

Nous avons arrêté et arrêtons :

Article 1er. A l'annexe de l'arrêté royal du 12 janvier 1970 portant réglementation du service postal, modifiée en dernier lieu par l'arrêté royal du 17 décembre 1984, la rubrique 342 est remplacée par la rubrique suivante :

« 342 Journaux et écrits périodiques remplissant les conditions requises par la réglementation intérieure pour circuler au tarif des journaux et déposés au guichet d'un bureau de poste :

jusqu'à 75 g	6,—
par échelon supplémentaire de 50 g	3,—
au-dessus de 525 g :	
jusqu'à 1 000 g	40,—
jusqu'à 2 000 g	80,—

Limite de poids : 2 kg. »

Art. 2. Le présent arrêté entre en vigueur le jour de sa publication au *Moniteur belge*.

Art. 3. Notre Ministre des Finances, Notre Ministre des Communications et des Postes, Télégraphes et Téléphones et Notre Secrétaire d'Etat aux Postes, Télégraphes et Téléphones, sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 24 avril 1985.

BAUDOUIN

Par le Roi :
Le Ministre des Finances,
F. GROOTJANS

Le Ministre des Communications
et des Postes, Télégraphes et Téléphones,
H. DE CROO

Le Secrétaire d'Etat aux Postes, Télégraphes et Téléphones,
P. D'HONDT-VAN OPDENBOSCH

MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE
ET DE LA FAMILLE

12 MARS 1985. — Arrêté royal concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments vétérinaires

BAUDOUIN, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, notamment l'article 6, modifié par la loi du 21 juin 1984;

Vu l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, notamment l'article 2, modifié par l'arrêté royal du 3 juillet 1984;

Vu la directive 81/852/CEE, du 28 septembre 1981 relative au rapprochement des législations des états membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires;

Vu les lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973, notamment l'article 3, § 1er, modifié par la loi du 9 août 1980;

Vu l'urgence;

Considérant qu'il est urgent d'assurer immédiatement la mise en exécution de la directive CEE susmentionnée et de confirmer en droit belge les normes et protocoles applicables aux médicaments vétérinaires;

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Artikel 1. In de bijlage gevoegd bij het koninklijk besluit van 12 januari 1970 houdende reglementering van de postdienst, laatst gewijzigd bij koninklijk besluit van 17 december 1984, wordt de rubriek 342 vervangen door de volgende rubriek :

« 342 Nieuwsbladen en tijdschriften, die de voorwaarden vervullen door de binnenlandse reglementering vereist om tegen het tarief der nieuwsbladen vervoerd te worden en afgegeven aan het loket van een postkantoor :

tot en met 75 g	6,—
per bijkomende gewichtstrap van 50 g	3,—
meer dan 525 g :	
tot en met 1 000 g	40,—
tot en met 2 000 g	80,—

Maximumgewicht : 2 kg. »

Art. 2. Dit besluit treedt in werking de dag waarop het in het *Belgisch Staatsblad* wordt bekendgemaakt.

Art. 3. Onze Minister van Financiën, Onze Minister van Verkeerswezen en Posterijen, Telegrafie en Telefonie en Onze Staatssecretaris voor Posterijen, Telegrafie en Telefonie worden, ieder wat hem betreft, belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 24 april 1985.

BOUDEWIJN

Van Koningswege :
De Minister van Financiën,
F. GROOTJANS

De Minister van Verkeerswezen
en Posterijen, Telegrafie en Telefonie,
H. DE CROO

De Staatssecretaris voor Posterijen, Telegrafie en Telefonie,
P. D'HONDT-VAN OPDENBOSCH

MINISTERIE VAN VOLKSGEZONDHEID
EN VAN HET GEZIN

12 MAART 1985. — Koninklijk besluit betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

BOUDEWIJN, Koning der Belgen.

Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, Onze Groet.

Gelet op de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, inzonderheid op het artikel 6, gewijzigd door de wet van 21 juni 1984;

Gelet op het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen, inzonderheid op het artikel 2, gewijzigd door het koninklijk besluit van 3 juli 1984;

Gelet op de richtlijn 81/852/EEG van 28 september 1981 inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik;

Gelet op de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973, inzonderheid op het artikel 3, § 1, gewijzigd door de wet van 9 augustus 1980;

Gelet op de dringende noodzakelijkheid;

Overwegende dat het dringend geboden is onmiddellijk de uitvoering van vermelde EEG-richtlijn te verzekeren en de geldende normen en voorschriften waaraan de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik zijn onderworpen in het Belgisch recht te bevestigen;

Sur la proposition de Notre Ministre des Affaires sociales et de Notre Secrétaire d'Etat à la Santé publique et à l'Environnement,

Nous avons arrêté et arrêtons :

Article 1er. Les données et documents qui sont à joindre à la demande d'enregistrement d'un médicament à usage vétérinaire, introduite en application de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments doivent être conformes aux annexes du présent arrêté.

Art. 2. Le présent arrêté entre en vigueur le jour de sa publication au *Moniteur belge*.

Art. 3. Notre Ministre des Affaires sociales et Notre Secrétaire d'Etat à la Santé publique et à l'Environnement sont chargés de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 12 mars 1985.

BAUDOUIN

Par le Roi :

Le Ministre des Affaires sociales,

J.-L. DEHAENE

Le Secrétaire d'Etat à la Santé publique et à l'Environnement,

F. AERTS

Annexe 1

**Essais analytiques
(physico-chimiques, biologiques et microbiologiques)
des médicaments vétérinaires**

A. Composition qualitative et quantitative des composants

1. Par « composition qualitative » de tous les composants du médicament, il faut entendre la désignation ou la description :

- du ou des principes actifs;
- du ou des constituants de l'excipient, quelle que soit leur nature, et quelle que soit la quantité mise en œuvre, y compris les colorants, conservateurs, stabilisants, épaississants, émulsifiants, antiagglutinants, correcteurs de goût, aromatisants, fluides pulvérisés, etc.;
- des éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être ingérés ou, plus généralement, administrés à l'animal.

Ces indications sont complétées par tous renseignements utiles sur le récepteur et, éventuellement, sur son mode de fermeture.

2. Par « termes usuels » destinés à désigner les composants du médicament, il faut entendre, sans préjudice de l'application des autres précisions fournies à l'article 2, § 1er, 3^e de l'arrêté royal du 3 juillet 1969, relatif à l'enregistrement des médicaments :

- pour les produits figurant à la pharmacopée européenne ou la pharmacopée belge obligatoirement la dénomination principale retenue par la monographie concernée, avec référence à ladite pharmacopée;
- pour les autres produits, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, la dénomination scientifique exacte; les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de dénomination scientifique exacte seront désignés par une évocation de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles;

— pour les matières colorantes, la désignation par le numéro « E » qui leur est affectée dans l'arrêté ministériel du 15 octobre 1974 déterminant les colorants qui peuvent être utilisés dans la fabrication et la préparation des médicaments.

Op de voordracht van Onze Minister van Sociale Zaken en van Onze Staatssecretaris voor Volksgezondheid en Leefmilieu,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Artikel 1. De gegevens en bescheiden die bij de registratieaanvraag van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, ingediend in toepassing van het artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen, moeten worden gevoegd, dienen in overeenstemming te zijn met de bijlagen van dit besluit.

Art. 2. Dit besluit treedt in werking de dag waarop het in het *Belgisch Staatsblad* wordt bekendgemaakt.

Art. 3. Onze Minister van Sociale Zaken en Onze Staatssecretaris voor Volksgezondheid en Leefmilieu zijn belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 12 maart 1985.

BOUDEWIJN

Van Koningswege :

De Minister van Sociale Zaken,

J.-L. DEHAENE

De Staatssecretaris voor Volksgezondheid en Leefmilieu,

F. AERTS

Bijlage 1

**Analytische
(fysich-chemische, biologische of microbiologische) proeven
op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik**

**A. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling
van de bestanddelen**

1. Onder « kwalitatieve samenstelling » van alle bestanddelen van het geneesmiddel moet worden verstaan de benaming of de beschrijving :

- van het werkzame bestanddeel of van de werkzame bestanddelen;
- van het bestanddeel of de bestanddelen van het excipiens, ongeacht hun aard en de gebruikte hoeveelheid, met inbegrip van kleurstoffen, conserveermiddelen, stabilisatoren, verdikkingsmiddelen, emulgatoren, antiagglutinatie middelen, smaakverbeterende stoffen, aromatische stoffen, drijfgassen, enz.;
- van de bestanddelen die aan het middel zijn farmaceutische vorm geven en die met het middel worden ingenomen of, meer algemeen, aan het dier worden toegediend.

Deze gegevens worden aangevuld met alle dienstige inlichtingen over de recipiënt en eventueel over de wijze van sluiting.

2. Onder « algemeen gebruikelijke termen » ter aanduiding van de bestanddelen van het geneesmiddel dient men, onverminderd de overige gegevens, waarvan sprake is in artikel 2, § 1, 3^e van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen, te verstaan :

- bij produkten welke voorkomen in Europese farmacopée of in de Belgische farmacopée : verplicht, de hoofdbenaming in de betreffende monografie, onder verwijzing naar de bedoelde farmacopée;
- bij andere produkten : de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming, die gecombineerd kan worden met een andere algemene benaming, of, zo deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; produkten zonder algemene internationale benaming of zonder exacte wetenschappelijke benaming dienen te worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van verkrijging, zo nodig aangevuld met alle andere dienstige vermeldingen;
- bij kleurstoffen : de aanduiding door de « E » nummers die daarvoor zijn vastgesteld in het ministerieel besluit van 15 oktober 1974 tot bepaling van de kleurstoffen die mogen gebruikt worden voor de fabricage en de bereiding van geneesmiddelen.

3. Pour donner la « composition quantitative » de tous les composants du médicament, il faut selon la forme pharmaceutique préciser, pour les principes actifs, le poids ou le nombre d'unités internationales, soit par unité de prise, soit par unité de poids ou de volume et pour les constituants de l'excipient, le poids ou le volume de chacun d'eux, compte tenu des précisions fournies au point B ci-dessous.

Ces indications sont complétées :

— pour les médicaments devant être administrés par gouttes, par la poids de chaque principe actif contenu dans le nombre de gouttes qui correspond à la dose recommandée;

— pour les sirops, émulsions, granulés et autres formes pharmaceutiques devant être administrés selon des mesures, par le poids de chaque principe actif par mesure.

Les principes actifs à l'état de composés ou de dérivés sont désignés quantitativement par leur poids global et, si nécessaire ou significatif, par le poids de la ou des fractions actives de la molécule (par exemple, pour le palmitate de chloramphénicol sont précisés le poids de l'ester et le poids de chloramphénicol correspondants).

Les unités biologiques de produits non chimiquement définis, pour lesquelles n'existe pas de documentation bibliographique suffisante, sont exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance, par exemple en évoquant l'effet physiologique sur lequel repose la méthode de dosage.

B. Description du mode de préparation

La description du mode de préparation, jointe à la demande d'enregistrement est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.

A cet effet, elle comporte au minimum :

— l'évocation des diverses étapes de la fabrication permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharmaceutique n'ont pas pu provoquer l'altération des composants;

— en cas de fabrication en continu, tous renseignements sur les garanties d'homogénéité de la préparation terminée;

— la formule réelle de fabrication, avec indication quantitative de toutes les substances utilisées, les quantités d'excipients pouvant toutefois être données de manière approximative, dans la mesure où la forme pharmaceutique le nécessite; il sera fait mention des produits disparaissant au cours de la fabrication;

— la désignation des stades de la fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication lorsque ceux-ci apparaissent, de par les autres éléments du dossier, nécessaires au contrôle de la qualité du médicament.

C. Contrôle des matières premières

Pour l'application du présent paragraphe, il faut entendre par « matières premières », tous les composants du médicament et, si besoin est, le récipient, tels qu'ils sont visés au point A, 1.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'enregistrement comprennent notamment les résultats des essais qui se rapportent au contrôle de qualité de tous les constituants mis en œuvre. Les renseignements et documents sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées

Les monographies de la pharmacopée européenne s'imposent pour tous les produits y figurant.

Pour les autres produits, le respect de la pharmacopée belge est obligatoire pour les fabrications exécutées sur le territoire national.

Dans ces cas, la description des méthodes d'analyse peut être remplacée par la référence détaillée à la pharmacopée en cause; il en est de même pour la référence à sa pharmacopée nationale, lorsque le demandeur est établi dans un Etat membre des Communautés européennes.

Toutefois, lorsqu'une matière première inscrite dans la pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée de l'un des Etats membres a été préparée selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non mentionnées dans la monographie de cette pharmacopée, ces impuretés doivent être signalées avec l'indication du taux maximal admissible et il doit être proposé une méthode de recherche appropriée.

3. Ter aanduiding van de « kwantitatieve samenstelling van de bestanddelen van het geneesmiddel » dient, naar gelang van de farmaceutische vorm, voor de werkzame bestanddelen het gewicht of het aantal internationale eenheden te worden aangegeven, hetzij per in te nemen eenheid, hetzij per gewichts- of volume-eenheid en voor de bestanddelen van het excipiëns, het gewicht of het volume van ieder van die bestanddelen, rekening houdend met de in het hierna volgende punt B verstrekte bijzonderheden.

Deze gegevens dienen te worden aangevuld :

— bij geneesmiddelen die in druppelvorm worden toegediend, met het gewicht van elk werkzaam bestanddeel per aantal druppels dat overeenkomt met de aanbevolen dosis;

— bij siropen, emulsies, granula en andere farmaceutische vormen van geneesmiddelen die volgens een bepaalde maat moeten worden toegediend, het gewicht van elk werkzaam bestanddeel per maateenheid.

Werkzame bestanddelen in de vorm van verbindingen of van derivaten dienen kwantitatief te worden aangegeven met hun totale gewicht en, indien zulks noodzakelijk of belangrijk is, met het gewicht van het werkzame molecuulgedeelte of van de werkzame molecuulgedeelten (voor chlooramfenicolpalmitaat bijvoorbeeld wordt het gewicht van de ester en het overeenkomstige gewicht van het chlooramfenicol aangegeven).

Biologische eenheden van chemisch niet bepaalde producten waarover geen voldoende bibliografische documentatie voorhanden is, dienen zo te worden uitgedrukt dat op ondubbelzinnige wijze de werkzaamheid van de stof wordt aangegeven, bijvoorbeeld door het fysiologische effect te vermelden waarop de gehaltebepaling berust.

B. Beschrijving van de bereidingswijze

De bij de registratieaanvraag korte beschrijving van de bereidingswijze moet een bevredigend inzicht geven in de aard van de verrichte handelingen.

Hiertoe moet de beschrijving ten minste bevatten :

— de verschillende fabricagefasen, zodat men kan nagaan of de voor de farmaceutische vormgeving gebruikte methodes niet kunnen leiden tot verandering van bestanddelen;

— in geval van continue productie, alle inlichtingen over de waarborgen betreffende de homogeniteit van het eindpreparaat

— het daadwerkelijk gebruikte fabricagevoorschrift, met kwantitatieve opgaven van alle gebruikte stoffen, waarbij de hoeveelheden excipiëntia evenwel bij benadering kunnen worden opgegeven, voor zover de farmaceutische vorm dit nodig maakt; producten die gedurende de fabricage verdwijnen, moeten worden vermeld;

— de opgave van de fabricagestadia waarin monsternemingen plaatsvinden met het oog op de proeven tijdens het fabricageproces wanneer dit blijkt anders gegevens uit het dossier noodzakelijk is voor de kwaliteitscontrole van het geneesmiddel.

C. Contrôle der grondstoffen

Voor de toepassing van deze paragraaf moeten onder « grondstoffen » worden verstaan, alle bestanddelen van het geneesmiddel en indien nodig, de recipiënt, zoals genoemd in punt A, 1.

De gegevens en bescheiden die bij de registratieaanvraag moeten worden gevoegd, omvatten met name de resultaten van de proeven die betrekking hebben op de kwaliteitscontrole van alle bestanddelen die zijn gebruikt. Zij worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

1. In de farmacopees opgenomen grondstoffen

De monografieën van de Europese farmacopée zijn verbindend voor alle daarin voorkomende producten.

Voor de overige producten is voor fabricages die op het nationaal grondgebied plaatsvinden, de naleving van de Belgische farmacopée verplicht.

In deze gevallen kan de beschrijving van de analysemethoden worden vervangen door de gedetailleerde verwijzing naar de betrokken farmacopée; hetzelfde geldt voor de verwijzing naar zijn nationale farmacopée, wanneer de aanvrager gevestigd is in een Lid-Staat van de Europese Gemeenschappen.

Wanneer evenwel een in de Europese farmacopée of in de farmacopée van een van de Lid-Staten opgenomen grondstof bereid is volgens een methode waarbij niet in de monografie van deze farmacopée opgenomen onzuiverheden in de grondstof kunnen achterblijven, moet van deze onzuiverheden alsmede van het maximum toelaatbare gehalte melding worden gemaakt en moet een passende onderzoekmethode worden voorgesteld.

La référence à l'une quelconque des pharmacopées des pays tiers peut être autorisée si la substance n'est décrite ni dans la pharmacopée européenne, ni dans la pharmacopée nationale concernée; dans ce cas, la monographie utilisée est alors produite, accompagnée, le cas échéant, d'une traduction faite sous la responsabilité du demandeur.

Les matières colorantes doivent, dans tous les cas, satisfaire aux exigences de la réglementation.

Les essais de routine à exécuter sur chaque lot de matières premières doivent être déclarés dans la demande d'enregistrement. Ces essais doivent permettre d'apporter la preuve que chaque lot de matières premières répond aux exigences de qualité de la monographie de la pharmacopée concernée.

Au cas où une spécification d'une monographie de la pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un Etat membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, le Ministre peut exiger du responsable de la mise sur le marché des spécifications plus appropriées.

2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée

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

a) la dénomination de la substance, répondant aux exigences du point A sous 2, sera complétée par les synonymes, soit commerciaux, soit scientifiques;

b) la description de la substance, conforme à celle qui est retenue pour la rédaction d'un article de la pharmacopée européenne, est accompagnée de toutes justifications nécessaires, notamment en ce qui concerne la structure moléculaire s'il y a lieu; celle-ci doit alors être accompagnée de l'indication sommaire du mode de fabrication synthétique; en ce qui concerne les produits ne pouvant être définis que par leur mode de préparation, celui-ci devra être suffisamment détaillé pour caractériser un produit constant quant à sa composition et à ses effets;

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

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

e) la ou les techniques de dosage sont détaillées afin d'être reproductibles lors des contrôles; le matériel particulier qui pourrait être employé fait l'objet d'une description suffisante avec schéma éventuel à l'appui et la formule des réactifs de laboratoire est, si nécessaire, complétée par le mode de préparation.

L'écart type de la méthode, sa fidélité et les limites d'acceptation des résultats sont précisés et, éventuellement justifiés, compte tenu des possibilités et de l'évolution des connaissances scientifiques.

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

f) les éventuelles précautions particulières de détention ainsi que, si nécessaire, les délais de conservation de la matière première sont présentés.

D. Contrôles en cours de fabrication

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'enregistrement comportent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles qui peuvent être effectués sur les produits intermédiaires de la fabrication, en vue de s'assurer de la constance des caractéristiques technologiques et de la régularité de la fabrication.

Ces essais sont indispensables, pour permettre le contrôle de conformité du médicament à la formule, lorsque, à titre exceptionnel, le demandeur présente une technique d'essai analytique du produit fini ne comportant pas le dosage de la totalité des principes actifs (ou des constituants de l'excipient soumis aux mêmes exigences que les principes actifs).

De verwijzing naar enige farmacoepie uit een derde land kan slechts worden toegestaan indien de stof noch in de Europese, noch in de betrokken nationale farmacoepie wordt beschreven; in dat geval wordt de gebruikte monografie overgelegd, eventueel vergezeld van een onder verantwoordelijkheid van de aanvrager gemaakte vertaling.

De kleurstoffen dienen in alle gevallen te voldoen aan de eisen van de reglementering.

Het routineonderzoek dat moet worden verricht op elke partij grondstoffen, dient te worden aangegeven in de registratieaanvraag. Dit onderzoek moet het mogelijk maken het bewijs te leveren dat elke partij grondstoffen voldoet aan de kwaliteitseisen van de betrokken monografie van de farmacoepie.

Voor het geval dat de specificatie van een monografie van de Europese farmacoepie of van de nationale farmacoepie van een Lid-Staat onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van het produkt te waarborgen kan de Minister van de aanvrager een meer passende specificatie eisen.

2. Niet in een farmacoepie opgenomen grondstoffen

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

a) de benaming van de stof overeenkomstig punt A, sub 2, dient te worden aangevuld met de commerciële of de wetenschappelijke synoniemen;

b) de beschrijving van de stof, op dezelfde wijze opgesteld als een monografie uit de Europese farmacoepie, dient te zijn vergezeld van alle nodige bewijsstukken, met name, indien nodig, betreffende de moleculaire structuur; deze bewijsstukken dienen een beknopte aanduiding van de wijze van synthetische vervaardiging te bevatten. Bij produkten die slechts door hun bereidingswijze kunnen worden gedefinieerd, moet deze voldoende nauwkeuring worden beschreven om een in samenstelling en werking constant produkt te kunnen karakteriseren;

c) de identificatieproeven kunnen worden gesplitst in volledige technieken, zoals deze werden gebezigd bij de ontwikkeling van het geneesmiddel, en in proeven die bij wijze van routine dienen te worden verricht;

d) de zuiverheidsproeven dienen te worden beschreven in het licht van alle te verwachten onzuiverheden, met name van die welke een schadelijke werking kunnen hebben, en, zo nodig, van die welke, gezien de samenstelling van het geneesmiddel waarop de aanvraag betrekking heeft de stabiliteit van het geneesmiddel of de resultaten van het analytisch onderzoek ongunstig kunnen beïnvloeden;

e) de gehaltebepaling of -bepalingen moeten uitvoerig worden beschreven opdat zij reproduceerbaar zijn bij op verzoek van de bevoegde overheidsinstanties verrichte controles; bijzondere apparatuur die daarbij mogelijkerwijs wordt gebruikt, dient voldoende nauwkeurig te worden beschreven, eventueel met toevoeging van een schema; de formules van de in het laboratorium gebruikte reagentia dienen zo nodig te worden aangevuld met de beschrijving van de bereidingswijze.

De standaardafwijking en de betrouwbaarheid van de methode en de grenzen waarbinnen de resultaten aanvaardbaar zijn, dienen nauwkeurig te worden aangegeven en eventueel te worden gemotiveerd, rekening houdend met de mogelijkheden en met de stand van de wetenschappelijke kennis.

Bij samengestelde produkten van plantaardige of dierlijke oorsprong moet onderscheid worden gemaakt tussen het geval waarin meervoudige farmacologische werking een chemische, fysische of biologische controle van de voornaamste samenstellende stoffen nodig maakt en het geval van produkten die één of meer groepen bestanddelen met soortgelijke werking bevatten, die als één geheel mogen worden bepaald;

f) de eventuele bijzondere voorzorgen voor bewaring en, zo nodig de bewaartermijn van de grondstof moeten worden opgegeven.

D. Controles tijdens de vervaardiging

De gegevens en bescheiden die bij de registratieaanvraag moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles die men op de tussenprodukten tijdens de vervaardiging kan verrichten ten einde zich van de bestendigheid van de technologische eigenschappen en het regelmatig verloop van de vervaardiging te vergewissen.

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

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

E. Contrôle du produit fini

Les contrôles effectués sur le produit fini sont communiqués conformément aux prescriptions suivantes :

1. Caractères généraux des diverses formes pharmaceutiques

Certains contrôles des caractères généraux pouvant être effectués en cours de fabrication figurent de façon obligatoire parmi les essais du produit fini.

Ces contrôles portent, chaque fois qu'il y a lieu, sur la détermination des poids moyens et des écarts maximaux, sur les essais mécaniques, physiques ou microbiologiques, sur les caractères organoleptiques tels que limpidité, couleur, saveur, sur les caractères physiques tels que densité, pH, indice de réfraction, etc. Pour chacun de ces caractères, les normes et limites doivent être définies dans chaque cas particulier, par le demandeur, sauf si elles sont imposées par la Pharmacopée.

2. Identification et dosage du ou des principes actifs

L'exposé de la technique analytique du produit fini décrit, avec suffisamment de précisions pour qu'elles soient directement reproductibles, les méthodes utilisées pour l'identification et le dosage du ou des principes actifs, soit sur un échantillon moyen représentatif du lot de fabrication, soit sur un certain nombre d'unités de prise considérées isolément.

Dans tous les cas, les méthodes doivent correspondre à l'état d'avancement du progrès scientifique et fournir des précisions et justifications quant aux écarts type, à la fidélité de la méthode analytique et aux écarts maximaux tolérables.

Dans certains cas exceptionnels de mélanges particulièrement complexes dans lesquels le dosage de principes actifs, nombreux ou en faible proportion, nécessiteraient des recherches délicates difficilement applicables à chaque lot de fabrication, il est toléré qu'un ou plusieurs principes actifs ne soient pas dosés dans le produit fini, à la condition expresse que les dosages soient effectués sur des produits intermédiaires de la fabrication; cette dérogation ne peut pas être étendue à la caractérisation desdites substances. Cette technique simplifiée est alors complétée par une méthode d'évaluation quantitative permettant aux autorités compétentes de faire vérifier la conformité à la formule du médicament commercialisé.

Un titrage d'activité biologique est obligatoire lorsque les méthodes physicochimiques sont insuffisantes pour renseigner sur la qualité du produit.

Lorsque les indications fournies au point B font apparaître un surdosage important en principe actif pour la fabrication du médicament, la description des méthodes de contrôle du produit fini comporte, le cas échéant, l'étude chimique, voire toxico-pharmacologique de l'altération subie par cette substance avec, éventuellement, caractérisation ou dosage des produits de dégradation.

3. Identification et dosage des constituants de l'excipient

Font obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur les constituants de l'excipient relevant de la réglementation des substances toxiques ou qui sont utilisés comme conservateurs; par ailleurs, font l'objet d'un dosage ceux qui sont susceptibles d'avoir une action sur les fonctions organiques.

La technique présentée pour l'identification des colorants doit permettre de vérifier s'ils figurent sur la liste des colorants autorisés.

Pour autant que cela soit nécessaire, les autres constituants de l'excipient font l'objet d'une caractérisation.

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

E. Controle op het eindproduct

De controles op het eindproduct worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd :

1. Algemene eigenschappen van de verschillende farmaceutische vormen

Bepaalde controles van algemene eigenschappen, die tijdens het vervaardigingsproces kunnen worden verricht, moeten verplicht voorkomen onder de proeven op het eindproduct.

Deze controles hebben, telkens wanneer zulks nodig is, betrekking op de bepaling van het gemiddeld gewicht en de toegelaten spreiding, op de mechanische, fysische of microbiologische proeven, op de organoleptische eigenschappen zoals helderheid, kleur en smaak, op fysische eigenschappen zoals dichtheid, pH, brekingsindex, enz. Voor elk van deze eigenschappen moeten door de aanvrager in elk afzonderlijk geval normen en aanvaardbaarheids grenzen worden omschreven, tenzij ze worden opgelegd door de Farmacopée.

2. Identificatie en gehaltebepaling van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen

In de uiteenzetting over de techniek voor de analyse van het eindproduct moeten de methoden die voor het identificeren en bepalen van het gehalte van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen zijn gevolgd hetzij ten aanzien van een gemiddeld, voor de fabricagepartij representatief monster, hetzij ten aanzien van een aantal afzonderlijke beschouwde gebruikseenheden, met voldoende bijzonderheden worden beschreven om zonder meer reproduceerbaar te zijn.

In alle gevallen moeten de methoden stroken met de stand van de wetenschappelijke vooruitgang en nadere gegevens en bewijzen verschaffen zowel over de standaardafwijkingen en de betrouwbaarheid van de analysemethode, als over de maximaal toelaatbare afwijkingen.

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

Een bepaling van de biologische activiteit is verplicht wanneer de fysisch-chemische methoden onvoldoende inlichtingen verstrekken over de kwaliteit van het product.

Wanneer uit de gegevens van punt B een aanzienlijke overmaat van een werkzaam bestanddeel bij de vervaardiging van het geneesmiddel blijkt, moet in de beschrijving van de methoden voor de controle op het eindproduct eventueel een chemisch onderzoek of zelfs een toxicologisch-farmacologisch onderzoek zijn opgenomen naar de verandering die dit bestanddeel heeft ondergaan, eventueel vergezeld van een karakterisering of gehaltebepaling van de afbraakproducten.

3. Identificatie en gehaltebepaling van de bestanddelen van het excipiëns

Deze bepaling van de bovenste grenswaarde is verplicht voor die bestanddelen van het excipiëns, waarop de bepalingen inzake vergiften van toepassing zijn of die worden toegepast als conserveringsmiddel; van bestanddelen, die het functioneren van de organen kunnen beïnvloeden, dient een kwantitatieve bepaling te worden uitgevoerd.

Met de voor de identificatie van de kleurstoffen beschreven techniek moet kunnen worden nagegaan of zij vermeld staan op de lijst van de toegelaten kleurstoffen.

Voor zover zulks noodzakelijk is, dienen de andere bestanddelen van het excipiëns ten minste te worden geïdentificeerd.

4. Essais d'innocuité

Indépendamment des essais toxico-pharmacologiques présentés avec la demande d'enregistrement, des contrôles d'innocuité ou de tolérance locale sur l'animal figurent au dossier analytique, chaque fois qu'ils doivent être pratiqués de routine pour vérifier la qualité du médicament.

5. Caractères généraux devant être systématiquement vérifiés sur les médicaments selon la forme pharmaceutique qu'il présente

Les exigences ci-après mentionnées sont à titre indicatif et sous réserve des éventuelles prescriptions de la pharmacopée européenne ou des pharmacopées nationales des Etats membres :

— Comprimés et pilules : couleur, poids et écarts de poids unitaire tolérés; si nécessaire, temps de désagrégation avec méthode de détermination;

— Comprimés enrobés : couleur, temps de désagrégation avec méthode de détermination; poids des comprimés terminés; poids du noyau et écarts de poids unitaire tolérés;

— Capsules et gélules : couleur, temps de désagrégation avec méthode de détermination; aspect et poids du contenu avec écarts de poids unitaire tolérés;

— Préparations acido-résistantes (comprimés, capsules, gélules, granulés) : outre les exigences particulières à chaque forme pharmaceutique, les indications concernant le temps de désagrégation dans les conditions d'acidité variables (à différents pH), avec méthode de détermination;

— Préparations à enrobage protecteur particulier (comprimés, capsules, gélules, granulés) : outre les exigences particulières à chaque forme pharmaceutique, vérification de l'efficacité de l'enrobage en vue d'aboutir au but recherché;

— Préparations à libération progressive du principe actif : outre les exigences particulières à chaque forme pharmaceutique, exigences concernant la libération progressive avec méthode de détermination;

— Cachets, paquets et sachets : nature et poids du contenu et écarts de poids unitaire tolérés;

— Préparations pour injection : couleur, volume du contenu et écarts tolérés pour ce volume; pH, limpidité des solutés, taille limite des particules pour les suspensions; contrôle de la stérilité, avec description de la méthode et, si nécessaire, essai d'apyrogénicité, avec description de la méthode;

— Ampoules à contenu solide : quantité de médicament par ampoule et limites permises de variation de poids; essais et exigences de stérilité;

— Ampoules buvables : couleur, aspect, volume du contenu et écarts tolérés;

— Pommades, crèmes, etc. : couleur et consistance; poids et marges tolérés; nature du récipient; contrôle microbiologique dans certains cas;

— Suspension : couleur; lorsqu'il y a formation d'un dépôt, facilité de remise en suspension;

— Emulsions : couleur; type, stabilité;

— Suppositoires, crayons et préparations à introduire dans la cavité utérine : couleur, poids et écarts de poids unitaires tolérés; température de fusion ou temps de désagrégation, avec description de la méthode;

— Aérosols : description du récipient et de la valve, avec précisions sur le débit; taille limite des particules lorsque le médicament est destiné à l'inhalation;

— Collyres, pommades ophtalmiques, bains oculaires : couleur; aspect; contrôle de stérilité avec description de la méthode; le cas échéant, limpidité ou taille limite des particules pour les suspensions, détermination du pH;

— Sirops, solutés, etc. : couleur, aspect;

— Prémélanges pour aliments médicamenteux : Outre les exigences particulières à chaque forme pharmaceutique, toutes indications utiles sur les caractéristiques du prémélange pouvant permettre la préparation d'un aliment médicamenteux suffisamment homogène et suffisamment stable;

— Préparations destinées à être administrées à l'intérieur de la mamelle par le canal du trayon : couleur, consistance; poids du contenu et, pour les produits présentés en dose unitaire injectable : poids utilisable avec écart tolérable; contrôle de stérilité; détermination du pH.

4. Proeven betreffende de onschadelijkheid

Los van de toxicologische-farmacologische proeven die met de registratieaanvraag worden overgelegd, dienen in het analytische gedeelte van het dossier de controles voor te komen die zijn verricht inzake onschadelijkheid of lokale tolerantie bij proefdieren, zulks telkens wanneer deze proeven als routineproeven nodig zijn ter controle van de kwaliteit van het geneesmiddel.

5. Algemene kenmerken die systematisch moeten worden gecontroleerd bij geneesmiddelen naar gelang van hun farmaceutische vorm

De hierna gestelde eisen worden gegeven ter oriëntatie en onder voorbehoud van eventuele voorschriften in de Europese farmacopee of de nationale farmacopees van de Lid-Staten :

— Tabletten en pillen : kleur, gewicht en toegelaten spreiding van het gewicht per eenheid; indien nodig, uiteenvaltijd met vermelding van de voor de vaststelling daarvan gebruikte methode;

— Dragees : kleur, uiteenvaltijd met vermelding van de voor de vaststelling daarvan gebruikte methode; kerngewicht en toegelaten spreiding van het gewicht per eenheid;

— Capsules van harde en zachte gelatine : kleur, uiteenvaltijd met vermelding van de voor de vaststelling daarvan gebruikte methode; uiterlijk en gewicht van de inhoud met toegelaten spreiding van het gewicht per eenheid;

— Zuurbestendige preparaten (tabletten, capsules van harde en zachte gelatine en granules) : behalve de speciale eisen voor elke farmaceutische vorm, de gegevens betreffende de resistentieduur en de uiteenvaltijd bij een veranderlijke zuurheidsgraad (bij verschillende pH), met vermelding van de voor de vaststelling daarvan gebruikte methode;

— Preparaten met een speciale beschermende omhulling (tabletten, capsules van harde en zachte gelatine en granules) : behalve de speciale eisen voor elke farmaceutische vorm, controle van de doeltreffendheid van de omhulling met het oog op het nagestreefde doel;

— Preparaten die hun werkzame bestanddelen geleidelijk afgeven : behalve de speciale eisen voor elk farmaceutische vorm, de eisen in verband met de geleidelijke afgifte, met vermelding van de methode welke voor de vaststelling werd gebruikt;

— Ouwels, poeders en sachets : aard en gewicht van de inhoud en toegelaten spreiding van het gewicht per eenheid;

— Injectiepreparaten : kleur, volume en toegelaten spreiding van dit volume; pH, helderheid van de oplossingen, toegelaten grootte van de deeltjes in geval van suspensies; controle van de steriliteit, met beschrijving van de methoden en, indien nodig, test op de afwezigheid van pyrogene stoffen met beschrijving van de methode;

— Ampullen met vaste inhoud : hoeveelheid van het geneesmiddel per ampul en toegelaten gewichtsgrenzen; proeven en eisen in verband met de steriliteit;

— Ampullen met drinkbare inhoud : kleur, uiterlijk, volume en toegelaten spreiding;

— Zalven, crèmes, enz. : kleur en consistentie, toegelaten gewicht en marges, aard van de verpakkingsvorm, in bepaalde gevallen, microbiologische controle;

— Suspensies : kleur, wanneer zich bezinkselvormen, resuspendeerbaarheid;

— Emulsies : kleur, aard, stabiliteit;

— Zetpillen, stiftens en preparaten bestemd om in de baarmoederholte te worden ingebracht : kleur, gewicht en toegelaten spreiding van het gewicht per eenheid; smelttemperatuur of uiteenvaltijd met beschrijving van de methode;

— Aérosols : beschrijving van het recipiënt en van het ventiel met nadere gegevens over de afgifte; toegelaten grootte der deeltjes wanneer het geneesmiddel bestemd is voor inhalatie;

— Oogdruppels, oogzalven en oogbaden : kleur, uiterlijk; steriliteitscontrole met beschrijving van de methode; in voorkomend geval, helderheid of toegelaten grootte van de deeltjes in geval van suspensies : pH-bepaling;

— Siropen, oplossingen, enz. : kleur, uiterlijk;

— Voormengsels voor diervoeders met medicinale werking : behalve de eisen die eigen zijn aan iedere farmaceutische vorm, alle nuttige aanwijzingen in verband met de kenmerken van het voormengsel aan de hand waarvan een diervoeder met medicinale werking kan worden bereid dat voldoende homogeen en voldoende stabiel is;

— Preparaten bestemd om via het tepelkanaal in de uier te worden ingebracht : kleur, consistentie, gewicht van de inhoud en, bij producten in de vorm van een injecteerbare eenheidsdosis, bruikbaar gewicht met toelaatbare afwijking : steriliteitscontrole; pH-bepaling.

F. Essais de stabilité

Le demandeur est tenu de décrire les recherches ayant permis de déterminer la durée de validité proposée; dans le cas de prémélanges pour aliments médicamenteux, il y a lieu de fournir également, si nécessaire, les indications concernant la durée de validité des aliments médicamenteux fabriqués à partir de ces prémélanges, conformément au mode d'emploi préconisé.

Lorsqu'un produit fini est susceptible de donner des produits toxiques de dégradation, le demandeur doit les signaler en indiquant les méthodes de caractérisation ou de dosage.

Les conclusions doivent comporter les résultats des analyses justifiant la durée de validité proposée dans des conditions normales ou, le cas échéant, dans des conditions particulières de conservation.

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

Annexe 2

Essais toxicologiques et pharmacologiques

CHAPITRE I. — Conduite des essais

A. Introduction

Les essais toxicologiques et pharmacologiques doivent mettre en évidence :

1. les limites de toxicité du médicament et ses effets dangereux ou indésirables éventuels dans les conditions d'emploi prévues chez l'animal, ceux-ci devant être estimés en fonction de la gravité de l'état pathologique;

2. ses propriétés pharmacologiques en relation qualitative et quantitative avec l'emploi préconisé chez l'animal;

3. dans quelle mesure et pendant combien de temps après l'emploi de ce médicament chez l'animal, il existe, dans les produits alimentaires obtenus à partir de cet animal, des résidus, quels sont les effets néfastes éventuels de ces derniers pour l'homme et leurs inconvénients pour la transformation industrielle des denrées alimentaires.

Tous les résultats doivent être fiables et généralisables. Dans la mesure où cela paraît justifié, des procédés mathématiques et statistiques seront utilisés pour l'élaboration des méthodes expérimentales et l'appréciation des résultats. En outre, il est nécessaire d'éclairer les cliniciens sur la possibilité d'utiliser le produit en thérapeutique et sur les risques liés à son emploi.

B. Etude de la toxicité

1. Toxicité par administration unique

Par épreuve de toxicité par administration unique, on entend l'étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques qu'il est possible de rencontrer après administration unique de la ou des substances actives contenues dans le médicament, dans les proportions où lesdites substances sont présentes dans le médicament lui-même.

Chaque fois que cela sera considéré nécessaire, le produit mis en forme pharmaceutique sera lui-même soumis à une épreuve de toxicité aiguë.

L'épreuve de toxicité par administration unique doit être effectuée sur au moins deux espèces de mammifères, de souche définie et, normalement, par au moins deux voies d'administration. L'étude sur deux espèces de mammifères pourra être remplacée par l'étude sur une espèce de mammifère et une espèce animale d'une autre classe, à laquelle le médicament est destiné. L'une des formes d'administration doit être identique ou semblable à celle préconisée pour l'animal de destination et l'autre une voie capable d'assurer la résorption du produit. L'étude doit être effectuée sur un nombre égal d'animaux mâles et femelles.

F. Houdbaarheidsproeven

De onderzoeken op grond waarvan de door de aanvrager voorgestelde houdbaarheidsstermijn kon worden bepaald worden beschreven; wanneer het voormengsels voor diervoeders met medicinale werking betreft, dienen zo nodig tevens aanwijzingen te worden verstrekt over de houdbaarheidsstermijn van de diervoeders met medicinale werking die op basis van deze voormengsels volgens de aanbevolen gebruiksaanwijzing worden vervaardigd.

Wanneer een eindprodukt toxische afbraakproducten kan opleveren, dient de aanvrager daarvan opgave te doen en de methoden voor hun identificatie of analyse te verschaffen.

De conclusies moeten de resultaten bevatten van de analyses die het bewijs leveren voor de voorgestelde houdbaarheidsstermijn in normale omstandigheden of, eventueel, in bijzondere bewaringsomstandigheden.

Een beschrijving van de interactie tussen het geneesmiddel en het recipient moet worden overgelegd in alle gevallen waarin een dergelijk gevaar denkbaar is, met name wanneer het gaat om injecteerbare preparaten of om aerosols voor inwendig gebruik.

Bijlage 2

Toxicologische en farmacologische proeven

HOOFDSTUK I. — Uitvoering van de proeven

A. Inleiding

Uit de toxicologische en farmacologische proeven moeten blijken :

1. de toxiciteitsgrenzen van het geneesmiddel en de eventuele gevaarlijke of ongewenste bijwerking ervan in de voor dierlijk gebruik aangegeven omstandigheden, bij de vaststelling van welke werkingen rekening wordt gehouden met de ernst van de ziekte-toestand;

2. de farmacologische eigenschappen in kwalitatief en kwantitatief verband met het aanbevolen gebruik bij het dier;

3. in welke mate en hoe lang er na het gebruik van het betrokken geneesmiddel bij het dier in de uit dat dier verkregen levensmiddelen residuen aanwezig zijn, wat de eventuele nadelige effecten van deze residuen zijn voor de mens en welke nadelen eraan verbonden zijn ten aanzien van de industriële verwerking van de levensmiddelen.

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

B. Studie van de toxiciteit

1. Toxiciteit bij eenmalige toediening

Onder proef inzake toxiciteit bij eenmalige toediening wordt verstaan de kwalitatieve en kwantitatieve bestudering van de toxiciteitsverschijnselen die zich kunnen voordoen na eenmalige toediening van de werkzame stof(fen) van het geneesmiddel in de mengverhouding waarin zij in het geneesmiddel aanwezig zijn.

Telkens wanneer zulks noodzakelijk wordt geacht moet het produkt in zijn farmaceutische vorm worden onderworpen aan een acute-toxiciteitsproef.

De proef inzake toxiciteit bij eenmalige toediening moet op ten minste twee soorten zoogdieren van een bepaalde stam worden uitgevoerd, waarbij het produkt normaliter langs ten minste twee wegen wordt toegediend. De studie op twee soorten zoogdieren kan worden vervangen door de studie op één zoogdierensoort en een diersoort van een andere klasse, waarvoor het geneesmiddel bestemd is. Eén van de vormen van toediening moet gelijk aan of van dezelfde aard zijn als die welke wordt aanbevolen voor het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is, terwijl bij de andere de zekerheid moet bestaan dat het produkt wordt geresorbeerd. De studie moet worden verricht op een gelijk aantal mannelijke en vrouwelijke dieren.

Cette étude décrira les symptômes observés, y compris les phénomènes locaux, et fournit pour autant que cela est possible, l'indication de la DL₅₀ avec ses limites de confiance (95 %). La durée de l'observation des animaux sera précisée par l'expérimentateur et elle ne sera pas inférieure à une semaine.

Dans le cas d'associations de principes actifs, l'étude est effectuée de façon à vérifier s'il y a ou non des phénomènes de potentialisation ou des effets toxiques nouveaux.

2. Toxicité par administration répétée

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

D'une façon générale, il est souhaitable de réaliser au moins une épreuve dont la durée dépend des conditions d'application clinique et qui a pour but de vérifier les limites d'innocuité expérimentale du produit examiné au cours de l'essai. L'expérimentateur doit justifier l'étendue et la durée des essais ainsi que les doses choisies.

Si toutefois, compte tenu en particulier du mode d'emploi du médicament, l'expérimentateur responsable juge convenable de ne pas effectuer cet examen, il est tenu d'en fournir une justification adéquate.

Les expérimentations par administrations répétées doivent être effectuées sur deux espèces de mammifères dont l'une ne doit pas appartenir à l'ordre des rongeurs. L'étude sur deux espèces de mammifères peut être remplacée par l'étude sur une espèce de mammifère et une autre espèce animale à laquelle le médicament est destiné. Le choix de la ou des voies d'administration doit tenir compte de celles prévues pour l'emploi thérapeutique et des possibilités de résorption. Le mode et le rythme des administrations et la durée des essais doivent être clairement indiqués.

Il est utile de choisir la dose la plus élevée de façon à faire apparaître des effets nocifs, les doses inférieures permettant de situer la marge de tolérance du nouveau produit chez l'animal.

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

Dans le cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions de la présente directive, les essais par administration répétée peuvent, sur justification par l'expérimentateur, être simplifiés d'une manière adéquate, sauf dans le cas où l'examen de la toxicité a révélé des phénomènes de potentialisation ou des effets toxiques nouveaux. Sont assimilées aux substances déjà connues et étudiées d'après les présentes dispositions, les substances qui se sont révélées non nocives au cours d'une utilisation très large en thérapeutique humaine ou animale d'au moins trois années et à la suite d'examens contrôlés.

3. Tolérance chez l'animal de destination

Cette étude doit être effectuée chez toutes les espèces animales auxquelles le médicament est destiné. Elle a pour objet de réaliser, sur la ou les espèces animales auxquelles le médicament est destiné, des essais de tolérance locale et générale fixant une dose tolérée suffisamment large pour établir une marge de sécurité adéquate et les symptômes cliniques d'intolérance par la ou les voies recommandées, dans la mesure où il est possible d'y parvenir en augmentant la dose thérapeutique. Le protocole des expérimentations doit comprendre un maximum de précisions sur les effets pharmacologiques attendus et les effets secondaires indésirables.

Le médicament est administré par les voies propres à faire apparaître les effets pharmacologiques recherchés.

Dans le cas où les essais doivent être réalisés sur des animaux dont le prix unitaire est élevé, l'expérimentation peut être effectuée en utilisant la méthode séquentielle.

Deze studie moet de waargenomen symptomen beschrijven, met inbegrip van de lokale verschijnselen, en, voor zover mogelijk, de LD₅₀ aangegeven met het 95 %-betrouwbaarheidsinterval. De duur van de waarneming van de proefdieren moeten door degene die de proef verricht worden gepreciseerd en mag niet minder dan één week bedragen.

In geval van combinatie van werkzame bestanddelen moet worden nagegaan of er zich al dan niet potentialisatieverschijnselen of nieuwe toxische effecten voordoen.

2. Toxiciteit bij herhaalde toediening

De proeven inzake toxiciteit bij herhaalde toediening hebben ten doel de functionele en/of anatomisch-pathologische veranderingen bij herhaalde toediening van het onderzochte werkzame bestanddeel of van de onderzochte combinatie van werkzame bestanddelen vast te stellen en te bepalen in welke omstandigheden, afhankelijk van de doseringen, deze veranderingen zich voordoen.

In het algemeen is het wenselijk ten minste één proef te nemen waarvan de duur afhankelijk is van de klinische toepassingsomstandigheden en die ten doel heeft de experimentele onschadelijkheidsgrenzen van het onderzochte produkt tijdens de proef vast te stellen. Degene die de proef verricht moet omvang en duur van de proeven alsmede de gekozen doses verantwoorden.

Indien degene die verantwoordelijk is voor de te nemen proeven het, in het bijzonder in verband met de gebruiksaanwijzing van het geneesmiddel, dienstig acht dit onderzoek niet te verrichten, is hij verplicht zulks voldoende te motiveren.

De toxiciteitsproeven met herhaalde toediening moeten op twee soorten zoogdieren worden uitgevoerd waarvan er één niet tot de orde der knaagdieren mag behoren. De studie op twee soorten zoogdieren kan worden vervangen door de studie op een zoogdierensoort en een andere diersoort waarvoor het geneesmiddel bestemd is. Bij de keuze van de wijze(n) van toediening moet rekening worden gehouden met de wijzen van toediening die voor therapeutisch gebruik zijn voorgeschreven en met de resorptiemogelijkheden. De wijze en het tijdschema van toediening alsmede de duur van de proeven moeten duidelijk worden aangegeven.

Het is raadzaam de hoogste dosis zodanig te kiezen dat zij schadelijke gevolgen heeft; met behulp van de geringere doses kan dan de tolerantie van het nieuwe produkt bij het dier worden bepaald.

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

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens de voorschriften van deze richtlijn bestudeerde stoffen kunnen de toxiciteitsproeven bij herhaalde toediening op gepaste en door de proefnemer verantwoorde wijze worden vereenvoudigd, behalve wanneer bij het onderzoek van de toxiciteit potentialisatieverschijnselen of nieuwe toxische effecten aan de dag zijn getreden. Met deze reeds bekende en volgens de onderhavige voorschriften bestudeerde stoffen worden die stoffen gelijkgesteld welke na een ten minste driejarige en zeer uitgebreide toepassing bij de behandeling van zieke mensen of zieke dieren en na gecontroleerde onderzoeken onschadelijk zijn gebleken.

3. Tolerantie bij het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is

Deze studie moet worden uitgevoerd bij alle diersoorten waarvoor het geneesmiddel bestemd is. Zij is erop gericht op de diersoort(en) waarvoor het geneesmiddel bestemd is, proeven inzake lokale en algemene tolerantie te verrichten waarbij een getolereerde dosis die groot genoeg is om een adequate veiligheidsmarge te bepalen en de klinische intolerantiesymptomen bij toediening langs de aanbevolen weg(en) worden vastgesteld, voor zover dat kan worden bereikt door verhoging van de therapeutische dosis. In het protocol van de proefnemingen moeten zoveel mogelijk bijzonderheden worden verstrekt over de verwachte farmacologische effecten en de ongewenste neveneffecten.

Het geneesmiddel wordt toegediend langs de wegen waarmee de nagestreefde farmacologische effecten kunnen worden bereikt.

Indien de proeven moeten worden verricht op dieren waarvan de prijs per stuk zeer hoog is, mag de sequentiële methode worden toegepast bij de proeven.

Cette méthode consiste à calculer une dose théorique non mortelle pour l'animal concerné sur la base des doses pharmacologiquement efficaces déterminées lors des essais expérimentaux du médicament et compte tenu des doses maximales tolérées observées lors de l'étude de toxicité par administration unique, conformément au point B sous 1. Cette dose est alors administrée à un animal que l'on surveille très attentivement afin d'obtenir un maximum d'informations sur les effets d'un médicament. Si l'animal ne manifeste pas de symptômes d'intolérance, l'expérience est recommencée sur un autre animal avec une dose plus forte dont le niveau est laissé à la discrétion de l'expérimentateur. Si l'animal tolère bien cette nouvelle dose, l'expérience est poursuivie avec une dose nouvelle plus forte. L'apparition — à un moment donné — de symptômes de toxicité permet de déceler la dose qui ne doit pas être dépassée. Si l'animal meurt, l'expérience est recommencée avec une dose plus faible et ainsi de suite. Dans tous les cas, il importe de déterminer une posologie unique qui permette d'obtenir l'effet pharmacologique favorable sans être nocive pour l'animal.

4. Toxicité foetale

Cette étude consiste à examiner les phénomènes toxiques et abortifs qu'il est possible d'observer dans le produit de la conception lorsque le médicament examiné est également destiné à être administré à la femelle au cours de la gestation. Lorsque les études expérimentales réalisées dans le cadre des effets des résidus ont révélé des manifestations de toxicité foetale ou lorsque d'autres observations effectuées en dehors de ces études entraînent un doute à ce sujet, des essais sur l'animal de destination pourront être exigés. Ceux-ci pourront être effectués dans le cadre des essais cliniques.

5. Examen de la fonction reproductrice

Si les résultats des autres expérimentations effectuées laissent apparaître des éléments de nature à faire soupçonner des altérations de la fécondité mâle ou femelle ou des effets néfastes pour la descendance, la fonction reproductrice doit être contrôlée d'une manière adéquate.

Un excipient utilisé pour la première fois dans le domaine pharmaceutique est considéré comme un principe actif.

C. Etude des propriétés pharmacologiques

1. Pharmacodynamie

On entend par pharmacodynamie l'étude des variations provoquées par le médicament dans les fonctions de l'organisme, que celles-ci soient normales ou expérimentalement altérées.

Cette étude doit être effectuée en suivant deux principes distincts.

D'une part, cette étude doit décrire de manière adéquate les actions qui sont à la base des applications pratiques préconisées, en exprimant les résultats sous forme quantitative (courbes dose-effet, temps-effet, ou autres) et, autant que possible, en comparaison avec un produit dont l'activité est bien connue. Si un produit est présenté comme ayant un coefficient thérapeutique supérieur, la différence doit être démontrée avec l'appui des limites de confiance.

D'autre part, l'expérimentateur doit fournir une appréciation pharmacologique générale de la substance, en visant spécialement la possibilité d'effets secondaires. En général, il convient d'explorer les principales fonctions, et cette exploration doit être d'autant plus approfondie que les doses pouvant susciter ces effets secondaires se rapprochent de celles responsables des actions thérapeutiques pour lesquelles le produit est proposé.

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

Sauf justification appropriée, l'éventuelle modification quantitative des effets à la suite de la répétition des doses doit être également recherchée.

Deze methode bestaat erin een theoretische dosis te berekenen die van het betrokken dier niet dodelijk is; voor de berekening hiervan wordt uitgegaan van doeltreffende farmacologische doses die werden bepaald bij de experimentele proeven met het geneesmiddel en wordt voorts rekening gehouden met de maximaal getolereerde doses waargenomen tijdens de studie van de toxiciteit bij eenmalige toediening, overeenkomstig punt B, sub 1. Die dosis wordt vervolgens toegediend aan een dier, dat zeer aandachtig wordt gadeslagen ten einde zoveel mogelijk informatie te verkrijgen met betrekking tot de effecten van het geneesmiddel. Indien het dier geen intolerantiesymptomen vertoont, wordt het experiment op een ander dier herhaald met een sterkere dosis waarvan het niveau mag worden bepaald door degene die de proef verricht. Indien het dier die nieuwe dosis goed verdraagt, wordt het experiment voortgezet met een nieuwe en sterkere dosis. Het op een gegeven moment optreden van toxiciteitsymptomen maakt het mogelijk de dosis te vinden, die niet mag worden overschreden. Indien het dier sterft, wordt het experiment herhaald met een zwakkere dosis, enz. In alle gevallen moet een unieke dosering worden bepaald, aan de hand waarvan een gunstig farmacologisch effect kan worden verkregen zonder schade voor het dier.

4. Toxiciteit voor de foetus

Deze proef bestaat in het onderzoeken van de ongeboren vrucht op toxische en abortieve verschijnselen wanneer het onderzochte geneesmiddel ook bestemd is om aan het wijfje te worden toegediend tijdens de dracht. Wanneer uit de experimentele onderzoeken die in verband met de effecten van de residuen zijn verricht, toxiciteit bij de foetus is gebleken of wanneer andere waarnemingen naast deze studies twijfel dienaangaande doen ontstaan, kunnen proeven worden verlangd op het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is. Deze kunnen in het kader van de klinische proeven worden verricht.

5. Onderzoek van de voortplantingsfunctie

Indien de resultaten van de andere verrichte experimenten aanwijzingen bevatten op grond waarvan veranderingen in de vruchtbaarheid van het mannetje of het wijfje dan wel schadelijke gevolgen voor het nageslacht kunnen worden vermoed, dient de vruchtbaarheid op adequate wijze te worden gecontroleerd.

Een excipiëns dat voor de eerste maal op farmaceutisch gebied wordt gebruikt, moet als een werkzaam bestanddeel worden behandeld.

C. Studie van de farmacologische eigenschappen

1. Farmacodynamica

Onder farmacodynamica wordt verstaan het onderzoek naar de door het geneesmiddel teweeggebrachte normale of langs experimentele weg veroorzaakte veranderingen in het functioneren van het organisme.

Dit onderzoek moet op tweeërlei wijze worden verricht.

In de eerste plaats moeten op toereikende wijze de werkingen worden omschreven die aan de aanbevolen praktische toepassingen ten grondslag liggen, waarbij de resultaten in kwantitatieve vorm worden uitgedrukt (curven dosis-uitwerking, tijd-uitwerking of andere) en, zoveel mogelijk, in vergelijking met een produkt waarvan de werkzaamheid goed bekend is. Indien voor een produkt een hogere therapeutische coëfficiënt wordt aangegeven, moet het verschil worden aangetoond aan de hand van het betrouwbaarheidsinterval.

In de tweede plaats moet een algemene farmacologische beoordeling van de stof worden verstrekt, waarbij bijzondere aandacht dient te worden geschonken aan de mogelijkheid van neveneffecten. In het algemeen behoren de voornaamste functies te worden onderzocht, en dit des te grondiger naarmate de doses die de bedoelde neveneffecten teweeg kunnen brengen dichter liggen bij de doses die de therapeutische werkingen veroorzaken waarvoor het produkt wordt aanbevolen.

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

Behoudens aannemelijke motivering moeten ook de eventuele kwantitatieve wijzigingen van de werking na herhaalde toediening der doses worden onderzocht.

Les associations médicamenteuses peuvent résulter soit de prémisses pharmacologiques, soit d'indications cliniques. Dans le premier cas, l'étude pharmacodynamique doit mettre en lumière les interactions qui rendent l'association elle-même recommandable pour l'usage clinique. Dans le second cas, la justification scientifique de l'association médicamenteuse étant demandée à l'expérimentation clinique, il doit être recherché si les effets attendus de l'association peuvent être mis en évidence chez l'animal et au minimum l'importance des effets collatéraux doit être contrôlée. Si une association comporte une substance active nouvelle, cette dernière doit avoir fait l'objet d'une étude approfondie préalable.

2. Pharmacocinétique

On entend par pharmacocinétique le sort que les substances subissent dans l'organisme. La pharmacocinétique comprend l'étude de l'absorption, de la répartition, de la bio-transformation (métabolisme) et de l'élimination.

L'étude de ces différentes phases peut être effectuée à l'aide de méthodes physiques, chimiques ou biologiques ainsi qu'il par l'observation de l'activité pharmacodynamique même du médicament.

Les informations concernant la répartition et l'élimination sont nécessaires pour les produits chimiothérapeutiques (antibiotiques, etc.) et pour ceux dont l'usage repose sur des effets non pharmacodynamiques et dans tous les cas où les renseignements obtenus sont indispensables pour l'application chez l'animal ou pour la connaissance des résidus dans les denrées alimentaires.

Dans les cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions de la présente directive, les recherches pharmacocinétiques ne sont pas exigées si les effets toxicologiques et l'expérimentation clinique le justifient. Sont assimilées aux substances déjà connues et étudiées d'après les présentes normes, les substances qui se sont révélées efficaces et non nocives au cours d'une utilisation très large d'au moins trois années en thérapeutique humaine ou animale et à la suite d'examen contrôlés.

D. Etude des résidus

Pour l'application du présent arrêté, on entend par « résidus » tous les principes actifs ou leurs métabolites qui subsistent dans les viandes ou autres denrées alimentaires provenant de l'animal auquel le médicament en cause a été administré.

L'étude des résidus a pour objet de déterminer si, et éventuellement sous quelles conditions et en quelle mesure, des résidus subsistent dans les denrées alimentaires provenant des animaux traités ainsi que les délais d'attente qui doivent être respectés pour éliminer un risque pour la santé humaine et/ou des inconvénients pour la transformation industrielle des denrées alimentaires.

L'appréciation du danger présenté par les résidus implique la détermination de la présence éventuelle des résidus chez les animaux traités dans les conditions normales d'emploi et l'étude des effets de ces résidus.

1. Détermination des résidus

La détermination des résidus est effectuée en tenant compte notamment des résultats des essais pharmacocinétiques. A des temps variables, après dernière administration du médicament à l'animal en expérience, les quantités de résidus présents sont déterminées à l'aide de méthodes physiques, chimiques ou biologiques appropriées; les modalités techniques, la fiabilité et la sensibilité des méthodes utilisées doivent être précisées. Les résultats doivent être vérifiés dans la mesure du possible si cela a une valeur pratique, au moins par sondage sur des animaux malades pour lesquels ce médicament est recommandé.

Il est indispensable de proposer des modalités de vérification praticables en examen de routine et dont la limite de sensibilité permet de déterminer avec certitude, dans les produits comestibles d'origine animale, des concentrations de résidus dont on peut craindre qu'elles puissent affecter la santé.

Etude des effets des résidus

a) Toxicité des résidus par voie orale

L'étude de la toxicité des résidus par voie orale est conduite de manière différente suivant qu'il s'agit d'un médicament éliminé sans transformation, ou d'un médicament métabolisé. Dans le premier cas, il est possible d'opérer directement sur le médicament. Dans le second cas, il faut opérer de même sur les principaux métabolites

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

2. Farmacocinetica

Onder farmacocinetica wordt verstaan het onderzoek naar de verandering die stoffen in het organisme ondergaan. Zij omvat het onderzoek naar absorptie, de verdeling, de biochemische omzetting (metabolisme) en de eliminatie.

De bestudering van deze verschillende fasen kan geschieden met behulp van fysische, chemische of biologische methoden, alsmede door waarneming van de farmacodynamische werking van het geneesmiddel zelf.

De gegevens betreffende de verdeling en de eliminatie zijn noodzakelijk voor chemo-therapeutische produkten (antibiotica, enz.) en voor produkten waarvan het gebruik op niet-farmacodynamische effecten berust, alsmede in alle gevallen waarin de verkregen gegevens onmisbaar zijn voor de toepassing bij het dier of voor kennis van de residuen in levensmiddelen.

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens de bepalingen van deze richtlijn bestudeerde stoffen kunnen de farmacokinetische onderzoeken achterwege blijven, indien de toxicologische effecten en de klinische proefnemingen zulks rechtvaardigen. Met deze reeds bekende en volgens deze normen bestudeerde stoffen worden die stoffen gelijkgesteld welke na een ten minste driejarige en zeer verbreide toepassing bij de behandeling van zieke mensen of dieren en na gecontroleerde onderzoeken doelmatig en onschadelijk zijn gebleken.

D. Studie van de residuen

Bij toepassing van dit besluit wordt onder « residu » verstaan alle werkzame bestanddelen of de metabolieten daarvan die overblijven in vlees of andere levensmiddelen afkomstig van het dier waaraan het betrokken geneesmiddel is toegediend.

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

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

1. Bepaling van residuen

Bij de vaststelling van de residuen moet met name rekening worden gehouden met de resultaten van de farmacokinetische proeven. Op veranderlijke tijden na de laatste toediening van het geneesmiddel aan het proefdier worden de aanwezige hoeveelheden residuen bepaald door middel van geschikte fysische, chemische of biologische methoden; de technische modaliteiten, de betrouwbaarheid en de gevoeligheid van de toegepaste methoden moeten worden aangegeven. De resultaten moeten zoveel mogelijk worden gecontroleerd als dit praktische waarde heeft, op zijn minst door middel van steekproeven op zieke dieren waarvoor het betrokken geneesmiddel wordt aanbevolen.

Het is volstrekt noodzakelijk om bij een routineonderzoek toepasbare controlemethoden voor te stellen, met een gevoeligheidsgrens die het mogelijk maakt om in eetbare produkten van dierlijke oorsprong met zekerheid concentraties van residuen aan te tonen waarvan kan worden gevreesd dat zij de gezondheid kunnen schaden.

2. Studie van de effecten van de residuen

a) Toxiciteit van de residuen bij orale toediening

De studie van de toxiciteit van de residuen bij orale toediening wordt op een verschillende wijze uitgevoerd naar gelang het gaat om een geneesmiddel dat zonder te zijn omgezet wordt geëlimineerd dan wel om een gemetaboliseerd geneesmiddel. In het eerstgenoemde geval is het mogelijk de proeven direkt op het geneesmid-

que l'on retrouve principalement dans les denrées alimentaires. Lorsque ceux-ci ne peuvent être isolés ou synthétisés, l'étude de la toxicité doit être effectuée d'une manière différente; à cet égard, il peut être fait recours à l'étude de la toxicité de relais qui consiste à opérer avec des tissus dans lesquels a été décelé le plus de résidus avec les produits des animaux traités.

Les expérimentations doivent être effectuées par voie orale sur deux espèces de mammifères dont l'une ne doit pas appartenir à l'ordre des rongeurs. Leur durée habituelle est de trois à six mois. Si l'on opère directement sur le médicament ou sur un métabolite, les doses doivent être établies en tenant compte des résidus réellement présents et choisies de façon que la dose la plus élevée fasse apparaître autant que possible des effets nocifs, les doses inférieures permettant alors de situer la marge de tolérance chez l'animal. Si on recourt à l'étude de la « toxicité de relais », la gradation des doses vers le haut est limitée par la quantité des résidus réellement présents.

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

b) Autres effets des résidus par voie orale

Les effets des résidus sur les fonctions de reproduction doivent être contrôlés sur les rongeurs des deux sexes.

Des expérimentations de nature à révéler des effets cancérogènes sont indispensables :

1. pour les substances qui présentent une analogie chimique étroite avec des composés reconnus cancérogènes ou cocarcinogènes;
2. pour les substances qui, lors de l'étude de toxicité par administration répétée, ont provoqué des manifestations suspectes;
3. lorsqu'il apparaît au vu des résultats de l'étude des effets mutagènes qu'un effet carcinogène est à craindre.

Des expérimentations de nature à révéler des effets tératogènes sont indispensables :

1. pour les substances qui présentent une analogie chimique étroite avec des produits reconnus tératogènes;
2. pour les substances qui, lors de l'étude des effets sur les fonctions de reproduction, ont provoqué des manifestations suspectes;
3. pour les molécules nouvelles présentant une structure chimique sans analogie avec les produits connus.

L'étude des effets tératogènes doit être effectuée sur au moins deux espèces d'animaux : le lapin (d'une race sensible à des substances reconnues douées de toxicité foetale) et la rat ou la souris (en précisant la souche). Les modalités de l'expérience (nombre d'animaux, doses, moment de l'administration et critères d'évaluation des résultats) sont déterminées en tenant compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et de la signification statistique que les résultats doivent atteindre.

En outre, l'étude des effets mutagènes effectuée au moyen d'un test approprié (par exemple Ames-Test) pour l'appréciation des risques est nécessaire. L'étude des phénomènes d'allergie est souhaitable.

c) Inconvénients pour la transformation industrielle des denrées alimentaires

Dans certains cas, il peut être nécessaire de procéder à des expérimentations permettant de déterminer si les résidus présentent des inconvénients pour les processus technologiques lors de la transformation industrielle des denrées alimentaires.

3. Dérogations

L'étude des effets des résidus, conformément aux points a) à c), n'est pas nécessaire s'il a été constaté que le médicament est rapidement et complètement éliminé ou si son usage est occasionnel. Dans ces cas, le délai d'attente sera fixé en fonction des informations disponibles de sorte qu'aucun danger n'est à craindre pour les consommateurs des denrées alimentaires.

del uit te voeren. In het tweede geval moeten de proeven eveneens worden uitgevoerd op de voornaamste metaboliëten die voornamelijk worden aangetroffen in levensmiddelen. Indien deze niet kunnen worden geïsoleerd of gesynthetiseerd, moet de toxiciteit op andere wijze worden bestudeerd; in dat geval kan worden overgegaan tot bestudering van de « relaistoxiciteit », die erin bestaat te werken met weefsels waarin het meest residu werden gevonden of met de produkten van de behandelde dieren.

De proefnemingen moeten via orale toediening op twee soorten zoogdieren worden uitgevoerd, waarvan er één niet tot de orde der knaagdieren mag behoren. De gebruikelijke duur ervan bedraagt drie tot zes maanden. Indien de proeven direct op het geneesmiddel of op een metaboliëte worden uitgevoerd, moeten de doses worden vastgesteld met inachtneming van de werkelijk aanwezige residuen en zodanig worden gekozen dat de grootste dosis zoveel mogelijk schadelijke effecten aan het licht brengt, waarbij dan aan de hand van geringere doses de tolerantie-marge bij het dier kan worden bepaald. Indien wordt overgegaan tot bestudering van de « relaistoxiciteit », wordt de gradatie van de doses naar boven beperkt door de hoeveelheid residuen die werkelijk aanwezig zijn.

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

b) Andere effecten van de residuen bij orale toediening

De effecten van de residuen op de voortplantingsfuncties moeten worden gecontroleerd bij mannelijke en vrouwelijke knaagdieren.

Proeven die kankerverwekkende effecten aan het licht kunnen brengen zijn onontbeerlijk :

1. bij stoffen die een nauwe chemische verwantschap vertonen met verbindingen waarvan is gebleken dat ze kankerverwekkend of medekankerverwekkend zijn;
2. bij stoffen die bij de bestudering van toxiciteit bij herhaalde toediening verdachte verschijnselen hebben veroorzaakt;
3. wanneer uit de resultaten van de bestudering van de mutagene effecten blijkt dat er gevaar voor kanker bestaat.

Proeven die teratogene effecten aan het licht kunnen brengen zijn onontbeerlijk bij :

1. stoffen die een nauwe chemische verwantschap vertonen met produkten waarvan is gebleken dat zij teratogeen zijn;
2. stoffen die bij de bestudering van de effecten op de voortplantingsfuncties verdachte verschijnselen hebben veroorzaakt;
3. nieuwe moleculen met een chemische structuur die geen verwantschap vertoont met die van bekende produkten.

De bestudering van de teratogene effecten moet geschieden aan de hand van ten minste twee diersoorten; het konijn (van een ras dat gevoelig is voor stoffen waarvan is gebleken dat zij toxisch zijn voor de foetus) en de rat of de muis (waarbij de stam moet worden aangegeven). De modaliteiten van de proef (aantal dieren, doses, moment van toediening en criteria voor de beoordeling van de resultaten) worden bepaald met inachtneming van de stand van de wetenschappelijke kennis bij de indiening van het dossier en van de statistische significantie die bij de resultaten moet worden bereikt.

Voorts is bestudering van de mutagene effecten door middel van een passende proef (bijvoorbeeld Ames-test) ter beoordeling van de risico's noodzakelijk. Bestudering van de allergieverschijnselen is gewenst.

c) Nadelen voor de industriële verwerking van levensmiddelen

In bepaalde gevallen kan het noodzakelijk zijn proeven te verrichten aan de hand waarvan kan worden uitgemaakt of aan de residuen nadelen verbonden zijn voor de technologische processen tijdens de industriële verwerking van levensmiddelen.

3. Afwijkingen

De bestudering van de effecten van de residuen overeenkomstig de punten a) tot en met c) is niet noodzakelijk indien is vastgesteld dat het geneesmiddel snel en volledig wordt geëlimineerd of er slechts occasioneel gebruik van wordt gemaakt. In die gevallen zal de wachttijd worden bepaald op grond van de beschikbare gegevens zodat geen enkel gevaar hoeft te worden gevreesd voor de gebruikers van de levensmiddelen.

E. Médicaments à usage topique

Dans le cas où un médicament est destiné à l'usage topique, la résorption doit être étudiée chez l'animal de destination. S'il est prouvé que la résorption est négligeable, les essais de toxicité par administration répétée, les essais de toxicité foetale et le contrôle de la fonction reproductrice visés au point B sous 2, 4 et 5 peuvent être supprimés.

Si le médicament est résorbé en quantité significative du point de vue des résidus ou du point de vue de la pharmacodynamie (concentration) ou s'il faut s'attendre, dans les conditions d'utilisation prévues, à une absorption orale du médicament par l'animal, le médicament doit être étudié conformément aux prescriptions des points B à D.

Dans tous les cas, des essais de tolérance locale après application répétée doivent être effectués et comporter des contrôles histologiques. Lorsqu'un médicament qui n'est pas résorbé peut passer dans un produit alimentaire provenant de l'animal traité (implants mammaires, etc.), il faut chaque fois effectuer la recherche des résidus conformément au point D.

F. Resistance

Il y a lieu de fournir les données relatives à l'apparition d'organismes résistants dans le cas de médicaments (notamment d'antimicrobiens) utilisés pour la prévention ou le traitement de maladies infectieuses atteignant les animaux.

CHAPITRE II

Présentation des renseignements et documents

Comme dans tout travail scientifique, le dossier des expérimentations toxicologiques et pharmacologiques doit comprendre :

a) une préface permettant de situer le sujet, accompagnée éventuellement des données bibliographiques utiles;

b) un plan expérimental détaillé avec la justification de l'absence éventuelle de certains essais prévus ci-avant, une description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de l'espèce, de la race ou de la souche des animaux, de leur origine, de leur nombre et des conditions d'environnement et d'alimentation adoptées en précisant, entre autres, s'ils sont exempts de germes pathogènes spécifiques (SPF) ou traditionnels;

c) tous les résultats obtenus, favorables et défavorables, les données originales détaillées de façon à permettre leur appréciation critique, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur; à titre d'explication et d'exemple, les résultats peuvent être accompagnés de documents reproduisant des tracés kymographiques, des microphotographies, etc.;

d) une appréciation statistique des résultats, lorsqu'elle est impliquée par la programmation des essais, et de la variabilité;

e) une discussion objective des résultats obtenus fournissant des conclusions sur les propriétés toxicologiques et pharmacologiques du produit, sur ses marges de sécurité chez l'animal en expérience et l'animal de destination et ses effets secondaires éventuels, sur les champs d'application, sur les doses actives et les incompatibilités possibles;

f) des renseignements indiquant si les substances contenues dans le médicament sont employées comme médicament dans la médecine humaine; si tel est le cas, il convient de rapporter tous les effets constatés (y compris les effets secondaires) pour l'homme et leur cause, dans la mesure où ils peuvent avoir de l'importance pour l'appréciation du médicament vétérinaire, le cas échéant, à la lumière de résultats d'essais ou de documents bibliographiques; lorsque des substances contenues dans le médicament ne sont pas ou ne sont plus employées comme médicament dans la médecine humaine, il convient d'en donner les raisons;

g) une description détaillée et une discussion approfondie des résultats de l'étude sur la présence éventuelle de résidus dans les denrées alimentaires et l'appréciation des dangers qu'ils représentent pour l'homme. Il convient de tenir compte de tous les éléments qui peuvent avoir une importance, notamment eu égard aux habitudes alimentaires et au taux de contamination en substances étrangères résultant de l'environnement. Cette description doit conduire, pour chaque application recommandée, à la formulation de propositions au sujet des délais d'attente qui, en tenant compte d'une marge

E. Geneesmiddelen voor lokale toepassing

In geval een geneesmiddel voor lokale toepassing is bestemd, dient de resorptie te worden bestudeerd bij het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is. Wanneer is bewezen dat de resorptie te verwaarlozen is, kan worden afgezien van de proeven inzake toxiciteit bij herhaalde toepassing, de proeven inzake toxiciteit voor de foetus en de controle van de voorplantingsfunctie, die worden genoemd in de punten B 2, B 4 en B 5.

Indien het geneesmiddel wordt geresorbeerd in een hoeveelheid die significant is uit een oogpunt van residuen of uit een oogpunt van farmacodynamica (concentratie) of indien bij de voorgeschreven wijze van gebruik een orale absorptie van het geneesmiddel door het dier kan worden verwacht, moet het geneesmiddel worden bestudeerd overeenkomstig de voorschriften van de punten B tot en met D.

In alle gevallen moeten proeven tot vaststelling van de lokale tolerantie na herhaalde toediening worden uitgevoerd en histologische controles omvatten. Indien een niet-gesorbeerd geneesmiddel kan overgaan in een levensmiddel afkomstig van het behandelde dier (uierimplant, enz.) moeten telkens de residuen worden opgespoord overeenkomstig punt D.

F. Resistentie

In geval van geneesmiddelen (met name antibiotica) die worden gebruikt ter voorkoming of behandeling van besmettelijke dierziekten, moeten gegevens worden verstrekt inzake het verschijnen van resistente organismen.

HOOFDSTUK II

Overlegging van de gegevens en bescheiden

Zoals bij ieder wetenschappelijk werk, moet het dossier inzake de toxicologische en farmacologische proeven bevatten :

a) een inleiding ter bepaling van het onderwerp, eventueel met de nodige literatuuroppgave;

b) een gedetailleerde beschrijving van de opzet der proeven, met een motivering voor het eventueel ontbreken van sommige van de hierboven voorgeschreven proeven, een omschrijving van de gevolgde methoden, de apparaten en het materiaal waarvan gebruik wordt gemaakt, de soort, het ras of de stam der dieren, hun herkomst, hun aantal en de omstandigheden waaronder ze leven en worden gevoederd, waarbij onder meer wordt vermeldt of ze vrij zijn van specifieke (SPF) of banale ziektekiemen;

c) alle gunstige en ongunstige resultaten die zijn verkregen, de oorspronkelijke gegevens, zo gedetailleerd dat een kritische beoordeling mogelijk is, onafhankelijk van de interpretatie die de auteur eraan geeft; ter verklaring en als voorbeeld kunnen de resultaten vergezeld gaan van kymogrammen, microfoto's, enz.;

d) een statistische beoordeling van de resultaten, indien de opzet der proeven zulks impliceert, en de variabiliteit;

e) een objectieve beschouwing over de verkregen resultaten met de conclusies omtrent de toxicologische en farmacologische eigenschappen van het produkt, de veiligheidsmarges bij het proefdier en het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is en eventuele neveneffecten, de toepassingsgebieden, de werkzame doses en de mogelijke onverenigbaarheden;

f) inlichtingen waaruit blijkt of de in het geneesmiddel vervatte stoffen als geneesmiddel in de menselijke geneeskunde worden gebruikt; indien dat het geval is, moeten alle geconstateerde effecten (met inbegrip van de neveneffecten) voor de mens en de oorzaak ervan, voor zover ze van belang kunnen zijn voor de beoordeling van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik worden gerapporteerd, eventueel in het licht van de resultaten van proeven of van bibliografische documenten; indien in het geneesmiddel vervatte stoffen niet of niet meer als geneesmiddel in de menselijke geneeskunde worden gebruikt, moeten de redenen daarvoor worden opgegeven;

g) een gedetailleerde beschrijving en een diepgaande bespreking van de resultaten van de studie inzake de eventuele aanwezigheid van residuen in levensmiddelen en de beoordeling van de gevaren die zij inhouden voor de mens. Er dient rekening te worden gehouden met alle elementen die van belang kunnen zijn, met name gelet op de voedingsgewoonten en de omvang van de besmetting met vreemde stoffen ten gevolge van het milieu. Voor iedere aanbevolen toepassing moet deze beschrijving leiden tot de formulering van voorstellen in verband met de wachttijden, die, rekening houdend

de sécurité adéquate, doivent être fixés de façon qu'il ne subsiste plus aucun résidu dans les denrées ou, si cela est impossible, de façon que tout danger pour l'homme soit éliminé par l'application de critères d'appréciation reconnus au plan international : dose sans effet chez l'animal; dose journalière acceptable (DJA), marge de sécurité, etc.;

h) tous les éléments nécessaires pour éclairer le mieux possible le clinicien sur l'utilité du produit proposé, la discussion est complétée par les suggestions relatives aux effets secondaires et sur les possibilités de traitement des intoxications aiguës chez l'animal de destination;

i) un résumé et des références bibliographiques exactes.

Annexe 3

Essais cliniques

CHAPITRE I. — Conduite des essais

Les essais cliniques ont pour but de mettre en évidence ou de vérifier l'effet thérapeutique du médicament, de préciser ses indications et contre-indications par espèce, âge, ses modalités d'emploi, ses effets secondaires éventuels et son innocuité dans les conditions normales d'emploi.

Les essais cliniques doivent être précédés d'essais toxicologiques et pharmacologiques suffisants, effectués selon les dispositions du présent arrêté et, quand ils sont réalisables, d'essais effectués de préférence sur la ou les espèces animales auxquelles le médicament est destiné. L'expérimentateur doit prendre connaissance des conclusions de ces essais préliminaires.

Dans la mesure du possible, les essais cliniques doivent être conduits en utilisant des animaux témoins (essais contrôlés); si cela se justifie économiquement, il y a lieu de comparer l'effet (thérapeutique) obtenu tant avec celui d'un « placebo » qu'avec une absence de traitement et/ou avec celui d'un médicament déjà appliqué dont l'effet thérapeutique est connu. Tous les résultats obtenus, tant positifs que négatifs, doivent être indiqués.

Les méthodes mises en œuvre pour établir le diagnostic doivent être précisées. Les résultats doivent être présentés en ayant recours à des critères quantitatifs ou à des critères conventionnels (système des croix, etc.).

CHAPITRE II. — Renseignements et documents

Les renseignements fournis concernant les essais cliniques doivent être suffisamment détaillés pour permettre un jugement objectif.

1. Fiches d'observations cliniques

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

Les renseignements fournis sont présentés selon la ventilation suivante :

a) nom, adresse, fonction, titres universitaires de l'expérimentateur;

b) lieu et date du traitement effectué, ainsi que nom et adresse du propriétaire des animaux;

c) pour les traitements individuels et, dans la mesure où ils sont réalisés, pour les traitements collectifs, identification complète des animaux faisant l'objet de l'essai, nom ou numéro matricule, espèce, race ou souche, âge, poids, sexe (pour les femelles, préciser l'état de gestation, lactation, ponte, etc.);

d) mode d'élevage et d'alimentation, avec indication de la nature et de la quantité des additifs éventuellement contenus dans les aliments;

e) anamnèse aussi complète que possible; apparition et évolution des éventuelles maladies intercurrentes;

f) diagnostic et moyens mis en œuvre pour l'établir;

g) symptômes et gravité de la maladie, si possible selon les critères conventionnels (système des croix, etc.);

h) posologie du médicament, mode et voie d'administration, fréquence d'administration et, éventuellement, précautions prises lors de l'administration (durée d'injection, etc.);

i) durée du traitement et période d'observation subséquente;

met een adequate veiligheidsmarge, zodanig moeten worden bepaald dat er geen enkel residu meer overblijft in de levensmiddelen of, indien dat onmogelijk is, zodanig dat alle gevaar voor de mens wordt uitgeschakeld door toepassing van op internationaal vlak erkende beoordelingscriteria : dosis zonder effect bij het dier, aanvaardbare dagelijkse dosis, veiligheidsmarge, enz.;

h) alle gegevens die nodig zijn om de clinicus zo goed mogelijk voor te lichten omtrent het nut van het voorgedragde produkt; de bespreking moet worden aangevuld met suggesties aangaande de neveneffecten en de behandelingsmogelijkheden in geval van acute intoxicatie bij het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is;

i) een samenvatting en nauwkeurige bibliografische verwijzingen.

Bijlage 3

Klinische proeven

HOOFDSTUK I. — Uitvoering van de proeven

De klinische proeven hebben tot doel de therapeutische werking van het geneesmiddel te laten uitkomen of te controleren, de indicaties en contra-indicaties ervan per soort, leeftijd, aan te geven, alsmede de wijze van gebruik, de eventuele neveneffecten en de onschadelijkheid ervan onder normale gebruiksvoorwaarden.

Aan de klinische proeven moeten toereikende toxicologische en farmacologische proeven voorafgaan die volgens de voorschriften van dit besluit zijn uitgevoerd en, voor zover uitvoerbaar, proeven die bij voorkeur zijn uitgevoerd op de diersoort(en) waarvoor het geneesmiddel bestemd is. De gene die de proeven verricht, dient kennis te nemen van de conclusies van de voorafgaande proeven.

Voor zover mogelijk moet bij de klinische proeven gebruik worden gemaakt van controledieren (gecontroleerde proeven); indien zulks economisch gerechtvaardigd is, verdient het aanbeveling de verkregen (therapeutische) werking te vergelijken zowel met de werking van een « placebo » als met de situatie waarin geen behandeling wordt toegepast en/of met de werking van een reeds toegepast geneesmiddel waarvan de therapeutische werking bekend is. Alle verkregen resultaten, zowel de positieve als de negatieve, dienen te worden vermeld.

De voor het stellen van de diagnose toegepaste methoden moeten worden aangegeven. De resultaten moeten worden overgelegd door middel van kwantitatieve of conventionele criteria (door middel van kruisen, enz.).

HOOFDSTUK II. — Gegevens en bescheiden

De overgelegde gegevens betreffende de klinische proeven moeten voldoende gedetailleerd zijn om een objectief oordeel mogelijk te maken.

1. Kaarten met klinische waarnemingen

Alle gegevens dienen door iedere onderzoeker te worden verstrekt op kaarten met klinische waarnemingen, individuele kaarten voor individuele behandelingen en verzamel fiches voor collectieve behandelingen.

De verstrekte gegevens worden als volgt ingedeeld :

a) naam, adres, functie, universitaire titels van de gene die de proef verricht;

b) plaats en datum van de toegepaste behandeling, alsmede naam en adres van de eigenaar van de dieren;

c) bij individuele behandelingen en, voor zover zij worden verricht, bij collectieve behandelingen, volledige identificatie van de dieren waarop de proef wordt verricht, naam of inschrijvingsnummer, soort, ras of stam, leeftijd, gewicht, geslacht (bij de wijfjes moet de situatie op het gebied van dracht, lactatie, leg, enz. worden vermeld);

d) fok- en voedingswijze, met vermelding van de aard en de hoeveelheid additieven die eventueel in het voeder zijn verwerkt;

e) zo volledig mogelijke anamnese; optreden en ontwikkeling van eventuele intercurrente ziekten;

f) diagnose en voor het stellen van de diagnose aangewende middelen;

g) symptomen en ernst van de ziekte, indien mogelijk volgens de conventionele criteria (door middel van kruisen, enz.);

h) dosering van het geneesmiddel, gebruiksaanwijzing en wijze van toediening, frequentie van de toepassing en, eventueel, daarbij genomen voorzorgen (injectieduur, enz.);

i) duur van de behandeling en daarop aansluitende observeringsperiode;

j) toutes précisions sur les médicaments autres que celui mis à l'essai, administrés au cours de la période d'examen, soit préalablement, soit simultanément, et dans ce cas sur les interactions constatées;

k) tous les résultats des essais cliniques (y compris les résultats défavorables ou négatifs) avec mention complète des observations cliniques et des résultats des tests objectifs d'activité (analyses de laboratoire, épreuves fonctionnelles) nécessaires à l'appréciation de la demande, les méthodes suivies doivent être indiquées ainsi que la signification des divers écarts observés (variance de la méthode, variance individuelle, influence de la médication); la mise en lumière de l'effet pharmacodynamique chez l'animal ne suffit pas à elle seule à justifier des conclusions quant à un éventuel effet thérapeutique;

l) toutes informations sur les effets secondaires constatés, nocifs ou non, ainsi que les mesures prises en conséquence; la relation de cause à effet doit être étudiée si possible;

m) incidence sur les performances des animaux (par exemple : ponte, lactation, fécondité);

n) conclusion sur chaque cas particulier ou, pour les traitements collectifs, sur chaque cas collectif.

Si un ou plusieurs des renseignements mentionnés sous *a)* à *n)* font défaut, une justification doit être fournie.

Lorsque, pour certaines indications thérapeutiques, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'effet thérapeutique parce que :

a) les indications prévues pour les médicaments en cause se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir les renseignements complets;

b) l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets,

l'enregistrement peut être délivré avec les réserves suivantes :

a) le médicament en question ne doit pouvoir être délivré que sur prescription vétérinaire et, le cas échéant, son administration ne peut se faire que sous contrôle vétérinaire strict;

b) la notice et toute information doivent attirer l'attention du vétérinaire sur le fait que, sous certains aspects, notamment désignés, il n'existe pas encore suffisamment de renseignements sur le médicament en question.

Le responsable de la mise sur le marché du médicament vétérinaire prend toutes dispositions utiles afin d'assurer que les documents originaux ayant servi de base aux renseignements fournis soient conservés pendant au moins cinq ans à compter du jour de la transmission du dossier à l'autorité compétente.

2. Résumé et conclusions

Les observations cliniques mentionnées au paragraphe 1 doivent être résumées en récapitulant les essais et leurs résultats et en indiquant notamment :

a) le nombre d'animaux traités individuellement ou collectivement avec répartition par espèce, race ou souche, âge et sexe;

b) le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;

c) pour les animaux de contrôle, préciser si ceux-ci :

- n'ont été soumis à aucune thérapeutique;
- ont reçu un « placebo »;
- ont reçu un médicament à effet connu;

d) la fréquence des effets secondaires constatés;

e) observations relatives à l'incidence sur la performance (par exemple : ponte, lactation, fécondité) lorsque le médicament est destiné à être appliqué à des animaux dont le rendement présente de l'importance;

f) des précisions sur les sujets présentant des susceptibilités particulières en raison de leur âge, de leur mode d'élevage ou d'alimentation, de leur destination ou dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération;

j) alle bijzonderheden over andere dan aan de proef onderworpen geneesmiddelen, die tijdens de onderzoeksperiode, hetzij eerder, hetzij gelijktijdig werden toegediend en in laatstgenoemd geval over de geconstateerde interacties;

k) alle resultaten van de klinische proeven (inclusief ongunstige of negatieve resultaten), met volledige opgave van de klinische waarnemingen en van de resultaten van voor de beoordeling van de aanvraag noodzakelijk objectieve proeven met betrekking tot de werkzaamheid (laboratoriumanalyses, functieproeven); de gevolgde methodes moeten worden opgegeven, evenals de betekenis van de verschillende waargenomen afwijkingen (variantie van de methode, individuele variantie, invloed van de medicatie); het aantonen van de farmacodynamische werking bij het dier is op zichzelf niet voldoende om conclusies omtrent een eventuele therapeutische werking te rechtvaardigen;

l) alle informatie betreffende de geconstateerde, al dan niet schadelijke neveneffecten, evenals de naar aanleiding daarvan getroffen maatregelen; het oorzakelijke verband moet zo mogelijk worden onderzocht;

m) invloed op de prestaties van de dieren (bijvoorbeeld leg, lactatie, vruchtbaarheid);

n) een conclusie voor elk bijzonder geval of, bij collectieve behandelingen, voor elk collectief geval;

Indien één of meer van de sub *a)* tot en met sub *n)* genoemde gegevens ontbreken, moet dit worden gemotiveerd.

Wanneer de aanvrager voor bepaalde therapeutische indicaties kan aantonen dat hij geen nadere inlichtingen kan verstrekken over de therapeutische werking omdat :

a) de indicaties waarvoor de betrokken geneesmiddelen bestemd zijn, zo zelden voorkomen dat de aanvrager redelijkerwijs niet verplicht kan worden tot het verstrekken van volledige inlichtingen;

b) de stand van de wetenschap het niet mogelijk maakt volledige inlichtingen te verstrekken;

kan de registratie worden afgegeven met de volgende beperkingen :

a) het betrokken geneesmiddel mag slechts worden afgeleverd op voorschrift van een dierenarts en in voorkomende gevallen mag de toediening ervan slechts onder strenge controle van een dierenarts plaatsvinden;

b) in de bijsluiters en alle overige informatie dient de aandacht van de dierenarts te worden gevestigd op het feit dat bepaalde, met name te noemen aspecten van het betrokken geneesmiddel, nog onvoldoende bekend zijn.

Degene die verantwoordelijk is voor het op de markt brengen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik treft alle nodige maatregelen ten einde ervoor te zorgen dat de oorspronkelijke documenten die ten grondslag hebben gelegen van de overgelegde gegevens, gedurende ten minste vijf jaar worden bewaard, te rekenen vanaf de dag van toezending van het dossier aan de bevoegde autoriteit.

2. Samenvatting en conclusies

De in punt 1 genoemde klinische waarnemingen moeten worden samengevat, waarbij een overzicht wordt gegeven van de proeven en de resultaten daarvan; hierbij moeten met name worden vermeld :

a) het aantal individueel of collectief behandelde dieren, met opgave van de verdeling naar soort, ras of stam, leeftijd en geslacht;

b) het aantal dieren waarbij de behandeling voortijdig werd afgebroken, alsmede de redenen daarvoor;

c) mededeling of de controledieren :

- niet aan enige therapie onderworpen zijn geweest;
- een « placebo » hebben ontvangen;
- een geneesmiddel hebben ontvangen waarvan de werking bekend is;

d) de frequentie van de waargenomen neveneffecten;

e) opmerkingen over de invloed op de prestaties (bijvoorbeeld : leg, lactatie, vruchtbaarheid), wanneer het geneesmiddel bestemd is om te worden toegepast op dieren waarvan het rendement van belang is;

f) nadere gegevens over proefdieren met een zekere gevoeligheid voor bepaalde aandoeningen wegens hun leeftijd, de wijze waarop zij gefokt of gevoed worden, het doel waarvoor zij zijn bestemd, of proefdieren waarvan de fysiologische of pathologische toestand in aanmerking moet worden genomen;

g) une appréciation statistique des résultats, lorsqu'elle est impliquée par la programmation des essais.

L'expérimentateur doit enfin dégager des conclusions générales se prononçant dans le cadre de l'expérimentation, sur l'innocuité dans les conditions normales d'emploi, l'effet thérapeutique du médicament avec toutes précisions utiles sur les indications et contre-indications, la posologie et la durée moyenne du traitement, ainsi que, le cas échéant, les interactions constatées avec d'autres médicaments ou additifs alimentaires, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques de surdosage.

Vu pour être annexé à Notre arrêté du 12 mars 1985.

BAUDOUIN

Par le Roi :

Le Ministre des Affaires sociales,
J.-L. DEHAENE

Le Secrétaire d'Etat à la Santé publique et à l'Environnement,
F. AERTS

F. 85 — 802

24 AVRIL 1985. — Arrêté royal imposant des taxes et rétributions destinées à financer les missions résultants de l'application de la loi du 21 juin 1983 relative aux aliments, médicamenteux pour animaux

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

Vu la loi du 21 juin 1983 relative aux aliments médicamenteux pour animaux, notamment l'article 6;

Vu l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, notamment l'article 25, modifié par l'arrêté royal du 29 août 1979;

Vu l'arrêté royal du 26 février 1985 relatif aux prémélanges et aliments médicamenteux pour animaux;

Vu l'accord de Notre Ministre du Budget en date du 17 janvier 1985;

Vu les lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973, notamment l'article 3, § 1er, modifié par la loi du 9 août 1980;

Vu l'urgence;

Considérant qu'il convient de faire connaître sans retard, et au plus tard lors de la publication de la réglementation relative aux pré-mélanges médicamenteux, le montant des taxes et rétributions destinées à couvrir les frais administratifs liés à son application;

Sur la proposition de Notre Ministre des Affaires sociales et de Notre Secrétaire d'Etat à la Santé publique et à l'Environnement,

Nous avons arrêté et arrêtons :

Article 1er. L'obtention d'une autorisation de production ou de commercialisation d'un pré-mélange médicamenteux est subordonnée au paiement d'une rétribution de 10 000 F.

Art. 2. La recevabilité de la demande d'enregistrement d'un pré-mélange médicamenteux est subordonnée au versement d'une taxe.

Le montant de cette taxe est conforme aux montants déterminés par l'article 25 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments.

Toutefois, lorsque la demande d'enregistrement concerne un pré-mélange médicamenteux dont seul le dosage diffère d'un pré-mélange déjà enregistré, le montant de la redevance est réduit à 5 000 F.

g) een statistische beoordeling van de resultaten, indien de opzet van de proeven hiertoe noopt.

De proefnemer moet ten slotte algemene conclusies trekken, waarbij hij zich binnen het kader van het uitgevoerde experimentele onderzoek uitspreekt over de onschadelijkheid bij normaal gebruik, de therapeutische werking van het geneesmiddel, met alle nuttige bijzonderheden over indicaties en contra-indicaties, dosering, gemiddelde duur van de behandeling en, eventueel, geconstateerde interacties met andere geneesmiddelen of voederadditieven, bijzondere voorzorgen bij het gebruik en klinische symptomen van overdosering.

Gezien om te worden gevoegd bij ons besluit van 12 maart 1985.

BOUDEWIJN

Van Koningswege :

De Minister van Sociale Zaken,
J.-L. DEHAENE

De Staatssecretaris voor Volksgezondheid en Leefmilieu,
F. AERTS

N. 85 — 802

24 APRIL 1985. — Koninklijk besluit tot oplegging van taksen en vergoedingen bestemd om de opdrachten voortvloeiend uit de toepassing van de wet van 21 juni 1983 betreffende gemedicineerde diervoeders te financieren

BOUDEWIJN, Koning der Belgen,

Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, Onze Groot.

Gelet op de wet van 21 juni 1983 betreffende gemedicineerde diervoeders, inzonderheid op artikel 6;

Gelet op het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen, inzonderheid op artikel 25, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 29 augustus 1979;

Gelet op het koninklijk besluit van 26 februari 1985 betreffende gemedicineerde voormengsels en diervoeders;

Gelet op het akkoord van Onze Minister van Begroting gegeven op 17 januari 1985;

Gelet op de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973, inzonderheid op artikel 3, § 1, gewijzigd bij de wet van 9 augustus 1980;

Gelet op de dringende noodzakelijkheid;

Overwegende dat het passend is om zonder verwijl, en ten laatste bij de bekendmaking van de reglementering betreffende gemedicineerde voormengsels, het bedrag te laten kennen van de taksen en vergoedingen bestemd om de aan de toepassing ervan verbonden administratiekosten te dekken;

Op de voordracht van Onze Minister van Sociale Zaken en van Onze Staatssecretaris voor Volksgezondheid en Leefmilieu,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Artikel 1. Het verkrijgen van een vergunning voor de productie of het verhandelen van een gemedicineerd voormengsel wordt afhankelijk gesteld van het betalen van een vergoeding van 10 000 F.

Art. 2. De ontvankelijkheid van de registratieaanvraag van een gemedicineerd voormengsel is onderworpen aan het storten van een taks.

Het bedrag van deze taks is conform aan de bedragen bepaald door het artikel 25 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen.

Echter, wanneer de registratieaanvraag een gemedicineerd voormengsel betreft, waarvan alleen de dosering verschilt van een reeds geregistreerd voormengsel, wordt het bedrag van de bijdrage teruggebracht tot 5 000 F.