immunologisch diergeneesmiddel verlangen dat deze, vóór dit geneesmiddel in de handel wordt gebracht, aan een officieel laboratorium voor geneesmiddelencontrole ter controle monsters verschaft van partijen van het bulkproduct of van het immunologisch diergeneesmiddel.

4. Op verzoek van een bevoegde autoriteit levert de houder van de vergunning voor het in de handel brengen dadelijk de in lid 2 bedoelde monsters, samen met de in lid 1 bedoelde controleverslagen, voor controletests. De bevoegde autoriteit stelt de bevoegde autoriteiten in de andere lidstaten waar voor het immunologisch diergeneesmiddel een vergunning is verleend, alsook het EDQM en het Bureau indien voor dat immunologisch diergeneesmiddel een vergunning is verleend volgens de gecentraliseerde procedure, in kennis van zijn voornemen om partijen van het immunologisch diergeneesmiddel te controleren.

5. Op basis van de in dit hoofdstuk bedoelde controleverslagen voert het met de controle belaste laboratorium op de geleverde monsters alle door de fabrikant op het afgewerkte immunologisch diergeneesmiddel uitgevoerde tests opnieuw uit overeenkomstig de hiertoe in zijn dossier voor de vergunning voor het in de handel brengen vervatte relevante specificaties.

6. De lijst van de door het met de controle belaste laboratorium opnieuw uit te voeren tests wordt evenwel beperkt tot de tests die gerechtvaardigd zijn, op voorwaarde dat alle bevoegde autoriteiten in de betrokken lidstaten hiermee instemmen, en ook het EDQM, als dat relevant is.

Voor immunologische diergeneesmiddelen waarvoor krachtens de gecentraliseerde procedure een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, kan de lijst van de door het controlelaboratorium opnieuw uit te voeren tests alleen worden ingekort als het Bureau daarmee instemt.

7. De bevoegde autoriteiten erkennen de resultaten van de in lid 5 bedoelde tests.

8. Tenzij aan de Commissie wordt medegedeeld dat meer tijd nodig is om de analyses te voltooien, zien de bevoegde autoriteiten erop toe dat de controle binnen zestig dagen na ontvangst van de monsters en de controleverslagen wordt uitgevoerd.

9. De bevoegde autoriteit stelt de bevoegde autoriteiten van andere betrokken lidstaten, het EDQM, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en in voorkomend geval de fabrikant, binnen dezelfde termijn in kennis van het resultaat van de tests.

10. De bevoegde autoriteiten verifiëren dat de productieprocessen die worden gebruikt voor de vervaardiging van immunologische diergeneesmiddelen, gevalideerd zijn en dat de consistentie van de partijen is gewaarborgd.

HOOFDSTUK IX

BEPERKINGEN EN SANCTIES

Artikel 129

Tijdelijke beperkende veiligheidsmaatregelen

1. Indien een risico voor de volksgezondheid, de diergezondheid of het milieu een dringend optreden vereist, kunnen de bevoegde autoriteit en, indien voor het diergeneesmiddel een gecentraliseerde vergunning is verleend, ook de Commissie tijdelijke beperkende veiligheidsmaatregelen opleggen aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en andere personen die verplichtingen uit hoofde van deze verordening hebben. Die tijdelijke beperkende veiligheidsmaatregelen kunnen het volgende omvatten:

a) beperking van de levering van het diergeneesmiddel op verzoek van de bevoegde autoriteit en, indien voor de diergeneesmiddelen een gecentraliseerde vergunning is verleend, ook op verzoek van de Commissie aan de bevoegde autoriteit;

b) beperking van het gebruik van het diergeneesmiddel op verzoek van de bevoegde autoriteit en, indien voor de diergeneesmiddelen een gecentraliseerde vergunning is verleend, ook op verzoek van de Commissie aan de bevoegde autoriteit;

c) schorsing van een vergunning voor het in de handel brengen door de bevoegde autoriteit die de vergunning heeft verleend en, indien voor het diergeneesmiddel een gecentraliseerde vergunning is verleend, door de Commissie.

2. De bevoegde autoriteit in kwestie stelt de andere bevoegde autoriteiten en de Commissie uiterlijk de volgende werkdag in kennis van tijdelijke beperkende veiligheidsmaatregelen. Indien het een gecentraliseerde vergunning betreft, stelt de Commissie de bevoegde autoriteiten binnen dezelfde termijn in kennis van tijdelijke beperkende veiligheidsmaatregelen.

3. Wanneer zij een beperking opleggen overeenkomstig lid 1 van dit artikel, kunnen de bevoegde autoriteiten en de Commissie de kwestie tegelijkertijd naar het Bureau verwijzen overeenkomstig artikel 82.

4. Indien van toepassing dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een aanvraag in voor een wijziging in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig artikel 62.

Artikel 130

Schorsing, intrekking of wijziging van de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen

1. De bevoegde autoriteit of, indien het een gecentraliseerde vergunning betreft, de Commissie schorst de vergunning voor het in de handel brengen, trekt deze in of verzoekt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een aanvraag tot wijziging van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen in te dienen indien de baten-risicobalans van het diergeneesmiddel niet langer positief is of ontoereikend is om de voedselveiligheid te garanderen.

2. De bevoegde autoriteit of, indien het een gecentraliseerde vergunning betreft, de Commissie trekt de vergunning voor het in de handel brengen in indien de houder van de vergunning voor het in de handel brengen niet langer voldoet aan de in artikel 5, lid 4, vastgestelde vereiste van vestiging in de Unie.

3. Om een of meer van de volgende redenen kan de bevoegde autoriteit of, indien het een gecentraliseerde vergunning betreft, de Commissie besluiten tot schorsing of intrekking van de vergunning voor het in de handel brengen of de houder van een dergelijke vergunning in voorkomend geval verzoeken een aanvraag tot wijziging van de voorwaarden ervan in te dienen:

a) de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voldoet niet aan de voorschriften van artikel 58;

b) de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voldoet niet aan de voorschriften van artikel 127;

c) het overeenkomstig artikel 77, lid 1, vastgestelde diergeneesmiddelenbewakingssysteem is ontoereikend;

d) de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voldoet niet aan de verplichtingen van artikel 77;

e) de voor diergeneesmiddelenbewaking gekwalificeerde persoon vervult zijn in artikel 78 vastgestelde taken niet.

4. Indien het een gecentraliseerde vergunning betreft, verzoekt de Commissie — voordat zij actie onderneemt — voor de toepassing van de leden 1, 2 en 3 zo nodig het Bureau binnen een door haar al naargelang van de dringendheid van de aangelegenheid vast te stellen termijn advies uit te brengen, teneinde de in die leden bedoelde redenen te onderzoeken. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het diergeneesmiddel wordt verzocht een mondelinge of schriftelijke toelichting te geven binnen een door de Commissie bepaalde termijn.

De Commissie stelt op advies van het Bureau indien nodig voorlopige maatregelen vast, die onmiddellijk van toepassing zijn. De Commissie stelt door middel van een uitvoeringshandeling een definitief besluit vast. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

5. De lidstaten stellen procedures vast voor de toepassing van de leden 1, 2 en 3.

Artikel 131

Schorsing of intrekking van een vergunning voor groothandel

1. In geval van niet-naleving van de voorwaarden van artikel 101, lid 3, schorst de bevoegde autoriteit de vergunning voor groothandel voor diergeneesmiddelen of trekt zij deze in.

2. In geval van niet-naleving van andere voorwaarden van artikel 101 dan die van lid 3 daarvan, kan de bevoegde autoriteit, onverminderd andere passende maatregelen krachtens nationaal recht, een of meer van de volgende maatregelen nemen:

a) schorsing van de vergunning voor groothandel;

b) schorsing van de vergunning voor groothandel voor een of meer categorieën diergeneesmiddelen;

c) intrekking van de vergunning voor groothandel voor een of meer categorieën diergeneesmiddelen.

Artikel 132

Schrapping van importeurs, fabrikanten en distributeurs van werkzame stoffen uit de databank voor vervaardiging en groothandel

Indien importeurs, fabrikanten en distributeurs van werkzame stoffen niet aan de voorwaarden van artikel 95 voldoen, schrapt de bevoegde autoriteit deze importeurs, fabrikanten en distributeurs tijdelijk of definitief uit de databank voor vervaardiging en groothandel.

Artikel 133

Schorsing of intrekking van vergunningen voor de vervaardiging

In geval van niet-naleving van de in artikel 93 neergelegde vereisten neemt de bevoegde autoriteit, onverminderd andere passende maatregelen krachtens nationaal recht, een of meer van de volgende maatregelen:

a) schorsing van de vervaardiging van diergeneesmiddelen;

b) schorsing van de invoer van diergeneesmiddelen uit derde landen;

c) schorsing of intrekking van de vergunning voor de vervaardiging voor een of meer farmaceutische vormen;

d) schorsing of intrekking van de vergunning voor de vervaardiging, voor een of meer activiteiten op een of meer vervaardigingslocaties.

Artikel 134

Verbod op de levering van diergeneesmiddelen

1. Als er een risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu is, verbiedt de bevoegde autoriteit of, indien het om een diergeneesmiddel gaat waarvoor een gecentraliseerde vergunning is verleend, de Commissie, de levering van het diergeneesmiddel en verplicht zij de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of de leveranciers het diergeneesmiddel niet langer te leveren of het terug te roepen indien één van de volgende situaties zich voordoet:

a) de baten-risicobalans van het diergeneesmiddel is niet langer positief;

b) de kwalitatieve of kwantitatieve samenstelling van het diergeneesmiddel verschilt van wat er in de samenvatting van de productkenmerken als bedoeld in artikel 35 wordt vermeld;

c) de aangegeven wachttijd is ontoereikend om de voedselveiligheid te garanderen;

d) de in artikel 127, lid 1, bedoelde controletests zijn niet uitgevoerd; of

e) de onjuiste etikettering kan leiden tot een ernstig risico voor de gezondheid van dier of mens.

2. De bevoegde autoriteiten of de Commissie kunnen het verbod op levering en het uit de handel nemen beperken tot de productiepartijen van het betreffende diergeneesmiddel die betwist worden.

Artikel 135

Door de lidstaten opgelegde sancties

1. De lidstaten stellen voorschriften vast ten aanzien van sancties die van toepassing zijn op overtredingen van deze verordening en nemen alle nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat deze sancties worden uitgevoerd. De sancties zijn doeltreffend, evenredig en afschrikkend.

De lidstaten stellen de Commissie uiterlijk op 28 januari 2022 van die voorschriften en maatregelen in kennis en delen haar onverwijld alle latere wijzigingen daarvan mee.

2. De bevoegde autoriteiten zorgen ervoor dat er informatie wordt gepubliceerd over de aard van de gevallen waarin financiële sancties zijn opgelegd en het aantal gevallen, rekening houdend met het rechtmatige belang van de betrokken partijen bij de bescherming van hun bedrijfsgeheimen.

3. De lidstaten stellen de Commissie onverwijld in kennis van rechtszaken die wegens een inbreuk op deze verordening zijn aangespannen tegen houders van een vergunning voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning is verleend.

Artikel 136

Financiële sancties die door de Commissie zijn opgelegd aan houders van een vergunning voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning is verleend

1. De Commissie kan financiële sancties in de vorm van geldboeten of dwangsommen opleggen aan de houders van krachtens deze verordening verleende vergunningen voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning is verleend, indien zij hun in bijlage III vastgestelde verplichtingen in verband met de vergunningen voor het in de handel brengen, niet nakomen.

2. De Commissie kan, voor zover daarin specifiek is voorzien in de gedelegeerde handelingen als bedoeld in lid 7, onder b), de financiële sancties als bedoeld in lid 1 ook opleggen aan een andere juridische entiteit of andere juridische entiteiten dan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, mits die entiteiten deel uitmaken van dezelfde economische entiteit als de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en mits die andere juridische entiteiten:

a) een beslissende invloed uitoefenden op de houder van de vergunning voor het in de handel brengen; of

b) betrokken waren bij de niet-nakoming, door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, van diens verplichting, of de niet-nakoming hadden kunnen aanpakken.

3. Wanneer het Bureau of een bevoegde autoriteit van een lidstaat van oordeel is dat een houder van een vergunning voor het in de handel brengen een van de verplichtingen als bedoeld in lid 1 niet is nagekomen, kan het Bureau of die autoriteit de Commissie verzoeken na te gaan of financiële sancties op grond van dat lid moeten worden opgelegd.

4. Bij het besluit of een financiële sanctie moet worden opgelegd en bij vaststelling van het passende bedrag daarvan laat de Commissie zich leiden door de beginselen van doeltreffendheid, evenredigheid en afschrikking, en houdt zij in voorkomend geval rekening met de ernst en de gevolgen van de niet-naleving van de verplichtingen.

5. Voor de toepassing van lid 1 houdt de Commissie ook rekening met de volgende elementen:

a) inbreukprocedures ingeleid door een lidstaat tegen dezelfde houder van een vergunning voor het in de handel brengen op basis van dezelfde rechtsgronden en dezelfde feiten; en

b) reeds aan dezelfde houder van een vergunning voor het in de handel brengen opgelegde sancties, ook van financiële aard, op basis van dezelfde rechtsgronden en dezelfde feiten.

6. Wanneer de Commissie vaststelt dat de houder van een vergunning voor het in de handel brengen opzettelijk of uit onachtzaamheid is tekortgeschoten in zijn verplichtingen als bedoeld in lid 1, kan zij bij besluit een geldboete opleggen van ten hoogste 5 % van de omzet die de houder van de vergunning voor het in de handel brengen binnen de Unie heeft behaald in het boekjaar dat voorafgaat aan de datum van dat besluit.

Wanneer de houder van de vergunning voor het in de handel brengen blijft tekortschieten in zijn verplichtingen als bedoeld in lid 1, kan de Commissie bij besluit per dag een dwangsom opleggen van ten hoogste 2,5 % van de gemiddelde dagomzet die de houder van de vergunning voor het in de handel brengen binnen de Unie heeft behaald in het boekjaar dat voorafgaat aan de datum van dat besluit.

Dwangsommen kunnen worden opgelegd voor de periode vanaf de datum van kennisgeving van het betreffende besluit van de Commissie totdat de houder van een vergunning voor het in de handel brengen de niet-nakoming van zijn verplichtingen als bedoeld in lid 1 heeft beëindigd.

7. De Commissie stelt overeenkomstig artikel 147 gedelegeerde handelingen vast teneinde deze verordening aan te vullen met:

a) procedures die door de Commissie bij het opleggen van geldboeten of dwangsommen worden toegepast, met inbegrip van regels over de inleiding van de procedure, de maatregelen van instructie, de rechten van verdediging, de toegang tot het dossier, de vertegenwoordiging in rechte en de vertrouwelijkheid;

b) nadere regels inzake het opleggen door de Commissie van financiële sancties aan andere juridische entiteiten dan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen;

c) regels over de duur van de procedure en de verjaringstermijnen;

d) elementen waarmee de Commissie rekening moet houden bij het bepalen van de hoogte van boeten en dwangsommen en het opleggen ervan, alsmede de voorwaarden waaronder en de wijze waarop deze worden ingevorderd.

8. Wanneer de Commissie een onderzoek voert naar de niet-nakoming van verplichtingen als bedoeld in lid 1, kan zij samenwerken met de bevoegde nationale autoriteiten en een beroep doen op middelen die door het Bureau worden verstrekt.

9. Wanneer de Commissie een besluit vaststelt tot oplegging van een financiële sanctie, maakt zij een beknopte samenvatting van de zaak bekend, met vermelding van de namen van de betrokken houders van een vergunning voor het in de handel brengen en de bedragen van en de redenen voor de opgelegde financiële sancties, rekening houdend met het rechtmatige belang van de houders van een vergunning voor het in de handel brengen bij de bescherming van hun bedrijfsgeheimen.

10. Het Hof van Justitie van de Europese Unie heeft volledige rechtsmacht om besluiten van de Commissie tot oplegging van een financiële sanctie te toetsen. Het Hof van Justitie van de Europese Unie kan de door de Commissie opgelegde geldboete of dwangsom intrekken, verlagen of verhogen.

HOOFDSTUK X

REGELGEVEND NETWERK

Artikel 137

Bevoegde autoriteiten

1. De lidstaten wijzen de autoriteiten aan die bevoegd zijn voor de uitvoering van de taken in het kader van deze verordening.

2. De lidstaten stellen passende financiële middelen beschikbaar om te voorzien in het personeel en de overige middelen die de bevoegde autoriteiten nodig hebben om de bij deze verordening voorgeschreven activiteiten uit te voeren.

3. De bevoegde autoriteiten werken onderling samen bij de uitvoering van hun taken uit hoofde van deze verordening en verlenen de bevoegde autoriteiten van de overige lidstaten hiertoe de noodzakelijke en nuttige steun. De bevoegde autoriteiten verstrekken elkaar de nodige inlichtingen.

4. De bevoegde autoriteiten leggen, op grond van een met redenen omkleed verzoek, onmiddellijk de in artikel 123 bedoelde schriftelijke gegevens en de in artikel 127 bedoelde controleverslagen voor aan de bevoegde autoriteiten van andere lidstaten.

Artikel 138

Wetenschappelijk advies voor internationale organisaties voor diergezondheid

1. In het kader van de samenwerking met internationale organisaties voor diergezondheid kan het Bureau wetenschappelijke adviezen opstellen ter beoordeling van diergeneesmiddelen die uitsluitend voor markten buiten de Unie zijn bestemd. Hiertoe wordt een aanvraag bij het Bureau ingediend overeenkomstig artikel 8. Het Bureau kan na raadpleging van de relevante organisatie een wetenschappelijk advies opstellen.

2. Het Bureau stelt specifieke procedurele regels op voor de tenuitvoerlegging van lid 1.

Artikel 139

Comité voor diergeneesmiddelen

1. Binnen het Bureau wordt een Comité voor diergeneesmiddelen („het Comité") opgericht.

2. De directeur van het Bureau of zijn vertegenwoordiger en vertegenwoordigers van de Commissie zijn gerechtigd alle vergaderingen van het Comité, de werkgroepen en wetenschappelijke adviesgroepen bij te wonen.

3. Het Comité kan permanente en tijdelijke werkgroepen oprichten. Het Comité kan wetenschappelijke adviesgroepen in verband met de beoordeling van specifieke soorten diergeneesmiddelen oprichten, waaraan het Comité bepaalde taken kan delegeren in verband met het opstellen van de in artikel 141, lid 1, onder b), bedoelde wetenschappelijke adviezen.

4. Het Comité richt een permanente werkgroep op die uitsluitend belast is met het verstrekken van wetenschappelijk advies aan ondernemingen. De directeur zet, in overleg met het Comité, de administratieve structuren en procedures op voor het geven van het in artikel 57, lid 1, onder n), van Verordening (EG) nr. 726/2004 bedoelde advies aan ondernemingen, met name wat betreft de ontwikkeling van voor nieuwe therapieën bestemde diergeneesmiddelen.

5. Het Comité richt een permanente werkgroep voor diergeneesmiddelenbewaking op, die onder meer tot taak heeft mogelijke diergeneesmiddelenbewakingssignalen die uit het diergeneesmiddelenbewakingssysteem van de Unie komen, te beoordelen, voorstellen aan het Comité en de coördinatiegroep te doen inzake de opties voor risicobeheer als bedoeld in artikel 79, en de communicatie over diergeneesmiddelenbewaking tussen de bevoegde autoriteiten en het Bureau te coördineren.

6. Het Comité stelt zijn reglement van orde vast. Dit reglement van orde bepaalt met name:

a) de wijze waarop de voorzitter wordt aangewezen en vervangen;

b) de benoeming van leden van werkgroepen en wetenschappelijke adviesgroepen op basis van de lijsten van geaccrediteerde deskundigen, bedoeld in artikel 62, lid 2, tweede alinea, van Verordening (EG) nr. 726/2004 en de procedures voor raadpleging van werkgroepen en wetenschappelijke adviesgroepen;

c) een procedure voor de vaststelling van adviezen in spoedeisende gevallen, met name in het kader van de bepalingen van deze verordening betreffende het markttoezicht en de diergeneesmiddelenbewaking.

Het reglement van orde treedt in werking nadat de Commissie en de raad van bestuur van het Bureau een gunstig advies hebben uitgebracht.

7. Het secretariaat van het Bureau biedt technische, wetenschappelijke en administratieve ondersteuning aan het comité en zorgt voor de samenhang en kwaliteit van de adviezen van het Comité en voor adequate coördinatie tussen het Comité, andere comités van het Bureau als bedoeld in artikel 56 van Verordening (EG) nr. 726/2004 en de coördinatiegroep.

8. De adviezen van het Comité worden voor het publiek toegankelijk gemaakt.

Artikel 140

Leden van het Comité

1. Elke lidstaat benoemt na overleg met de raad van bestuur van het Bureau een lid en een plaatsvervanger voor het Comité voor een termijn van drie jaar, die kan worden hernieuwd. De plaatsvervangers vertegenwoordigen de leden en stemmen in hun plaats bij hun afwezigheid, en kunnen ook worden aangesteld om op te treden als rapporteur.

2. De leden en de plaatsvervangende leden van het Comité worden benoemd op grond van hun relevante deskundigheid en ervaring op het gebied van de wetenschappelijke beoordeling van diergeneesmiddelen, zodat het hoogste niveau van kwalificaties en een uitgebreide relevante deskundigheid gewaarborgd worden.

3. Een lidstaat kan zijn taken binnen het Comité overdragen aan een andere lidstaat. Een lidstaat mag niet meer dan één andere lidstaat vertegenwoordigen.

4. Het Comité benoemt bij coöptatie maximaal vijf extra leden die op grond van hun specifieke wetenschappelijke bekwaamheden worden gekozen. Die leden worden benoemd voor een termijn van drie jaar, die kan worden hernieuwd. Zij hebben geen plaatsvervangers.

5. Met het oog op de coöptatie van deze leden bepaalt het Comité de specifieke aanvullende wetenschappelijke bekwaamheden van de extra leden. De gecoöpteerde leden worden gekozen uit deskundigen die door de lidstaten of het Bureau zijn voorgedragen.

6. Voor de uitvoering van zijn taken als bedoeld in artikel 141 kan het Comité een van zijn leden tot rapporteur aanstellen. Het Comité kan ook een tweede lid als corapporteur aanwijzen.

7. De leden van het Comité kunnen zich laten vergezellen door deskundigen met een bijzondere wetenschappelijke of technische bekwaamheid.

8. De leden van het Comité en de voor de beoordeling van diergeneesmiddelen verantwoordelijke deskundigen maken gebruik van de wetenschappelijke beoordelingen en middelen die de bevoegde autoriteiten ter beschikking staan. Elke bevoegde autoriteit ziet toe op en waarborgt het wetenschappelijk niveau en de onafhankelijkheid van haar beoordelingen, levert passende bijdragen aan de werkzaamheden van het Comité, en vergemakkelijkt de werkzaamheden van de benoemde comitéleden en deskundigen. Daartoe verstrekken de lidstaten toereikende wetenschappelijke en technische middelen aan de door hen benoemde leden en deskundigen.

9. De lidstaten geven de leden van het Comité en de deskundigen geen instructies die onverenigbaar zijn met hun eigen individuele taken of de taken van het Comité en de verantwoordelijkheden van het Bureau.

Artikel 141

Taken van het Comité

1. Het Comité heeft de volgende taken:

a) het uitvoeren van de taken waarmee het in het kader van deze verordening en van Verordening (EG) nr. 726/2004 is belast;

b) het opstellen van wetenschappelijke adviezen van het Bureau over vraagstukken in verband met de beoordeling en het gebruik van diergeneesmiddelen;

c) het opstellen van adviezen over wetenschappelijke vraagstukken betreffende de beoordeling en het gebruik van diergeneesmiddelen, op verzoek van de directeur van het Bureau of van de Commissie;

d) het opstellen van adviezen van het Bureau over vraagstukken betreffende de ontvankelijkheid van aanvragen die zijn ingediend volgens de gecentraliseerde procedure, en over de verlening, wijziging, schorsing of intrekking van vergunningen voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen waarvoor een gecentraliseerde vergunning is verleend;

e) het behandelen van door de lidstaten ingediende verzoeken om wetenschappelijk advies;

f) het opstellen van richtsnoeren over belangrijke vraagstukken en vraagstukken van algemene wetenschappelijke aard;

g) het opstellen van wetenschappelijke adviezen in het kader van de samenwerking met de Wereldorganisatie voor diergezondheid over de beoordeling van diergeneesmiddelen die uitsluitend voor markten buiten de Unie zijn bestemd;

h) het uitbrengen van advies over de maximumgehalten aan residuen van diergeneesmiddelen en in de veehouderij gebruikte biociden die in levensmiddelen van dierlijke oorsprong kunnen worden aanvaard overeenkomstig Verordening (EG) nr. 470/2009;

i) het uitbrengen van wetenschappelijk advies over het gebruik van antimicrobiële stoffen en antiparasitica bij dieren teneinde het risico dat in de Unie resistentie ontstaat, zo klein mogelijk te houden, en het zo nodig actualiseren van dit advies;

j) het verstrekken van objectieve wetenschappelijke adviezen aan de lidstaten over de kwesties die naar het Comité worden verwezen.

2. De leden van het Comité zorgen voor passende coördinatie tussen de taken van het Bureau en de werkzaamheden van de bevoegde autoriteiten.

3. Bij de opstelling van zijn adviezen stelt het Comité alles in het werk om een wetenschappelijke consensus te bereiken. Indien een dergelijke consensus niet kan worden bereikt, wordt het advies gevormd door het standpunt van de meerderheid van de leden en de daarvan afwijkende standpunten met hun motivering.

4. Indien om heroverweging van het advies wordt verzocht en de wetgeving van de Unie in deze mogelijkheid voorziet, wijst het Comité een andere rapporteur en zo nodig een andere corapporteur aan dan die welke voor het advies waren aangewezen. De procedure van heroverweging mag uitsluitend betrekking hebben op de oorspronkelijk door de aanvrager vermelde punten van het advies en mag uitsluitend worden gebaseerd op wetenschappelijke gegevens die beschikbaar waren toen het Comité zijn advies uitbracht. De aanvrager kan het Comité vragen in verband met de heroverweging een wetenschappelijke adviesgroep te raadplegen.

Artikel 142

Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures betreffende diergeneesmiddelen

1. Er wordt een coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures betreffende diergeneesmiddelen („de coördinatiegroep") opgericht.

2. Het Bureau voorziet in een secretariaat voor de coördinatiegroep, dat de procedures van de coördinatiegroep helpt afhandelen en voor passende contacten tussen de groep, het Bureau en de bevoegde autoriteiten zorgt.

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

4. De directeur van het Bureau of zijn vertegenwoordiger en de vertegenwoordigers van de Commissie zijn gerechtigd alle vergaderingen van de coördinatiegroep bij te wonen.

5. De coördinatiegroep werkt nauw samen met de bevoegde autoriteiten en het Bureau.

Artikel 143

Leden van de coördinatiegroep

1. De coördinatiegroep bestaat uit een vertegenwoordiger van iedere lidstaat, die wordt benoemd voor een hernieuwbare termijn van drie jaar. De lidstaten kunnen een plaatsvervangend lid benoemen. De leden van de coördinatiegroep kunnen zich laten vergezellen door deskundigen.

2. De leden van de coördinatiegroep en de deskundigen maken voor de vervulling van hun taken gebruik van de wetenschappelijke en regelgevingsmiddelen die hun bevoegde autoriteiten voor relevante wetenschappelijke beoordelingen ter beschikking staan, alsook van de aanbevelingen van het Comité. Elke bevoegde autoriteit monitort de kwaliteit van de beoordelingen door hun vertegenwoordigers en vergemakkelijkt hun werkzaamheden.

3. De leden van de coördinatiegroep stellen alles in het werk om over aangelegenheden die worden besproken, tot een consensus te komen.

Artikel 144

Taken van de coördinatiegroep

De coördinatiegroep heeft de volgende taken:

a) het onderzoeken van vraagstukken in verband met de procedure voor wederzijdse erkenning en de gedecentraliseerde procedure;

b) het onderzoeken van advies van de Werkgroep geneesmiddelenbewaking van het Comité over risicobeheermaatregelen met betrekking tot de diergeneesmiddelenbewaking van diergeneesmiddelen waarvoor in de lidstaten een vergunning is verleend en, indien nodig, het uitbrengen van aanbevelingen aan de lidstaten en de houders van een vergunning voor het in de handel brengen;

c) het onderzoeken van vraagstukken in verband met de wijziging van de voorwaarden van door de lidstaten verleende vergunningen voor het in de handel brengen;

d) het verstrekken van aanbevelingen aan de lidstaten over de vraag of een specifiek diergeneesmiddel of een groep diergeneesmiddelen moet worden aangemerkt als een diergeneesmiddel dat onder het toepassingsgebied van deze verordening valt;

e) het coördineren van de selectie van de leidende autoriteit die verantwoordelijk is voor de beoordeling van de resultaten van het signaalbeheerproces als bedoeld in artikel 81, lid 4;

f) het opstellen en publiceren van een jaarlijkse lijst van referentiediergeneesmiddelen die zijn onderworpen aan harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken overeenkomstig artikel 70, lid 3.

HOOFDSTUK XI

GEMEENSCHAPPELIJKE EN PROCEDURELE BEPALINGEN

Artikel 145

Permanent Comité voor diergeneesmiddelen

1. De Commissie wordt bijgestaan door het Permanent comité voor diergeneesmiddelen (hierna „het permanent comité" genoemd). Het permanent comité is een comité in de zin van Verordening (EU) nr. 182/2011.

2. Wanneer naar dit lid wordt verwezen, is artikel 5 van Verordening (EU) nr. 182/2011 van toepassing.

Artikel 146

Wijzigingen in bijlage II

1. De Commissie is bevoegd overeenkomstig artikel 147, lid 2, gedelegeerde handelingen vast te stellen teneinde bijlage II te wijzigen door de voorschriften inzake de technische documentatie betreffende de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van diergeneesmiddelen aan te passen aan de technische en wetenschappelijke vooruitgang.

2. De Commissie stelt overeenkomstig artikel 147, lid 3, gedelegeerde handelingen vast tot wijziging van bijlage II teneinde die bijlage voldoende gedetailleerd te maken, zodat de rechtszekerheid, de harmonisatie en eventueel de noodzakelijke actualisering worden gegarandeerd, maar vermijdt daarbij onnodige radicale veranderingen ten opzichte van bijlage II, met name wat betreft de invoering van specifieke voorschriften inzake voor nieuwe therapieën bestemde diergeneesmiddelen. Bij de vaststelling van die gedelegeerde handelingen houdt de Commissie terdege rekening met de diergezondheid, de volksgezondheid en milieuoverwegingen.

Artikel 147

Uitoefening van de bevoegdheidsdelegatie

1. De bevoegdheid om gedelegeerde handelingen vast te stellen, wordt aan de Commissie toegekend onder de in dit artikel neergelegde voorwaarden.

2. De in artikel 37, lid 4, artikel 57, lid 3, artikel 106, lid 6, artikel 109, lid 1, artikel 115, lid 3, artikel 118, lid 2, artikel 136, lid 7, en artikel 146, leden 1 en 2, bedoelde bevoegdheid om gedelegeerde handelingen vast te stellen, wordt aan de Commissie verleend voor een periode van vijf jaar met ingang van 27 januari 2019. De Commissie stelt uiterlijk negen maanden voor het einde van de termijn van vijf jaar een verslag op over de bevoegdheidsdelegatie. De bevoegdheidsdelegatie wordt stilzwijgend met termijnen van dezelfde duur verlengd, tenzij het Europees Parlement of de Raad zich uiterlijk drie maanden voor het einde van elke termijn tegen deze verlenging verzet.

3. De in artikel 146, lid 2, bedoelde bevoegdheid om gedelegeerde handelingen vast te stellen, wordt aan de Commissie toegekend van 27 januari 2019 tot 28 januari 2022.

4. Het Europees Parlement of de Raad kan de in artikel 37, lid 4, artikel 57, lid 3, artikel 106, lid 6, artikel 109, lid 1, artikel 115, lid 3, artikel 118, lid 2, artikel 136, lid 7, en artikel 146, leden 1 en 2, bedoelde bevoegdheidsdelegatie te allen tijde intrekken. Het besluit tot intrekking beëindigt de delegatie van de in dat besluit genoemde bevoegdheid. Het wordt van kracht op de dag na die van de bekendmaking ervan in het *Publicatieblad van de Europese Unie* of op een daarin genoemde latere datum. Het laat de geldigheid van de reeds van kracht zijnde gedelegeerde handelingen onverlet.

5. Vóór de vaststelling van een gedelegeerde handeling raadpleegt de Commissie de door elke lidstaat aangewezen deskundigen overeenkomstig de beginselen die zijn neergelegd in het Interinstitutioneel Akkoord van 13 april 2016 over beter wetgeven.

6. Zodra de Commissie een gedelegeerde handeling heeft vastgesteld, doet zij daarvan gelijktijdig kennisgeving aan het Europees Parlement en de Raad.

7. Een overeenkomstig artikel 37, lid 4, artikel 57, lid 3, artikel 106, lid 6, artikel 109, lid 1, artikel 115, lid 3, artikel 118, lid 2, artikel 136, lid 7, en artikel 146, leden 1 en 2, vastgestelde gedelegeerde handeling treedt alleen in werking indien het Europees Parlement noch de Raad daartegen binnen een termijn van twee maanden na de kennisgeving van die handeling aan het Europees Parlement en de Raad bezwaar heeft gemaakt, of indien zowel het Europees Parlement als de Raad voor het verstrijken van die termijn de Commissie heeft meegedeeld dat zij daartegen geen bezwaar zullen maken. Die termijn wordt op initiatief van het Europees Parlement of de Raad met twee maanden verlengd.

Artikel 148

Gegevensbescherming

1. De lidstaten passen Verordening (EU) 2016/679 van het Europees Parlement en de Raad ([28]) toe op de op grond van deze verordening uitgevoerde verwerking van persoonsgegevens die in de lidstaten plaatsvindt.

2. Verordening (EU) 2018/1725 van het Europees Parlement en de Raad ([29]) is van toepassing op de op grond van deze verordening uitgevoerde verwerking van persoonsgegevens door de Commissie en het Bureau.

HOOFDSTUK XII

OVERGANGS- EN SLOTBEPALINGEN

Artikel 149

Intrekking

Richtlijn 2001/82/EG wordt ingetrokken.

Verwijzingen naar de ingetrokken richtlijn gelden als verwijzingen naar deze verordening en worden gelezen volgens de concordantietabel in bijlage IV.

Artikel 150

Verband met andere handelingen van de Unie

1. Niets in deze verordening is van invloed op de bepalingen van Richtlijn 96/22/EG.

2. Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie ([30]) is niet van toepassing op diergeneesmiddelen die onder deze verordening vallen.

3. Verordening (EG) nr. 658/2007 van de Commissie ([31]) is niet van toepassing op diergeneesmiddelen die onder deze verordening vallen.

Artikel 151

Eerdere aanvragen

1. De procedures betreffende aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen of voor wijzigingen daarvan die overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004 zijn gevalideerd vóór 28 januari 2022 worden afgehandeld overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004.

2. De procedures betreffende aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen die overeenkomstig Richtlijn 2001/82/EG zijn gevalideerd vóór 28 januari 2022 worden afgehandeld overeenkomstig die richtlijn.

3. Procedures die op basis van de artikelen 33, 34, 35, 39, 40 en 78 van Richtlijn 2001/82/EG aanhangig zijn gemaakt vóór 28 januari 2022 worden afgehandeld overeenkomstig die richtlijn.

([28]) Verordening (EU) 2016/679 van het Europees Parlement en de Raad van 27 april 2016 betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens en tot intrekking van Richtlijn 95/46/EG (algemene verordening gegevensbescherming) (PB L 119 van 4.5.2016, blz. 1).

([29]) Verordening (EU) 2018/1725 van het Europees Parlement en de Raad van 23 oktober 2018 betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens door de instellingen, organen en instanties van de Unie en betreffende het vrije verkeer van die gegevens, en tot intrekking van Verordening (EG) nr. 45/2001 en Besluit nr. 1247/2002/EG (PB L 295, 21.11.2018, blz. 39).

([30]) 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 (PB L 334 van 12.12.2008, blz. 7).

([31]) Verordening (EG) nr. 658/2007 van de Commissie van 14 juni 2007 betreffende financiële sancties op de niet-nakoming van bepaalde verplichtingen in verband met vergunningen voor het in de handel brengen, verleend op grond van Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad (PB L 155 van 15.6.2007, blz. 10).

Artikel 152

Bestaande diergeneesmiddelen, vergunningen voor het in de handel brengen en registraties

1. Vergunningen voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen en registraties van homeopathische diergeneesmiddelen die vóór 28 januari 2022 overeenkomstig Richtlijn 2001/82/EG of Verordening (EG) nr. 726/2004 zijn verleend, worden geacht overeenkomstig deze verordening te zijn verleend en zijn als zodanig onderworpen aan de relevante bepalingen van deze verordening.

De eerste alinea van dit lid is niet van toepassing op vergunningen voor het in de handel brengen van antimicrobiële diergeneesmiddelen die antimicrobiële stoffen bevatten die overeenkomstig in artikel 37, lid 5, bedoelde uitvoeringshandelingen voor behandeling bij mensen zijn voorbehouden.

2. Diergeneesmiddelen die overeenkomstig Richtlijn 2001/82/EG of Verordening (EG) nr. 726/2004 in de handel zijn gebracht, mogen nog tot en met 29 januari 2027 beschikbaar worden gesteld, ook als zij niet aan deze verordening voldoen.

3. In afwijking van lid 1 van dit artikel zijn de in artikel 39 bedoelde beschermingstermijnen niet van toepassing op referentiediergeneesmiddelen waarvoor vóór 28 januari 2022 een vergunning is verleend; in plaats daarvan blijven in dat verband de overeenkomstige bepalingen van de in lid 1 van dit artikel bedoelde ingetrokken besluiten van toepassing.

Artikel 153

Overgangsbepalingen betreffende gedelegeerde handelingen en uitvoeringshandelingen

1. De gedelegeerde handelingen als bedoeld in artikel 118, lid 2, en de uitvoeringshandelingen als bedoeld in artikel 37, lid 5, artikel 57, lid 4, artikel 77, lid 6, artikel 95, lid 8, artikel 99, lid 6, en artikel 104, lid 7, worden vastgesteld vóór 28 januari 2022. Die gedelegeerde en uitvoeringshandelingen zijn van toepassing vanaf 28 januari 2022.

2. Onverminderd de datum van toepassing van deze verordening stelt de Commissie de in artikel 37, lid 4, bedoelde gedelegeerde handelingen uiterlijk op 27 september 2021 vast. Die gedelegeerde handelingen zijn van toepassing vanaf 28 januari 2022.

3. Onverminderd de datum van toepassing van deze verordening stelt de Commissie de in artikel 57, lid 3, en artikel 146, lid 2, bedoelde gedelegeerde handelingen en de in artikel 55, lid 3, en artikel 60, lid 1, bedoelde uitvoeringshandelingen uiterlijk op 27 januari 2021 vast. Die gedelegeerde en uitvoeringshandelingen zijn van toepassing vanaf 28 januari 2022.

4. Onverminderd de datum van toepassing van deze verordening stelt de Commissie de in artikel 109, lid 1, bedoelde gedelegeerde handelingen en de in artikel 17, leden 2 en 3, artikel 93, lid 2, artikel 109, lid 2, en artikel 115, lid 5, bedoelde uitvoeringshandelingen uiterlijk op 29 januari 2025 vast. Die gedelegeerde en uitvoeringshandelingen zijn ten vroegste op 28 januari 2022 van toepassing.

5. Onverminderd de datum van toepassing van deze verordening, is de Commissie bevoegd de in deze verordening bedoelde gedelegeerde handelingen en uitvoeringshandelingen vast te stellen met ingang van 27 januari 2019. Tenzij in deze verordening anders is bepaald, zijn die gedelegeerde en uitvoeringshandelingen van toepassing vanaf 28 januari 2022.

Bij de vaststelling van de in dit artikel bedoelde gedelegeerde handelingen en uitvoeringshandelingen laat de Commissie voldoende tijd tussen de vaststelling ervan en het begin van de toepassing ervan.

Artikel 154

Oprichting van de databank voor diergeneesmiddelenbewaking en van de databank voor vervaardiging en groothandel

Onverminderd de datum van toepassing van deze verordening, zorgt het Bureau er — in samenwerking met de lidstaten en de Commissie — overeenkomstig artikel 74, respectievelijk artikel 91 voor dat de databank voor diergeneesmiddelenbewaking en de databank voor vervaardiging en groothandel uiterlijk op 28 januari 2022 worden opgericht.

Artikel 155

Initiële invoer in de diergeneesmiddelendatabank door de bevoegde autoriteiten

Uiterlijk op 28 januari 2022 dienen de bevoegde autoriteiten bij het Bureau elektronisch gegevens in over alle diergeneesmiddelen waarvoor in hun lidstaat op dat ogenblik een vergunning is verleend, met gebruikmaking van het in artikel 55, lid 3, onder a), bedoelde model.

Artikel 156

Evaluatie van de regels voor de milieurisicobeoordeling

Uiterlijk op 28 januari 2022 dient de Commissie bij het Europees Parlement en de Raad een verslag in over een haalbaarheidsonderzoek van een op werkzame stoffen gebaseerd beoordelingssysteem („monografieën") en andere mogelijke alternatieven voor de milieurisicobeoordeling van diergeneesmiddelen, zo nodig vergezeld van een wetgevingsvoorstel.

Artikel 157

Verslag van de Commissie over traditionele kruidenmiddelen voor de behandeling van dieren

De Commissie brengt uiterlijk op 29 januari 2027 verslag uit aan het Europees Parlement en de Raad over traditionele kruidenmiddelen die in de Unie worden gebruikt voor de behandeling van dieren. Zo nodig dient de Commissie een wetgevingsvoorstel in om een vereenvoudigd systeem in te voeren voor de registratie van traditionele kruidenmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van dieren.

De lidstaten verstrekken de Commissie informatie over dergelijke traditionele kruidenmiddelen op hun grondgebied.

Artikel 158

Evaluatie van de maatregelen betreffende paardachtigen

Uiterlijk op 29 januari 2025 dient de Commissie bij het Europees Parlement en de Raad een verslag in over haar beoordeling van de situatie met betrekking tot de behandeling van paardachtigen met geneesmiddelen en hun uitsluiting uit de voedselketen, ook wat de invoer van paardachtigen uit derde landen betreft, dat eventueel vergezeld gaat van passende maatregelen van de Commissie, met name rekening houdend met de volksgezondheid, het dierenwelzijn, frauderisico's en een gelijk speelveld met derde landen.

Artikel 159

Overgangsbepalingen betreffende bepaalde certificaten van goede praktijken voor de vervaardiging

Onverminderd de datum van toepassing van deze verordening, zijn de verplichtingen inzake certificaten van goede praktijken voor de vervaardiging van geïnactiveerde immunologische diergeneesmiddelen die zijn vervaardigd uit pathogenen en antigenen afkomstig van een dier of dieren in een epidemiologische eenheid en die worden gebruikt voor de behandeling van dat dier of die dieren in dezelfde epidemiologische eenheid of voor de behandeling van een dier of dieren in een eenheid met een bevestigd epidemiologisch verband, pas van toepassing vanaf de datum van toepassing van de uitvoeringshandelingen tot vaststelling van specifieke maatregelen inzake goede praktijken voor de vervaardiging van die diergeneesmiddelen als bedoeld in artikel 93, lid 2.

Artikel 160

Inwerkingtreding en toepassing

Deze verordening treedt in werking op de twintigste dag na die van de bekendmaking ervan in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

Zij is van toepassing met ingang van 28 januari 2022.

Deze verordening is verbindend in al haar onderdelen en is rechtstreeks toepasselijk in elke lidstaat.

Gedaan te Straatsburg, 11 december 2018.

Voor het Europees Parlement	*Voor de Raad*
De voorzitter	*De voorzitter*
A. TAJANI	J. BOGNER-STRAUSS

BIJLAGE I

GEGEVENS ALS BEDOELD IN ARTIKEL 8, LID 1, ONDER A)

1. Rechtsgrond voor de aanvraag van de vergunning voor het in de handel brengen

2. Aanvrager

2.1. Naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de aanvrager

2.2. Naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de fabrikant(en) of importeur(s) van het afgewerkte diergeneesmiddel en naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de fabrikant van de werkzame stof(fen)

2.3. Naam en adres van de locaties die betrokken zijn bij de verschillende stadia van de vervaardiging, invoer, controle en partijgewijze vrijgave

3. Identificatie van het diergeneesmiddel

3.1. Benaming van het diergeneesmiddel en Anatomisch Therapeutisch Chemisch Classificatie voor diergeneesmiddelen („ATCvet-code")

3.2. Werkzame stof(fen) en, indien van toepassing, reconstitutievloeistof(fen)

3.3. Sterkte of, als het om een immunologisch diergeneesmiddel gaat, biologische activiteit, werkzaamheid of titer

3.4. Farmaceutische vorm

3.5. Toedieningsweg

3.6. Doeldiersoort(en)

4. Informatie over vervaardiging en diergeneesmiddelenbewaking

4.1. Bewijs van een vergunning voor de vervaardiging of certificaat van goede praktijken voor de vervaardiging

4.2. Referentienummer van het basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem

5. Informatie over het diergeneesmiddel

5.1. Voorgestelde samenvatting van de productkenmerken, opgesteld overeenkomstig artikel 35

5.2. Beschrijving van de uiteindelijke aanbiedingsvorm van het diergeneesmiddel, met inbegrip van de verpakking en etikettering

5.3. Voorgestelde tekst van de in de primaire verpakking, buitenverpakking en bijsluiter te verstrekken informatie overeenkomstig de artikelen 10 tot en met 16

6. Overige informatie

6.1. Lijst van landen waar een vergunning voor het in de handel brengen is verleend of ingetrokken voor het diergeneesmiddel

6.2. Kopieën van alle samenvattingen van de productkenmerken als opgenomen in de voorwaarden van door de lidstaten verleende vergunningen voor het in de handel brengen

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

6.4. Lijst van lidstaten waar het diergeneesmiddel in de handel zal worden gebracht

6.5. Kritische deskundigenrapporten betreffende kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het diergeneesmiddel

BIJLAGE II

VOORSCHRIFTEN ALS BEDOELD IN ARTIKEL 8, LID 1, ONDER B) (*)

INLEIDING EN ALGEMENE BEGINSELEN

1. De gegevens en bescheiden die op grond van artikel 12 tot en met artikel 13 quinquies bij een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen 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 vergunning houdt de aanvrager ook rekening met de huidige stand van kennis op het gebied van diergeneesmiddelen en de wetenschappelijke richtsnoeren ten aanzien van de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van diergeneesmiddelen die door het Europees Geneesmiddelenbureau („het Bureau") 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 diergeneesmiddelen dan immunologische diergeneesmiddelen 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 diergeneesmiddelen 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 Richtlijn 91/412/EEG van de Commissie ([1]) tot vastlegging van beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van diergeneesmiddelen, 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 diergeneesmiddel wordt bij de aanvraag gevoegd. Met name worden alle relevante gegevens over onvoltooide 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 de Richtlijnen 2004/10/EG van het Europees Parlement en de Raad ([2]) en 2004/9/EG van het Europees Parlement en de Raad ([3]).

7. De lidstaten zien erop toe dat alle dierproeven worden uitgevoerd overeenkomstig Richtlijn 86/609/EEG van de Raad ([4]).

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 diergeneesmiddelenbewaking aan de bevoegde autoriteit verstrekt. Nadat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, worden eventuele veranderingen van de gegevens in het dossier aan de bevoegde autoriteiten overgelegd in overeenstemming met de Verordeningen (EG) nr. 1084/2003 ([5]) of (EG) nr. 1085/2003 ([6]) van de Commissie, voor zover het diergeneesmiddelen betreft waarvoor op grond van artikel 1 van die verordeningen vergunning is verleend.

9. De beoordeling van het milieurisico in verband met de vrijgave van diergeneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk bestaan uit gemodificeerde organismen (ggo's) in de zin van artikel 2 van Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad ([7]) wordt in het dossier opgenomen. De informatie wordt overeenkomstig Richtlijn 2001/18/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 ([8]) ingediend, waarbij rekening wordt gehouden met door de Commissie gepubliceerde richtsnoeren.

10. Bij aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen die bestemd zijn voor bepaalde diersoorten en bij indicaties waarvoor weinig marktmogelijkheden bestaan, kan een flexibeler benadering worden gehanteerd. In dergelijke gevallen worden relevante wetenschappelijke richtsnoeren en/of wetenschappelijk advies in aanmerking genomen.

(*) Deze bijlage zal overeenkomstig de artikelen 146 en 153 door de Commissie worden gewijzigd. Alle verwijzingen in deze bijlage naar artikelen of naar „deze richtlijn" moeten, tenzij anders vermeld, worden opgevat als verwijzingen naar Richtlijn 2001/82/EG.

([1]) PB L 228 van 17.8.1991, blz. 70.
([2]) PB L 50 van 20.2.2004, blz. 44.
([3]) PB L 50 van 20.2.2004, blz. 28.
([4]) PB L 358 van 18.12.1986, blz. 1.
([5]) PB L 159 van 27.6.2003, blz. 1.
([6]) PB L 159 van 27.6.2003, blz. 24.
([7]) PB L 106 van 17.4.2001, blz. 1.
([8]) PB L 136 van 30.4.2004, blz. 1.

Deze bijlage is verdeeld in vier titels:

Titel I bevat een beschrijving van de gestandaardiseerde vereisten voor aanvragen van vergunningen voor het in de handel brengen van andere diergeneesmiddelen dan immunologische diergeneesmiddelen.

Titel II bevat een beschrijving van de gestandaardiseerde vereisten voor aanvragen voor immunologische diergeneesmiddelen.

Titel III bevat een beschrijving van specifieke soorten dossiers en de daarbij behorende vereisten voor vergunningen voor het in de handel brengen.

Titel IV bevat een beschrijving van dossiervereisten voor bijzondere soorten diergeneesmiddelen.

TITEL I

Voorschriften voor andere diergeneesmiddelen dan immunologische diergeneesmiddelen

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

DEEL 1

Samenvatting van het dossier

A. ADMINISTRATIEVE INFORMATIE

Van het diergeneesmiddel 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 (zie artikel 12, lid 3, onder f), van de richtlijn) en wordt een beschrijving gegeven van de uiteindelijke aanbiedingsvorm van het geneesmiddel, met inbegrip van de verpakking, etikettering en bijsluiter (zie artikel 12, lid 3, onder l), van de richtlijn).

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 diergeneesmiddelen in kwestie overeenkomstig artikel 44, 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 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 14 een samenvatting van de kenmerken van het product over.

Overeenkomstig titel V van deze richtlijn wordt een tekst voorgesteld voor de etikettering van de primaire en de buitenverpakking, alsook een bijsluiter indien dit op grond van artikel 61 vereist is. Voorts verstrekt de aanvrager een of meer monsters of imitaties van de uiteindelijke aanbiedingsvorm(en) van het diergeneesmiddel in ten minste een van de officiële talen van de Europese Unie; indien de bevoegde autoriteit hiervoor vooraf toestemming heeft gegeven, mag de imitatie in zwart-wit en langs elektronische weg worden aangeboden.

C. UITVOERIGE EN KRITISCHE SAMENVATTINGEN

Krachtens artikel 12, lid 3, 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 vergunning voor het in de handel brengen vormen, waarbij wordt ingegaan op alle aspecten die voor de beoordeling van de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het diergeneesmiddel van belang zijn. Ook bevat de samenvatting gedetailleerde resultaten van de overgelegde proeven en onderzoeken en een nauwkeurige literatuuropgave.

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 bij Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad ([9]), 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.

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

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

DEEL 2

Farmaceutische (fysisch-chemische, biologische of microbiologische) informatie (kwaliteit)

Basisbeginselen en eisen

De gegevens en bescheiden die op grond van artikel 12, lid 3, onder j), eerste streepje, bij de aanvraag om een vergunning 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 fabricageprocedé, 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 diergeneesmiddel.

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 de bevoegde autoriteit 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 bij Richtlijn 2001/83/EG, 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.

De chemische, farmaceutische en biologische/microbiologische informatie betreffende de werkzame stof of het eindproduct mag slechts in CTD-formaat in het dossier worden opgenomen indien de bevoegde autoriteit heeft bekendgemaakt dat dit is toegestaan.

Bij een aanvraag voor een diersoort of voor indicaties waarvoor weinig marktmogelijkheden bestaan, kan het CTD-formaat zonder voorafgaande toestemming van de bevoegde autoriteiten 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);

([9]) PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67.

— 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 diergeneesmiddelen 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 diergeneesmiddelen worden, niettegenstaande de overige bepalingen in artikel 12, lid 3, onder c), 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 Richtlijn 78/25/EEG van de Raad ([10]).

3. **Kwantitatieve samenstelling**

3.1. Ter aanduiding van de „kwantitatieve samenstelling" van alle werkzame stoffen van diergeneesmiddelen 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 zo veel 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 diergeneesmiddelen 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 diergeneesmiddelen die een werkzame stof bevatten waarvoor in een lidstaat voor het eerst een aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen 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 diergeneesmiddelen waarvoor later in de lidstaten een vergunning wordt verleend, wordt de kwantitatieve samenstelling voor dezelfde werkzame stof op dezelfde wijze aangegeven.

([10]) PB L 11 van 14.1.1978, blz. 18.

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 diergeneesmiddel, zoals aangegeven in het aanvraagdossier van een vergunning voor het in de handel brengen.

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 op grond van artikel 12, lid 3, onder d), 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 blijkens andere gegevens 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 sterilisatieprocedés 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 diergeneesmiddel 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 vergunning voor het in de handel brengen. 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 excipiënt 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 bevoegde autoriteiten 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 diergeneesmiddel 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 bevoegde autoriteiten 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 diergeneesmiddelen 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 12, lid 3, onder i), is het voldoende dat de bestanddelen in overeenstemming zijn met de voorschriften van de Europese Farmacopee of van de farmacopee van een 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, kunnen de bevoegde autoriteiten van de aanvrager adequater specificaties verlangen, waaronder met door middel van gevalideerde testprocedures bepaalde grenswaarden voor specifieke verontreinigingen.

De bevoegde autoriteiten stellen de voor de betrokken farmacopee verantwoordelijke autoriteiten hiervan op de hoogte. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen 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. 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 diergeneesmiddel daarvan afhankelijk is:

— kristalvormen en oplosbaarheidscoëfficiënten,

— deeltjesgrootte, eventueel na verpulvering,

— hydratatietoestand,

— 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 diergeneesmiddelen te worden toegevoegd voldoen aan de voorschriften van Richtlijn 78/25/EEG, met uitzondering van voor lokale toepassing bestemde diergeneesmiddelen, zoals vlooienbanden en vliegenoormerken, wanneer het gebruik van andere kleurstoffen gerechtvaardigd is.

De kleurstoffen voldoen aan de zuiverheidseisen van Richtlijn 95/45/EG van de Commissie ([11]).

Van nieuwe excipiënten, d.w.z. excipiënten die voor de eerste keer in een diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddelen 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.

([11]) PB L 226 van 22.9.1995, blz. 1.

Er wordt documentatie verstrekt aan de hand waarvan wordt aangetoond dat het seed-materiaal, de seeds voor cellen, 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 ([12]) 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 diergeneesmiddel 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 de excipiënt waarvoor dezelfde eisen gelden als voor de werkzame stoffen) omvat.

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

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 vergunning voor het in de handel brengen 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 vrijgave worden vermeld.

Het dossier bevat gegevens over de controles op het eindproduct bij vrijgave. 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 oplossnelheid 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 bevoegde autoriteiten van de betrokken lidstaat dit nodig achten.

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.

([12]) PB C 24 van 28.1.2004, blz. 6.

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 ± 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 houdbaarheidstermijn, 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 bevoegde autoriteiten 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 betrouwbaarheidsgrenzen mogelijk is. Indien deze bepalingen niet bij het eindproduct kunnen worden gedaan, kunnen zij bij een tussenstap, zo laat mogelijk in het fabricageproces, worden uitgevoerd.

Wanneer 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 elke excipiënt die 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 elke 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 vergunning voor het in de handel brengen 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 houdbaarheidstermijn, de aanbevolen opslagcondities en de specificaties aan het eind van de door de aanvrager voorgestelde houdbaarheidstermijn 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 diergeneesmiddel 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 gemedicineerde diervoeders) 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 gemedicineerde diervoeders, die in overeenstemming met de aanbevolen gebruiksaanwijzingen voor voormengsels zijn vervaardigd.

DEEL 3

Veiligheids- en residuonderzoek

De gegevens en bescheiden die op grond van artikel 12, lid 3, onder j), tweede en vierde streepje, 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 diergeneesmiddel 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 ziektetoestand;

b) de mogelijke schadelijke uitwerking op de mens van residuen van het diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddel, bijvoorbeeld bij toediening aan het dier;

d) de mogelijke risico's voor het milieu als gevolg van het gebruik van het diergeneesmiddel.

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 gebruikgemaakt 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 die 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 diergeneesmiddelen 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 diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddel 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 tijdens 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 het Bureau 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 diergeneesmiddelen 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 diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddelen 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 diergeneesmiddelen 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 autopsieverslagen en de resultaten van het daarbij uitgevoerde histologische onderzoek. Bij de keuze van het type en de omvang van elke onderzoekcategorie dient rekening te worden gehouden met de gebruikte diersoort en met de stand van de wetenschappelijke kennis van dat moment.

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens de voorschriften van deze richtlijn 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 potentiëringsverschijnselen 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 diergeneesmiddelen of stoffen.

Wanneer het onderzoek farmacologisch werkzame stoffen of diergeneesmiddelen 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 diergeneesmiddelen 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, groeiafwijkingen 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 diergeneesmiddelen 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 diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddel 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 voorgeschreven gebruiksvoorwaarden orale opname van het geneesmiddel door het dier zal geschieden, of

— overeenkomstig de voorgeschreven gebruiksvoorwaarden kan worden verwacht dat degene die het diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddel, waar nodig met behulp van gepubliceerde studies; wanneer bestanddelen van het diergeneesmiddel niet of niet meer voor geneesmiddelen voor de mens worden toegepast, worden de redenen hiervoor vermeld.

4.4. *Ontwikkeling van resistentie*

Van diergeneesmiddelen 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 diergeneesmiddel.

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 diergeneesmiddelen 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 diergeneesmiddel 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 metabolieten ervan in het milieu door behandelde dieren; de persistentie van deze uitscheidingen,

— het verwijderen van niet gebruikte diergeneesmiddelen of andere afvalproducten.

In de tweede fase wordt in overeenstemming met de vastgestelde richtsnoeren nader specifiek onderzoek uitgevoerd naar de veranderingen en uitwerking van het geneesmiddel op bepaalde ecosystemen. De mate van blootstelling van het milieu aan het geneesmiddel en de beschikbare gegevens over de fysisch-chemische, farmacologische en/of toxicologische eigenschappen van de betrokken werkzame stof(fen), met inbegrip van metabolieten in geval van een geïdentificeerd risico, die tijdens de uitvoering van de volgens deze richtlijn vereiste andere tests en onderzoeken zijn verkregen, worden in aanmerking genomen.

6.2. *Milieurisicobeoordeling van diergeneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan*

Bij een diergeneesmiddel dat geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaat gaat de aanvraag ook vergezeld van de overeenkomstig artikel 2 en deel C van Richtlijn 2001/18/EG vereiste documenten.

Hoofdstuk II

Overlegging van de gegevens en bescheiden

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 goede laboratoriumpraktijken overeenkomstig Richtlijn 2004/10/EG 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 ([13]).

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 diergeneesmiddelen bij dieren die bestemd zijn voor de productie van levensmiddelen betreft, toont de documentatie over residuen aan:

([13]) PB L 224 van 2.4.1990, blz. 1.

1. in welke mate en hoe lang residuen van het diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddelen 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 diergeneesmiddel volledig beschreven. Als blijkt dat de systemische absorptie van producten voor lokale toediening verwaarloosbaar is, is verder residuonderzoek niet vereist.

De verdeling van het diergeneesmiddel 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 op grond van artikel 12, lid 3, onder j), derde streepje, 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 tolerantiemarge van het product is noodzakelijk.

A. FARMACOLOGIE

A.1. ***Farmacodynamica***

De farmacodynamische effecten van de in het diergeneesmiddel 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 zo veel 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 diergeneesmiddelen. 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 diergeneesmiddel.

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 diergeneesmiddel.

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 diergeneesmiddel 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 deze richtlijn 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 biologische equivalentie:

— in geval van vergelijking van een opnieuw geformuleerd diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddel 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 55, 56 en 57 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 diergeneesmiddelen, 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 blindering, 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 diergeneesmiddel en de fysische en chemische testresultaten voor de desbetreffende charge(s);

i) de dosering van het diergeneesmiddel, 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 diergeneesmiddelen 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 diergeneesmiddelen 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 vergunning voor het in de handel brengen van het diergeneesmiddel 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 reden 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 diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddelen

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 diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddelen overeenkomstig artikel 44. 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 14 een samenvatting van de kenmerken van het product.

Hij verstrekt een voorstel voor de tekst voor de etikettering van de primaire en de buitenverpakking overeenkomstig titel V van deze richtlijn, alsook een bijsluiter indien dit op grond van artikel 61 vereist is. Voorts verstrekt de aanvrager een of meer monsters of imitaties van de uiteindelijke aanbiedingsvorm(en) van het diergeneesmiddel in ten minste een van de officiële talen van de Europese Unie. Wanneer de bevoegde autoriteit 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 als bedoeld in artikel 12, lid 3, tweede alinea, 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 vergunning voor het in de handel brengen vormen, waarbij wordt ingegaan op alle aspecten die voor de beoordeling van de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het immunologisch diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddelen worden, niettegenstaande de overige gegevens bedoeld in artikel 12, lid 3, onder c), 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 Richtlijn 78/25/EEG.

3. **Kwantitatieve samenstelling**

Ter aanduiding van de „kwantitatieve samenstelling" van de werkzame stoffen van een immunologisch diergeneesmiddel 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 op grond van artikel 12, lid 3, onder d), bij de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen 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 diergeneesmiddel. 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 autoriteiten van oordeel zijn 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.

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

Voor toepassing van het bepaalde in artikel 12, lid 3, onder i), is het voldoende dat de bestanddelen in overeenstemming zijn met de voorschriften van de Europese Farmacopee of van de farmacopee van een van de lidstaten. 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 Richtlijn 78/25/EEG.

De op elke partij grondstoffen uit te voeren routinetests stemmen overeen met de beschrijving in de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen. 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 bevoegde autoriteit een betere specificatie eisen van de aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen. 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.

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 seeds voor cellen 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 gebruikgemaakt 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 seeds voor cellen 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 fabricageprocedé 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 seeds voor cellen worden gebruikt, blijkt dat de eigenschappen van de cellen onveranderd zijn gebleven tot en met de laatste passage waarin de overgang naar het productieprocedé 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 seeds voor cellen, 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 onderzoekprocedures gebruikte reagentia verstrekt, zodat de bevoegde autoriteit 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 FABRICAGEPROCEDÉ

1. Het dossier bevat gegevens betreffende de controles op de tussenproducten om de consistentie van het fabricageprocedé 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 onderzoekprocedures 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 vergunning voor het in de handel brengen 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 vrijgave 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 betrouwbaarheidsgrenzen 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 diergeneesmiddelen 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. Aangetoond wordt dat het immunologische diergeneesmiddel 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. CONSTANTE 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 op grond van artikel 12, lid 3, onder f) en i), 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 stabiliteitstests.

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 diergeneesmiddelen van dezelfde fabrikant kunnen voldoende zijn.

H. OVERIGE INFORMATIE

Informatie betreffende de kwaliteit van het immunologische diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddelen 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 diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddel, bijvoorbeeld bij toediening aan het dier.

B. LABORATORIUMONDERZOEK

1. **Veiligheid bij toediening van één dosis**

Het immunologische diergeneesmiddel 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 onderzoekperioden 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 diergeneesmiddelen noodzakelijk.

Een overdosis van het immunologische diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddelen 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 gebeurd is.

3. **Veiligheid bij herhaalde toediening van een dosis**

Bij immunologische diergeneesmiddelen die in het kader van een basisvaccinatieschema 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 diergeneesmiddel 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 Richtlijn 2003/99/EG van het Europees Parlement en de Raad ([14]) 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 zo veel 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 recombinatie 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 risicomanagementmaatregelen te kunnen formuleren.

8. **Onderzoek van residuen**

Bij immunologische diergeneesmiddelen zal het normaliter niet nodig zijn de residuen te onderzoeken. Waar echter hulpstoffen en/of conserveermiddelen worden gebruikt bij de vervaardiging van immunologische diergeneesmiddelen, 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 diergeneesmiddelen 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 fabricageprocedé als beschreven in de vergunning voor het in de handel brengen, 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,

([14]) PB L 325 van 12.12.2003, blz. 31.

— 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 diergeneesmiddel 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 DIERGENEESMIDDELEN DIE GEHEEL OF GEDEELTELIJK UIT GENETISCH GEMODIFICEERDE ORGANISMEN BESTAAN

Bij een diergeneesmiddel dat geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaat, gaat de aanvraag ook vergezeld van de overeenkomstig artikel 2 en deel C van 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 diergeneesmiddel 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 55, 56 en 57 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 bevoegde autoriteit 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 diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddelen 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 diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddelen 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 diergeneesmiddelen 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 diergeneesmiddel 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/algemene klassen immunoglobuline) dat begint te werken na toediening van het immunologische diergeneesmiddel 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 vergunning voor het in de handel brengen, 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 diergeneesmiddel. Het eventueel achterwege laten van onderzoeken en proeven wordt vermeld en gemotiveerd.

B. LABORATORIUMONDERZOEK

Van elk onderzoek worden de volgende gegevens verstrekt:

1. een samenvatting;

2. de naam van de autoriteit 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 diergeneesmiddelen 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 diergeneesmiddelen 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 diergeneesmiddelen**

Aanvragen op basis van artikel 13 (generieke diergeneesmiddelen) 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 diergeneesmiddelen 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 diergeneesmiddelen die bestemd zijn om intramusculair, subcutaan of transdermaal te worden toegediend, wordt de volgende aanvullende informatie verstrekt:

— bewijs van gelijke of afwijkende depletie van residuen van de plaats van toediening, eventueel onderbouwd door relevante 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 diergeneesmiddelen**

Indien een biologisch diergeneesmiddel dat gelijkwaardig is aan een referentie-biologisch diergeneesmiddel, niet voldoet aan de voorwaarden in de definitie van generieke geneesmiddelen, blijft de te verstrekken informatie overeenkomstig artikel 13, lid 4, 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 diergeneesmiddelen stelt de bevoegde autoriteit, rekening houdend met de specifieke kenmerken van elk afzonderlijk diergeneesmiddel, vast welke in deel 3 en 4 bedoelde onderzoeken nodig zijn.

De toe te passen algemene beginselen worden behandeld in door het Bureau goed te keuren richtsnoeren, waarbij rekening wordt gehouden met de kenmerken van het betrokken biologische diergeneesmiddel. Indien het referentiebiologisch diergeneesmiddel meer dan één indicatie heeft, worden de werkzaamheid en veiligheid van het volgens de aanvrager gelijkwaardige biologische diergeneesmiddel voor elke in de aanvraag vermelde indicatie afzonderlijk gemotiveerd of zo nodig aangetoond.

3. **Langdurig gebruik in de diergeneeskundige praktijk**

Voor diergeneesmiddelen waarvan de werkzame stoffen „reeds lang in de diergeneeskundige praktijk worden gebruikt", als bedoeld in artikel 13 bis, 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 diergeneesmiddelen 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 diergeneesmiddel 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. **Combinatiediergeneesmiddelen**

Voor aanvragen op basis van artikel 13 ter wordt voor het combinatiediergeneesmiddel 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 13 quater bevatten de in deel 1 van titel I van deze bijlage bedoelde gegevens, mits de vergunninghouder voor het oorspronkelijke diergeneesmiddel 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 vergunning voor het in de handel brengen 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 diergeneesmiddel, wanneer de aanvrager, zoals bepaald in artikel 26, lid 3, van deze richtlijn, 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, worden richtsnoeren door het Bureau 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 bevoegde autoriteit aanvaardt per geval de door de aanvrager voorgestelde vorm.

TITEL IV

Vereisten voor aanvragen van vergunningen voor het in de handel brengen van specifieke diergeneesmiddelen

Dit deel bevat specifieke eisen die aan bepaalde diergeneesmiddelen worden gesteld met betrekking tot de aard van de werkzame stoffen die zij bevatten.

1. **Immunologische diergeneesmiddelen**

A. BASISDOSSIER VACCINANTIGEEN

Voor bepaalde immunologische diergeneesmiddelen 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 vergunning voor het in de handel brengen van een vaccin, dat alle relevante informatie over kwaliteit bevat over de werkzame stoffen die deel van het diergeneesmiddel uitmaken. Het op zichzelf staande deel mag gemeenschappelijk zijn voor een of meer monovalente en/of gecombineerde vaccins die door dezelfde aanvrager of houder van een vergunning voor het in de handel brengen worden ingediend.

Er worden wetenschappelijke richtsnoeren voor de indiening en beoordeling van het basisdossier vaccinantigeen door het Bureau 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 diergeneesmiddelen (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 het Bureau 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 DIERGENEESMIDDELEN**

Dit hoofdstuk bevat specifieke bepalingen over de toepassing van deel 2 en 3 van titel I op homeopathische diergeneesmiddelen, als gedefinieerd in artikel 1, punt 8.

DEEL 2

De bepalingen van deel 2 zijn van toepassing op de documenten die overeenkomstig artikel 18 worden ingediend bij de vereenvoudigde registratie van de in artikel 17, lid 1, bedoelde homeopathische diergeneesmiddelen en op de documenten voor de toelating van andere homeopathische diergeneesmiddelen, als bedoeld in artikel 19, lid 1, behoudens de volgende wijzigingen.

a) Terminologie

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

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 17, lid 1, van deze richtlijn bedoelde homeopathische diergeneesmiddelen 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.

BIJLAGE III

LIJST VAN DE IN ARTIKEL 136, LID 1, BEDOELDE VERPLICHTINGEN

1. De verplichting, als aanvrager, om correcte gegevens en documentatie te verstrekken zoals bedoeld in artikel 6, lid 4;

2. De verplichting om, in een conform artikel 62 ingediende aanvraag, de in artikel 62, lid 2, onder b), bedoelde gegevens te verstrekken;

3. De verplichting om te voldoen aan de voorwaarden zoals bedoeld in de artikelen 23 en 25;

4. De verplichting om te voldoen aan de voorwaarden die zijn opgenomen in de vergunning voor het in de handel brengen van het diergeneesmiddel, zoals bedoeld in artikel 36, lid 1;

5. De verplichting om in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen alle wijzigingen aan te brengen die nodig zijn om rekening te houden met de technische en wetenschappelijke vooruitgang en om vervaardiging en controle van het diergeneesmiddel met behulp van algemeen aanvaarde wetenschappelijke methoden mogelijk te maken, zoals bedoeld in artikel 58, lid 3;

6. De verplichting om de samenvatting van de productkenmerken, de bijsluiter en de etikettering aan te passen aan de actuele wetenschappelijke kennis, zoals bedoeld in artikel 58, lid 4;

7. De verplichting tot invoering in de diergeneesmiddelendatabank van de data waarop de diergeneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend in de handel worden gebracht, en informatie over de beschikbaarheid van elk diergeneesmiddel in iedere relevante lidstaat, alsook, indien toepasselijk, de data van de eventuele schorsing of intrekking van de desbetreffende vergunningen, en informatie over het verkoopvolume van het geneesmiddel, zoals bedoeld in artikel 58, lid 6, respectievelijk lid 11;

8. De verplichting om op verzoek van een bevoegde autoriteit of het Bureau en binnen het hiervoor vastgelegde tijdsbestek alle gegevens te verstrekken die aantonen dat de baten-risicobalans nog steeds positief is, zoals bedoeld in artikel 58, lid 9;

9. De verplichting om eventuele nieuwe gegevens te verstrekken die kunnen leiden tot wijziging van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen, om elk verbod dat of elke beperking die is opgelegd door de bevoegde autoriteiten van elk land waar het diergeneesmiddel in de handel wordt gebracht, mee te delen, of om informatie te verstrekken die de baten-risicobeoordeling van het betrokken geneesmiddel zou kunnen beïnvloeden, zoals bedoeld in artikel 58, lid 10;

10. De verplichting om het diergeneesmiddel in de handel te brengen overeenkomstig de inhoud van de samenvatting van de productkenmerken en van de etikettering en de bijsluiter zoals opgenomen in de vergunning voor het in de handel brengen;

11. De verplichting om vermoedelijke ongewenste effecten van diergeneesmiddelen te registreren en te melden, overeenkomstig artikel 76, lid 2;

12. De verplichting om specifieke gegevens met betrekking tot de diergeneesmiddelenbewaking te verzamelen, als aanvulling op de in artikel 73, lid 2, genoemde gegevens, en om een veiligheidsonderzoek na toelating uit te voeren, overeenkomstig artikel 76, lid 3;

13. De verplichting om te garanderen dat openbare mededelingen betreffende de diergeneesmiddelenbewaking objectief worden voorgesteld en niet misleidend zijn, en om het Bureau hiervan in kennis te stellen, zoals bedoeld in artikel 77, lid 11;

14. De verplichting om een systeem van diergeneesmiddelenbewaking toe te passen voor het vervullen van taken betreffende diergeneesmiddelenbewaking, waaronder het onderhouden van een basisdossier diergeneesmiddelenbewakingssysteem, overeenkomstig artikel 77;

15. De verplichting om op verzoek van het Bureau een kopie van het (de) basisdossier(s) diergeneesmiddelenbewakingssysteem te verstrekken, zoals bedoeld in artikel 79, lid 6;

16. De verplichting om een signaalbeheerproces uit te voeren en de resultaten en uitkomsten van dat proces te registreren, overeenkomstig artikel 81, leden 1 en 2;

17. De verplichting om het Bureau alle beschikbare gegevens met betrekking tot een verwijzing in het belang van de Unie te verstrekken, zoals bedoeld in artikel 82, lid 3.

BIJLAGE IV

CONCORDANTIETABEL

Richtlijn 2001/82/EG	Deze verordening
Artikel 1	*Artikel 4*
Artikel 2, lid 1	Artikel 2, lid 1
Artikel 2, lid 2	*Artikel 3*
Artikel 2, lid 3	Artikel 2, leden 2, 3 en 4
Artikel 3	Artikel 2, lid 4
Artikel 4, lid 2	Artikel 5, lid 6
Artikel 5	*Artikel 5*
Artikel 5, lid 1, tweede zin	Artikel 38, lid 3
Artikel 5, lid 2	Artikel 58, lid 1
Artikel 6, leden 1 en 2	Artikel 8, lid 3
Artikel 6, lid 3	Artikel 8, lid 4
Artikel 7	*Artikel 116*
Artikel 8	*Artikel 116*
Artikel 8, derde zin	
Artikel 9	*Artikel 9*
Artikel 10	*Artikel 112*
Artikel 11	Artikelen 113, 114 en 115
Artikel 12	*Artikel 8*
Artikel 13, lid 1	*Artikel 18*
Artikel 13, lid 2	Artikel 4, leden 8 en 9
Artikel 13, leden 3 en 4	*Artikel 19*
Artikel 13, lid 5	Artikelen 38, 39 en 40
Artikel 13, lid 6	*Artikel 41*
Artikel 13 bis	*Artikel 22*
Artikel 13 ter	*Artikel 20*
Artikel 13 quater	*Artikel 21*

Richtlijn 2001/82/EG	Deze verordening
Artikel 14	*Artikel 35*
Artikel 16	*Artikel 85*
Artikel 17	*Artikel 86*
Artikel 18	*Artikel 87*
Artikel 19	*Artikel 85*
Artikel 20	*Artikel 85*
Artikel 21, lid 1	*Artikel 47*
Artikel 21, lid 2	*Artikel 46*
Artikel 22	*Artikel 48*
Artikel 23	Artikelen 28 en 29
Artikel 24	*Artikel 30*
Artikel 25	*Artikel 33*
Artikel 26, lid 3	Artikelen 25 en 26
Artikel 27	*Artikel 58*
Artikel 27 bis	Artikel 58, lid 6
Artikel 27 ter	*Artikel 60*
Artikel 28	Artikel 5, lid 2
Artikel 30	*Artikel 37*
Artikel 31	Artikelen 142 en 143
Artikel 32	Artikelen 49 en 52
Artikel 33	*Artikel 54*
Artikel 35	*Artikel 82*
Artikel 36	*Artikel 83*
Artikel 37	*Artikel 84*
Artikel 38	*Artikel 84*
Artikel 39	*Artikel 60*
Artikel 40	*Artikel 129*
Artikel 44	*Artikel 88*
Artikel 45	*Artikel 89*
Artikel 46	*Artikel 90*

Richtlijn 2001/82/EG	Deze verordening
Artikel 47	*Artikel 90*
Artikel 48	*Artikel 92*
Artikel 49	*Artikel 90*
Artikel 50	Artikelen 93 en 96
Artikel 50 bis	*Artikel 95*
Artikel 51	*Artikel 89*
Artikel 52	*Artikel 97*
Artikel 53	*Artikel 97*
Artikel 55	*Artikel 97*
Artikel 56	*Artikel 97*
Artikel 58	Artikelen 10 en 11
Artikel 59	*Artikel 12*
Artikel 60	Artikel 11, lid 4
Artikel 61	*Artikel 14*
Artikel 64	*Artikel 16*
Artikel 65	Artikelen 99 en 100
Artikel 66	*Artikel 103*
Artikel 67	*Artikel 34*
Artikel 68	*Artikel 103*
Artikel 69	*Artikel 108*
Artikel 70	*Artikel 111*
Artikel 71	*Artikel 110*
Artikel 72	*Artikel 73*
Artikel 73	Artikelen 73 en 74
Artikel 74	*Artikel 78*
Artikel 75	*Artikel 77*
Artikel 76	*Artikel 79*
Artikel 78, lid 2	*Artikel 130*

Richtlijn 2001/82/EG	Deze verordening
Artikel 80	*Artikel 123*
Artikel 81	*Artikel 127*
Artikel 82	*Artikel 128*
Artikel 83	Artikelen 129 en 130
Artikel 84	*Artikel 134*
Artikel 85, leden 1 en 2	*Artikel 133*
Artikel 85, lid 3	Artikelen 119 en 120
Artikel 87	Artikel 79, lid 2
Artikel 88	*Artikel 146*
Artikel 89	*Artikel 145*
Artikel 90	*Artikel 137*
Artikel 93	*Artikel 98*
Artikel 95	Artikel 9, lid 2
Artikel 95 bis	*Artikel 117*