

N. 92 — 2990

25 SEPTEMBER 1992. — Koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 12 maart 1985 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 Groot.

Gelet op de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, inzonderheid op artikel 6, gewijzigd bij de wet van 21 juni 1983;

Gelet op het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen inzonderheid op artikel 2, gewijzigd bij de koninklijke besluiten van 3 juli 1984, 6 juli 1987, 21 september 1987 en 6 april 1988;

Gelet op het koninklijk besluit van 12 maart 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 6 juli 1987;

Gelet op de richtlijn 92/18/EEG van de Commissie van 20 maart 1992 tot wijziging van de bijlage bij richtlijn 81/852/EEG van de Raad 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 artikel 3, § 1, gewijzigd door de wetten van 9 augustus 1980, 16 juni 1989 en 4 juli 1989;

Gelet op de dringende noodzakelijkheid;

Overwegende dat het in uitvoering van hogervermelde Europese richtlijnen dringend is onmiddellijk in het Belgisch recht de normen en voorschriften van toepassing op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te bekrachtigen teneinde de registratieaanvragers in staat te stellen een passend dossier samen te stellen;

Op de voordracht van Onze Minister van Maatschappelijke Integratie, Volksgezondheid en Leefmilieu,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Artikel 1. De bijlagen 1, 2 en 3 van het koninklijk besluit van 12 maart 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 6 juli 1987, worden vervangen door de volgende bijlage.

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

Art. 3. Onze Minister van Maatschappelijke Integratie, Volksgezondheid en Leefmilieu is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 25 september 1992.

BOUDEWIJN

Van Koningswege :

De Minister van Maatschappelijke Integratie,
Volksgezondheid en Leefmilieu,

Mevr. L. ONKELINX

F. 92 — 2990

25 SEPTEMBRE 1992. — Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 12 mars 1985 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 1983;

Vu l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments notamment l'article 2, modifié par les arrêtés royaux des 3 juillet 1984, 6 juillet 1987, 21 septembre 1987 et 6 avril 1988;

Vu l'arrêté royal du 12 mars 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments vétérinaires, modifié par l'arrêté royal du 6 juillet 1987;

Vu la directive 92/18/CEE de la Commission du 20 mars 1992 modifiant l'annexe de la directive 81/852/CEE du Conseil relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxicopharmacologiques 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 les lois des 9 août 1980, 16 juin 1989 et 4 juillet 1989;

Vu l'urgence;

Considérant qu'en exécution des directives européennes susmentionnées, il est urgent de confirmer immédiatement en droit belge les normes et protocoles applicables aux médicaments vétérinaires afin de permettre aux demandeurs d'enregistrement de constituer un dossier approprié;

Sur la proposition de Notre Ministre de l'Intégration sociale, de la Santé publique et de l'Environnement,

Nous avons arrêté et arrêtons :

Article 1er. Les annexes 1, 2 et 3 de l'arrêté royal du 12 mars 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments vétérinaires modifié par l'arrêté royal du 6 juillet 1987, sont remplacées par l'annexe suivante.

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

Art. 3. Notre Ministre de l'Intégration sociale, de la Santé publique et de l'Environnement est chargée de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 25 septembre 1992.

BAUDOUIN

Par le Roi :

La Ministre de l'Intégration sociale,
de la Santé publique et de l'Environnement,

Mme L. ONKELINX

BIJLAGE

Inleiding

Bijzonderheden en documenten bij een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen krachtens artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen moeten worden overgelegd overeenkomstig de eisen die in deze bijlage zijn omschreven en gelet op de adviezen uit de « Mededeling aan de aanvragers van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in de Lid-Staten van de Europese Gemeenschap », door de Commissie gepubliceerd in « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap », deel V : « Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik ».

Bij het samenstellen van hun aanvraag voor de desbetreffende vergunning, dienen de aanvragers rekening te houden met de richtsnoeren van de Europese Gemeenschap met betrekking tot de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, door de Commissie gepubliceerd in « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap ».

Alle informatie die van belang is voor de beoordeling van het desbetreffende geneesmiddel, ongeacht of zij voor het produkt gunstig dan wel ongunstig is, moet bij de aanvraag worden gevoegd. Met name moeten alle ter zake dienstige gegevens worden verstrekt over alle onvoltooide of gestaakte proeven of onderzoeken met betrekking tot het geneesmiddel. Voorts moet ook wanneer de vergunning tot het in de handel brengen is afgeleverd, alle informatie die niet bij de oorspronkelijke aanvraag was gevoegd en die van belang is voor voordelen/risico-beoordeling, onverwijld aan de Minister die de Volksgezondheid onder zijn bevoegdheid heeft, hierna de Minister genoemd, worden medegedeeld.

Alle dierproeven dienen te worden uitgevoerd overeenkomstig richtlijn 86/609/EEG van de Raad van 24 november 1986 inzake de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de Lid-Staten betreffende de bescherming van dieren die voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt (PB. nr. L 358 van 18.12.1986).

De bepalingen van titel I van deze bijlage zijn van toepassing op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik met uitzondering van immunologische geneesmiddelen welke bestemd zijn voor toediening aan dieren met het oog op de totstandbrenging van actieve of passieve immuniteit of de diagnose van de staat van immuniteit.

De bepalingen van titel II van deze bijlage zijn van toepassing op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die bestemd zijn voor toediening aan dieren met het oog op de totstandbrenging van actieve of passieve immuniteit of de diagnose van de staat van immuniteit, hierna « immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik » genoemd.

TITEL I. — Voorschriften voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik met uitzondering van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

DEEL 1. — Samenvatting van het dossier**A. Administratieve gegevens**

Van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik waarvoor de aanvraag wordt ingediend, dienen de naam en de naam van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen te worden vermeld, alsmede de sterkte en de farmaceutische vorm ervan, de wijze en vorm van toediening en een beschrijving van de uiteindelijke vorm voor aanbidding voor de verkoop.

Verder dienen naam en adres van de aanvrager te worden vermeld, alsmede naam en adres van de fabrikanten en de lokaties die betrokken zijn bij de verschillende fasen van de vervaardiging (met inbegrip van de fabrikant van het eindprodukt en de fabrikant(en) van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen) alsmede, indien van toepassing, naam en adres van de importeur.

De aanvrager dient het aantal en de titels van de delen van de documentatie te vermelden die ter ondersteuning van de aanvraag worden ingediend en aan te geven welke monsters eventueel tevens worden verstrekt.

Bij de administratieve gegevens dient een document te worden gevoegd, waaruit blijkt dat de fabrikant vergunning is verleend voor het vervaardigen van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, zoals gedefinieerd in artikel 24 van richtlijn 81/851/EEG of voorzien door het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de bereiding en distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen, alsmede een lijst van landen waar vergun-

ANNEXE

Introduction

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché soumise en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments sont présentés conformément aux dispositions prévues par la présente annexe et en tenant compte des instructions formulées dans l'« Avis aux demandeurs d'autorisations de mise sur le marché de médicaments vétérinaires dans les Etats membres de la Communauté européenne », publié par la Commission dans « La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne, volume V : Les médicaments vétérinaires ».

Les demandeurs devront constituer le dossier de demande de mise sur le marché en tenant compte des notes explicatives de la Communauté européenne relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments vétérinaires, publiées par la Commission dans « La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne ».

Toute information utile pour l'évaluation du médicament concerné, qu'elle soit favorable ou défavorable, doit être jointe à la demande. Il convient notamment de fournir tous les détails pertinents concernant tout contrôle ou essai incomplet ou abandonné, relatif au médicament vétérinaire. De plus, une fois l'autorisation de mise sur le marché accordée, toute information relative à l'évaluation des risques/avantages qui ne se trouve pas dans la demande d'origine doit être communiquée immédiatement au Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions, ci-après dénommé le Ministre.

Toutes les expériences sur des animaux doivent être exécutées en conformité avec la directive 86/609/CEE du Conseil, du 24 novembre 1986, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques (JO n° L 358 du 18 décembre 1986).

Les dispositions prévues au titre Ier de la présente annexe s'appliquent aux médicaments vétérinaires autres que les médicaments vétérinaires destinés à provoquer une immunité active ou passive ou à diagnostiquer l'état d'immunité.

Les dispositions prévues au titre II de la présente annexe s'appliquent aux médicaments vétérinaires destinés à être administrés à des animaux pour provoquer une immunité active ou passive ou pour diagnostiquer l'état d'immunité, ci-après dénommés « médicaments immunologiques vétérinaires ».

TITRE Ier.**Exigences relatives aux médicaments vétérinaires autres que les médicaments immunologiques vétérinaires****Ire PARTIE. — Résumé du dossier****A. Renseignements d'ordre administratif**

Le médicament vétérinaire faisant l'objet de la demande est identifié par son nom et par le nom du ou des principes actifs ainsi que par le dosage et la forme pharmaceutique, le mode et la voie d'administration et une description de la présentation finale du médicament pour la vente.

Le demandeur indique son nom et son adresse, le nom et l'adresse du ou des fabricants et des sites impliqués aux différents stades de la production (incluant le fabricant du produit fini et le ou les fabricants du ou des principes actifs), et, le cas échéant, le nom et l'adresse de l'importateur.

Le demandeur indique le nombre et les titres des volumes de documentation présentés à l'appui de sa demande et, le cas échéant, les échantillons fournis.

Le demandeur joint aux renseignements d'ordre administratif un document prouvant que le fabricant est autorisé à produire les médicaments vétérinaires en question, défini à l'article 24 de la directive 81/851/CEE ou prévu par l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la préparation et à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation, ainsi que la liste des pays où une autorisation a été délivrée, une copie de tous les résumés des caractéris-

ning is verleend, kopieën van alle samenvattingen van de kenmerken van het produkt overeenkomstig artikel 5bis van richtlijn 81/851/EEG, zoals goedgekeurd door de Lid-Staten, alsmede een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend.

B. Samenvatting van de kenmerken van het produkt

De aanvrager dient in overeenstemming met artikel 2quater van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen een wetenschappelijke bijsluit over te leggen.

Daarnaast verstrekt de aanvrager één of meer monsters of modellen van de verpakking waarin het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik voor verkoop wordt aangeboden, alsmede de eventueel vereiste bijsluit voor het publiek.

C. Rapporten van deskundigen

Overeenkomstig artikel 2 van voornoemd koninklijk besluit van 3 juli 1969 moeten rapporten van deskundigen worden verstrekt over de analytische documentatie, de farmacologisch-toxicologische documentatie, documentatie betreffende residuen en de klinische documentatie.

Elk rapport dient te bestaan uit een kritische beoordeling van de verschillende proeven en/of onderzoeken die overeenkomstig dit besluit zijn uitgevoerd, waarbij alle voor beoordeling relevante gegevens moeten worden vermeld. De deskundige dient mede te delen of er naar zijn mening voldoende garantie bestaat met betrekking tot de kwaliteit, de veiligheid en werkzaamheid van het desbetreffende produkt. Een samenvatting van de feiten wordt niet voldoende geacht.

Alle belangrijke gegevens dienen in een bijlage van het rapport kort, indien mogelijk in tabellen of grafieken, te worden samengevat. Het deskundigenrapport en de samenvattingen dienen exacte verwijzingen naar de informatie in de hoofddocumentatie te bevatten.

Elk rapport dient te worden opgesteld door een persoon met voldoende kwalificaties en ervaring. Het rapport dat door de deskundige wordt gedateerd en ondertekend, dient vergezeld te gaan van beknopte informatie omtrent de scholing, de opleiding en de beroepservaring van de deskundige. Tevens dient te worden aangegeven welke relatie er beroepshalve bestaat tussen de deskundige en de aanvrager.

DEEL 2. — Analytisch (fysisch-chemisch, biologisch of microbiologisch) onderzoek van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik met uitzondering van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

Alle onderzoekprocedures dienen in overeenstemming te zijn met de stand van de wetenschap op dat tijdstip en dienen te zijn gevalideerd; er moeten resultaten van het validatieonderzoek worden verstrekt.

Alle onderzoekprocedures moeten voldoende uitvoerig worden beschreven zodat zij bij op verzoek van de bevoegde overheidsinstanties verrichte controles reproduceerbaar zijn; bijzondere apparatuur die daarbij mogelijkwerwijs wordt gebruikt, dient voldoende nauwkeurig te worden beschreven, eventueel met toevoeging van een schema; de formules van de in het laboratorium gebruikte reagentia dienen zo nodig te worden aangevuld met een beschrijving van de bereidingswijze. Voor onderzoekprocedures die zijn opgenomen in de Europese farmacopee of in de farmacopee van een Lid-Staat van de Europese Gemeenschap, kan deze beschrijving worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

A. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de bestanddelen

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gevoegd, dienen overeenkomstig de volgende voorschriften te worden overgelegd.

1. Kwalitatieve samenstelling

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

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

tiques du produit selon l'article 5bis de la directive 81/851/CEE tels qu'approuvés par les Etats membres, et la liste des pays dans lesquels une demande a été présentée.

B. Résumé des caractéristiques du produit

Le demandeur doit proposer une notice scientifique du produit, conformément à l'article 2quater de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments.

En outre, le demandeur fournit un ou plusieurs échantillons ou des maquettes du modèle-vente du médicament vétérinaire accompagnés, s'il y a lieu, de la notice pour le public.

C. Rapports d'experts

Conformément à l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 précité, des rapports d'experts doivent être présentés sur la documentation analytique, la documentation toxico-pharmacologique, la documentation relative aux résidus ainsi que la documentation concernant les essais cliniques.

Chaque rapport d'expert doit consister en une évaluation critique des divers contrôles et/ou essais pratiqués conformément au présent arrêté et doit faire apparaître toutes les données utiles pour cette évaluation. L'expert doit préciser si, à son avis, les garanties fournies en matière de qualité, d'innocuité et d'efficacité du médicament en cause sont suffisantes. Un simple résumé factuel n'est pas suffisant.

Toutes les données importantes sont résumées dans une annexe au rapport d'expert et, dans la mesure du possible, présentées sous forme de tableaux ou de graphiques. Le rapport d'expert et les résumés comprennent des références précises aux informations contenues dans la documentation de base.

Chaque rapport d'expert est rédigé par une personne qualifiée et expérimentée. Il est signé et daté par l'expert; il y est joint une brève description des diplômes, de la formation et des activités professionnelles de l'expert. Les liens professionnels de l'expert avec le demandeur sont déclarés.

2e PARTIE. — Essais analytiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques) des médicaments vétérinaires autres que les médicaments immunologiques vétérinaires

Toutes les méthodes d'analyse doivent correspondre à l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et être validées; les résultats des études de validation doivent être fournis.

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

A. Compositions qualitative et quantitative des composants

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

1. Description qualitative

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

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

Deze gegevens worden aangevuld met alle dienstige informatie over de recipiënt en eventueel over de wijze van sluiting, alsmede bijzonderheden omtrent instrumenten waarmee het geneesmiddel zal worden gebruikt of toegediend en die met het produkt zullen worden verstrekt.

2. Onder « algemeen gebruikelijke termen » ter aanduiding van de bestanddelen van geneesmiddelen worden, onverminderd de overige bepalingen in artikel 2 van voornoemd koninklijk besluit van 3 juli 1969, verstaan :

— voor produkten welke voorkomen in de Europese farmacopee of, indien zulks niet het geval is, in de nationale farmacopee van één der Lid-Staten van de Europese Gemeenschap : de hoofdenaming in de titel van de desbetreffende monografie, waarbij wordt verwezen naar de betrokken farmacopee;

— voor andere produkten : de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming, die gecombineerd kan worden met een andere algemene benaming of, indien deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; produkten zonder algemene internationale of exacte wetenschappelijke benaming dienen te worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van verkrijging, zo nodig aangevuld met alle andere dienstige vermeldingen;

— voor kleurstoffen : het « E-nummer », zoals dat aan deze stoffen is toegekend in het ministerieel besluit van 15 oktober 1974 tot bepaling van de kleurstoffen die mogen gebruikt worden voor de fabricage en de bereiding van geneesmiddelen zoals gewijzigd door het ministerieel besluit van 31 mei 1979.

3. Kwantitatieve samenstelling

3.1. Ter aanduiding van de « kwantitatieve samenstelling » van de werkzame bestanddelen van geneesmiddelen dient, al naar gelang van de farmaceutische vorm, voor elk werkzaam bestanddeel het gewicht of het aantal eenheden van biologische activiteit te worden aangegeven, hetzij per in te nemen eenheid hetzij per gewichts- of volume-eenheid.

Eenheden van biologische activiteit dienen te worden gebruikt voor stoffen die niet chemisch kunnen worden gedefinieerd. Wanneer door de Wereldgezondheidsorganisatie een internationale eenheid van biologische activiteit is gedefinieerd, dient deze te worden gebruikt. Indien geen internationale eenheid is gedefinieerd, dienen de eenheden van biologische activiteit zodanig te worden uitgedrukt, dat ondubbelzinnig informatie wordt verstrekt over de activiteit van de stoffen.

Zoveel mogelijk dient de biologische activiteit per massa- of volume-eenheid te worden vermeld.

Deze gegevens dienen te worden aangevuld :

— bij injecteerbare preparaten : met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elk werkzaam bestanddeel per recipiënt, rekening houdend met het volume dat, eventueel na oplossen e.d., kan worden gebruikt;

— bij geneesmiddelen die in druppelvorm worden toegediend : met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elk werkzaam bestanddeel corresponderend met het aantal druppels per milliliter of per gram van de bereiding;

— bij siropen, emulsies, granula en andere farmaceutische vormen van geneesmiddelen die volgens een bepaalde maat moeten worden toegediend : met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elk werkzaam bestanddeel per maateenheid.

3.2. Werkzame bestanddelen in de vorm van verbindingen of van derivaten dienen kwantitatief te worden aangegeven met hun totale massa en, indien zulks noodzakelijk of belangrijk is, met de massa van het werkzame molecuulgedeelte of van de werkzame molekuulgedeelten.

3.3. Voor geneesmiddelen die een werkzaam bestanddeel bevatten, waarvoor voor het eerst in een Lid-Staat van de Europese Gemeenschap een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend, dient de kwantitatieve samenstelling voor een werkzaam bestanddeel dat een zout of een hydraat is, systematisch te worden uitgedrukt in de massa van het werkzame deel of de werkzame delen van het molekuul. Voor alle later in de Lid-Staten van de Europese Gemeenschap toegelaten geneesmiddelen moet de kwantitatieve samenstelling voor hetzelfde werkzame bestanddeel op dezelfde wijze worden vermeld.

4. Farmaceutisch onderzoek

Op de keuze van samenstelling, bestanddelen en verpakking en de gewenste functie van de excipiënten van het eindprodukt dient een toelichting te worden verstrekt. Deze toelichting moet zijn gebaseerd op wetenschappelijke gegevens uit farmaceutisch onderzoek. Een overdosering moet worden vermeld en gemoliverd.

Ces indications sont complétées par tous renseignements utiles sur le récipient et, éventuellement, sur son mode de fermeture, sur les accessoires avec lesquels le médicament sera utilisé ou administré et qui seront délivrés avec le médicament.

2. Par « termes usuels » destinés à désigner les composants des médicaments, il faut entendre, sans préjudice de l'application des autres dispositions prévues à l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 précité :

— pour les produits figurant à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée nationale de l'un des Etats membres de la Communauté européenne, 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 (OMS), pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, de la dénomination scientifique exacte; les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de 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 affecté dans l'arrêté ministériel du 15 octobre 1974 déterminant les colorants qui peuvent être utilisés dans la fabrication et la préparation des médicaments, comme modifié par l'arrêté ministériel du 31 mai 1979.

3. Composition quantitative

3.1. Pour donner la « composition quantitative » de tous les principes actifs du médicament, il faut selon la forme pharmaceutique préciser, pour chaque principe actif, la masse ou le nombre d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de masse ou de volume.

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

Chaque fois que possible, l'activité biologique par unité de masse est indiquée.

Ces indications sont complétées :

— pour les préparations injectables par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque principe actif contenu dans le récipient unitaire, compte tenu du volume utilisable, le cas échéant après reconstitution,

— pour les médicaments devant être administrés par gouttes, par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque principe actif contenu dans le nombre de gouttes correspondant à 1 ml ou à 1 g de la préparation,

— pour des sirops, émulsions, granulés et autres formes pharmaceutiques destinés à être administrés selon des mesures, par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque principe actif par mesure.

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

3.3. Pour les médicaments contenant un principe actif qui fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la première fois dans l'un des Etats de la Communauté européenne, la composition quantitative d'un principe actif qui est un sel ou un hydrate est systématiquement exprimée en fonction de la masse de la fraction ou des fractions actives de la molécule. Par la suite, la composition quantitative de tous les médicaments autorisés dans les Etats membres de la Communauté européenne sera exprimée de la même manière pour ce même principe actif.

4. Développement galénique

Le choix de la composition des constituants et du récipient, de même que la fonction des excipiënten dans le produit fini doivent être expliqués et justifiés par des données scientifiques relatives au développement galénique. Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués.

B. Beschrijving van de bereidingswijze

In de krachtens artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag om een vergunning gevoegde beschrijving van de bereidingswijze moet een bevredigend inzicht worden gegeven 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 vorm gebruikte methoden niet kunnen leiden tot verandering van de bestanddelen;
- in geval van continu-productie, alle inlichtingen over de waarborgen betreffende de homogeniteit van het eindproduct;
- het daadwerkelijk gebruikte fabricagevoorschrift, met kwantitatieve opgaven van alle gebruikte stoffen, waarbij de hoeveelheden excipiënten evenwel bij benadering kunnen worden opgegeven, voor zover de farmaceutische vorm dit nodig maakt; producten die gedurende de fabricage verdwijnen, moeten worden vermeld; een overdosering moet worden vermeld en gemotiveerd;
- de opgave van de fabricagestadia waarin monsternemingen plaatsvinden met het oog op procesbewaking, wanneer dit blijkens andere gegevens uit het dossier noodzakelijk is voor de kwaliteitscontrole van het eindproduct;
- experimentele studies die, indien een niet-standaard fabricagemethode is toegepast of indien dit essentieel is voor het product, de juistheid van het fabricageproces aantonen;
- voor steriele producten moeten details worden opgenomen ten aanzien van de gebruikte sterilisatieprocedures en/of aseptische procedures.

C. Controle van de grondstoffen

In de zin van dit hoofdstuk wordt onder « grondstoffen » verstaan : alle bestanddelen van het geneesmiddel en, indien nodig, van de recipiënt, zoals genoemd in rubriek A, punt 1.

Wanneer een :

- werkzaam bestanddeel dat niet wordt beschreven in de Europese farmacopee of in de farmacopee van een Lid-Staat van de Europese Gemeenschap, of een
- werkzaam bestanddeel dat wordt beschreven in de Europese farmacopee of in de farmacopee van een Lid-Staat van de Europese Gemeenschap, maar dat wordt bereid volgens een methode die ertoe kan leiden dat er niet in de monografie van de desbetreffende farmacopee vermelde verontreinigingen achterblijven, en waarvoor de kwaliteitscontrole niet afdoende aan de hand van de monografie kan worden uitgevoerd, wordt vervaardigd door een andere persoon dan de aanvrager, kan laatstgenoemde ervoor zorgen dat de gedetailleerde beschrijving van de fabricagemethode, de kwaliteitscontrole tijdens de fabricage en de procesvalidatie rechtstreeks door de fabrikant van het werkzame bestanddeel aan de Minister wordt verstrekt. In dit geval dient de fabrikant de aanvrager echter alle gegevens te verstrekken die voor laatstgenoemde nodig kunnen zijn om de verantwoordelijkheid voor het geneesmiddel op zich te nemen. De fabrikant dient de aanvrager schriftelijk te bevestigen dat hij ervoor zal zorgen dat de verschillende charges een constante samenstelling hebben en dat hij het fabricageproces of de specificaties niet zal wijzigen zonder de aanvrager hiervan op de hoogte te stellen. Documenten en bijzonderheden ter ondersteuning van de aanvraag voor een dergelijke verandering dienen aan de minister te worden verstrekt.

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, omvatten met name de resultaten van het onderzoek, voor werkzame bestanddelen met inbegrip van chargeanalyses, dat betrekking heeft op de kwaliteitscontrole van alle bestanddelen die zijn gebruikt. Zij worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

1.1. In farmacopees opgenomen grondstoffen

De monografieën van de Europese farmacopee en bij gebreke, deze van de Belgische farmacopee of aan de farmacopee van één der Lid-Staten van de Europese Gemeenschap zijn bindend voor alle daarin voorkomende producten.

In dit geval kan de beschrijving van de analysemethoden worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

Wanneer evenwel een in de Europese farmacopee of in de farmacopee van één der Lid-Staten van de Europese Gemeenschap opgenomen grondstof bereid is volgens een methode waarbij niet in de monografie van deze farmacopee geverifieerde verontreinigingen in de grondstof kunnen achterblijven, moet van deze verontreinigingen alsmede van het maximaal toelaatbare gehalte melding worden gemaakt en moet een passende onderzoeksmethode worden

B. Description du mode de préparation

La description du mode de préparation jointe à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en oeuvre.

A cet effet, elle comporte au minimum :

- l'évocation des diverses étapes de fabrication permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharmaceutique n'ont pas pu provoquer d'altération des composants,
- en cas de fabrication en continu, tous les renseignements sur les garanties d'homogénéité du produit fini,
- la formule réelle de fabrication, avec indication quantitative de toutes les substances utilisées, les quantités d'excipient pouvant toutefois être données de manière approximative, dans la mesure où la forme pharmaceutique le nécessite; il sera fait mention des produits disparaissant au cours de la fabrication; tout surdosage doit être indiqué et justifié,
- la désignation des stades de 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 du produit fini,
- des études expérimentales de validation du procédé de fabrication lorsqu'il s'agit d'une méthode de fabrication peu courante ou lorsque cela est essentiel compte tenu du produit,
- pour les médicaments stériles, les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou les procédés de stérilisation mis en oeuvre.

C. Controle des matières premières

1. 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 paragraphe A, point 1.

Dans le cas :

- d'un principe actif qui n'est pas décrit dans la Pharmacopée européenne ni dans la pharmacopée d'un Etat membre

ou

- d'un principe actif décrit dans la Pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée d'un Etat membre lorsqu'il est produit selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non mentionnées dans les monographies d'une des pharmacopées et pour lesquels les monographies ne permettent pas un contrôle adéquat de la qualité, fabriqué par une personne autre que le demandeur, ce dernier peut prendre les dispositions nécessaires pour que la description détaillée des procédés de fabrication, le contrôle de qualité en cours de fabrication et la validation des procédés soient fournis directement au Ministre par le fabricant du principe actif. Dans ce cas, le fabricant doit cependant fournir au demandeur toutes les données nécessaires qui permettront à ce dernier d'assurer sa propre responsabilité relative au médicament. Le producteur doit s'engager par écrit vis-à-vis du demandeur à garantir la constance de fabrication d'un lot à l'autre et à ne pas procéder à une modification du procédé de fabrication ou des spécifications sans le tenir informé. Les documents et renseignements à l'appui d'une telle modification sont fournis au Ministre.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments comprennent notamment les résultats des essais, y compris les analyses des lots, notamment pour les principes actifs, qui se rapportent au contrôle de qualité de tous les constituants mis en oeuvre. Les renseignements et documents sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

1.1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées

Les monographies de la Pharmacopée européenne et à défaut, celles de la Pharmacopée belge ou de la pharmacopée de l'un des Etats membres de la Communauté européenne s'imposent pour tous les produits y figurant.

Dans ce cas, la description des méthodes analytiques peut être remplacée par la référence détaillée à la pharmacopée en cause.

Toutefois, lorsqu'une matière première inscrite dans la Pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée de l'un des Etats membres de la Communauté européenne a été préparée selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non contrôlées dans la monographie de cette pharmacopée, ces impuretés doivent être signalées avec l'indication des limites maximales admissibles et une procédure d'analyse appropriée doit être décrite.

Kleurstoffen dienen in alle gevallen te voldoen aan de eisen van de richtlijn 78/25/EEG.

De op elke partij grondstoffen uit te voeren routineonderzoeken moeten worden vermeld in de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen. Als van andere onderzoeken dan de in de farmacopee vermelde gebruik wordt gemaakt, moet worden aangegeven dat de grondstoffen voldoen aan de kwaliteitseisen van die farmacopee.

Wanneer de specificatie in een monografie van de Europese farmacopee of in de nationale farmacopee van een Lid-Staat van de Europese Gemeenschap onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van het produkt te waarborgen, kan de Minister van de voor het in de handel brengen van het produkt verantwoordelijke persoon een meer passende specificatie eisen.

Hij stelt de voor de betrokken farmacopee verantwoordelijke instanties hiervan op de hoogte. De voor het in de handel brengen van het produkt verantwoordelijke persoon verschaft de voor deze farmacopee verantwoordelijke instanties de bijzonderheden omtrent de opgegeven ontoereikendheid en de gebruikte aanvullende specificaties.

Wanneer een grondstof noch in de Europese farmacopee noch in de nationale farmacopee van een Lid-Staat van de Europese Gemeenschap wordt beschreven, kan het aanvaardbaar zijn dat de monografie van een farmacopee van een derde land wordt gevolgd; in dat geval legt de aanvrager een exemplaar van de monografie over, indien nodig vergezeld van de validatie van de onderzoeksprocedures in de monografie en, indien van toepassing, een vertaling.

1.2. Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen

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

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

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

c) de identificatieproeven kunnen worden beschreven als volledige technieken, zoals deze werden gebezigd voor de vervaardiging van het produkt, en als proeven die bij wijze van routine dienen te worden verricht;

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

e) bij samengestelde produkten van plantaardige of dierlijke oorsprong moet onderscheid worden gemaakt tussen het geval waarin een 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 van bestanddelen met soortgelijke werking bevatten die als één geheel mogen worden bepaald;

f) wanneer materiaal van dierlijke oorsprong wordt gebruikt, moeten maatregelen worden beschreven om de afwezigheid van mogelijk pathogeen materiaal te garanderen;

g) eventuele bijzondere voorzorgen die tijdens de opslag van de grondstoffen nodig kunnen zijn en, indien nodig, de maximale bewaartijd voordat de grondstof opnieuw moet worden onderzocht, dienen te worden vermeld.

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

Onderstaande gegevens met betrekking tot al dan niet in de farmacopee opgenomen werkzame bestanddelen moeten als onderdeel van de algemene beschrijving van de werkzame bestanddelen worden vermeld, indien deze de biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel beïnvloeden :

- kristalvormen en oplosbaarheidscoëfficiënten;
- afmeting van de deeltjes, eventueel na verpulvering;
- hydratatioestand;
- verdelingscoëfficiënt voor olie/water en, indien nodig, de pK- en pH-waarden.

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

Les matières colorantes doivent, dans tous les cas, satisfaire aux exigences de la directive 78/25/CEE.

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

Au cas où une spécification d'une monographie de la Pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un Etat membre de la Communauté européenne 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.

Il en informe les autorités responsables de la pharmacopée en cause. La personne responsable de la mise sur le marché du médicament fournit aux autorités de ladite pharmacopée les renseignements concernant la prétendue insuffisance de la monographie en question et des spécifications supplémentaires qui ont été appliquées.

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

1.2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée

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

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

b) la définition de la substance conforme à celle qui est retenue pour la Pharmacopée européenne est accompagnée de toutes les justifications nécessaires, notamment en ce qui concerne la structure moléculaire, s'il y a lieu; celle-ci doit être accompagnée d'une description appropriée de la méthode de synthèse. En ce qui concerne les produits ne pouvant être définis que par leur mode de préparation, celui-ci doit 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 produit, 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) en ce qui concerne les produits complexes d'origine végétale ou animale, il faut distinguer le cas où des actions pharmacologiques multiples nécessitent un contrôle chimique, physique et biologique des principaux 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) lorsque des matériaux d'origine animale sont utilisés, les mesures destinées à garantir l'absence d'agents potentiellement pathogènes doivent être décrites;

g) les éventuelles précautions particulières de conservation ainsi que, si nécessaire, le délai maximal de conservation après lequel la matière première doit être recontrôlée.

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

Les informations ci-après concernant les principes actifs inscrits ou non dans les pharmacopées, sont fournis en tant qu'éléments de la description générale des principes actifs, lorsqu'elles conditionnent la biodisponibilité du médicament :

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

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

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

Bij de beschrijving van de grondstoffen dient het fabricageproces te worden vermeld, alsmede procedures voor zuivering/inactivering met validatie daarvan en alle procedures voor procesbewaking die zijn bedoeld om de kwaliteit, de veiligheid en de constante samenstelling van de verschillende charges van het eindproduct te garanderen.

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

2.2. Zaaïmaterialen, celbanken, serumpools en andere materialen van biologische oorsprong en, indien mogelijk, de uitgangsstoffen waaruit deze zijn verkregen, dienen te worden onderzocht op vreemd materiaal.

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

D. Controles op de tussenproducten tijdens de vervaardiging

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles die men op de tussenproducten tijdens de vervaardiging kan verrichten ten einde zich van de bestendigheid van de technologische eigenschappen en het regelmatige 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 eindproduct een analysemethode indient welke niet de kwantitatieve analyse van alle werkzame bestanddelen (of van alle bestanddelen van het excipient waarvoor dezelfde eisen gelden als voor de werkzame bestanddelen) omvat.

Hetzelfde geldt wanneer procesbewaking bepalend is voor de kwaliteitscontrole van het eindproduct, met name wanneer het product in belangrijke mate wordt bepaald door de wijze van vervaardiging.

E. Controle op het eindproduct

1. Voor de controle van het eindproduct omvat een batch van een eindproduct alle eenheden in een bepaalde farmaceutische vorm, die zijn vervaardigd van dezelfde oorspronkelijke hoeveelheid materiaal en zijn onderworpen aan dezelfde reeks fabricage- en/of sterilisatiebewerkingen, of, in het geval van een continu-productieproces, alle eenheden die in een bepaalde tijdsspanne zijn vervaardigd.

In de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen dient te worden vermeld welke onderzoeken bij elke batch van het eindproduct worden uitgevoerd. Voor onderzoeken die niet bij elke charge worden uitgevoerd, dient de frequentie te worden aangegeven. Ook tijdslijmieten voor vrijgeving dienen te worden vermeld.

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles op het eindproduct bij vrijgeving. Zij worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

De bepalingen van de algemene monografieën van de Europese farmacopee of, in andere gevallen, van de farmacopee van een Lid-Staat van de Europese Gemeenschap zijn van toepassing op alle daarin gedefinieerde producten.

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

1.1. Algemene eigenschappen van het eindproduct

Bepaalde controles van algemene eigenschappen moeten verplicht voorkomen onder de proeven op het eindproduct. Deze controles hebben, telkens wanneer zulks nodig is, betrekking op de bepaling van het gemiddelde gewicht en de toegelaten spreiding, op mechanische, fysische of microbiologische proeven, op organoleptische eigenschappen, op fysische eigenschappen zoals dichtheid,

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

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

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

2.2. Les semences, les banques de cellules, les mélanges de sérums et, chaque fois que possible, les matières de départ dont ils sont dérivés sont testés pour les agents incidents.

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

D. Contrôles sur les produits intermédiaires de la fabrication

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, 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 procédure 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).

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. Contrôles du produit fini

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

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

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, comprennent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles effectués sur le produit fini lors de la libération. Ils sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

Les dispositions des monographies générales de la Pharmacopée européenne ou, à défaut, d'un Etat membre de la Communauté européenne, s'appliquent à tous les produits définis à cet égard.

Si les méthodes et les limites des essais pratiqués ne sont pas celles qui figurent à la Pharmacopée européenne ni, à défaut, à la pharmacopée de l'un des Etats membres de la Communauté européenne, il convient de fournir la preuve que le produit fini sous la forme pharmaceutique en cause répondrait aux exigences de qualité de cette pharmacopée, s'il était contrôlé conformément à ces monographies.

1.1. Caractères généraux du produit fini

Certains contrôles de caractères généraux d'un produit figurent obligatoirement parmi les essais sur le produit fini. Ces contrôles portent, chaque fois qu'il y a lieu, sur les masses moyennes et les écarts maximaux, sur les caractères pharmacotechniques, physiques ou microbiologiques, sur les caractères organoleptiques et sur les caractères physiques tels que densité, pH, indice de réfraction,

pH, brekingsindex, enz.. Voor elk van deze eigenschappen moeten door de aanvrager in elk afzonderlijk geval normen en aanvaardbaarheidsgrenzen worden omschreven.

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

Bovendien worden de langs orale weg toe te dienen farmaceutische bereidingen in vaste vorm onderworpen aan onderzoek in vitro naar het vrijkomen en de oplosbaarheid van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen; dit onderzoek wordt ook uitgevoerd in geval van toediening langs een andere weg, indien de Minister dit nodig acht.

1.2. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen

De kwalitatieve en kwantitatieve analyses van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen dienen te worden uitgevoerd bij een voor de charge representatief monster of bij een aantal afzonderlijk geanalyseerde gebruikseenheden.

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

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

In bepaalde uitzonderlijke gevallen van 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 produktiebatch (partij) 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 tussenprodukten tijdens de vervaardiging. Deze uitzondering mag niet worden uitgebreid tot de kwalitatieve analyse van genoemde stoffen. Deze vereenvoudigde methode dient in dat geval te worden aangevuld met een methode voor kwantitatieve beoordeling, die in staat stelt na te gaan of het in de handel gebrachte geneesmiddel overeenstemt met de formule.

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

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

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

Voor zover zulks noodzakelijk is, dienen de bestanddelen van de excipiëns ten minste kwalitatief te worden bepaald.

Met de voor de kwalitatieve analyse van kleurstoffen voorgestelde onderzoeksprocedure moet kunnen worden nagegaan of zij voorkomen in de lijst die is opgenomen in de bijlage van het ministerieel besluit van 15 oktober 1974 tot bepaling van de kleurstoffen die mogen gebruikt worden voor de fabricage en bereiding van geneesmiddelen, zoals gewijzigd door het ministerieel besluit van 31 mei 1979.

Een bepalingmethode van de bovenste en de onderste grenswaarden is verplicht voor conserveermiddelen en van de bovenste grenswaarde voor alle andere bestanddelen van de excipiëns die fysiologische functies ongunstig kunnen beïnvloeden; de bepaling van de bovenste en onderste grenswaarden voor de excipiëns is verplicht als het de biologische beschikbaarheid van een werkzaam bestanddeel kan beïnvloeden, tenzij de biologische beschikbaarheid door andere passende proeven wordt gewaarborgd.

1.4. Proeven betreffende de veiligheid

Los van de toxicologisch-farmacologische proeven die met de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen worden overgelegd, dienen in het analytische gedeelte van het

etc. Pour chacun de ces caractères, des normes et limites doivent être définies, dans chaque cas particulier, par le demandeur.

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

En outre, les formes pharmaceutiques solides, devant être administrées par voie orale, sont soumises à des études in vitro de la libération, de la vitesse de dissolution du ou des principes actifs; ces études sont effectuées également en cas d'administration par une autre voie, si le Ministre l'estime nécessaire.

1.2. Identification et dosage du ou des principes actifs

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

Sauf justification appropriée, les écarts maximaux tolérables en teneur de principe actif ne peuvent dépasser $\pm 5\%$ dans le produit fini, au moment de la fabrication.

Sur la base des essais de stabilité, le fabricant doit proposer et justifier les limites maximales de tolérance en teneur de principe actif dans le produit fini valables jusqu'à la fin de la période de validité proposée.

Dans certains cas exceptionnels de mélanges particulièrement complexes dans lesquels le dosage de principes actifs, nombreux ou en faible proportion, nécessiterait 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 de faire vérifier la conformité aux spécifications du médicament commercialisé.

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

Lorsque les indications fournies au paragraphe 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 et/ou dosage des produits de dégradation.

1.3. Identification et dosage des constituants de l'excipient

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

La technique présentée pour l'identification des colorants doit permettre de vérifier s'ils figurent sur la liste annexée à l'arrêté ministériel du 15 octobre 1974 déterminant les colorants qui peuvent être utilisés dans la fabrication et la préparation des médicaments, comme modifié par l'arrêté ministériel du 31 mai 1979.

Font obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur et inférieur les agents conservateurs et d'un essai limite supérieur tout autre constituant de l'excipient susceptible d'avoir une action défavorable sur les fonctions organiques; l'excipient fait obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur et inférieur s'il est susceptible d'avoir une action sur la biodisponibilité d'une substance active, à moins que la biodisponibilité ne soit garantie par d'autres essais appropriés.

1.4. Essais d'innocuité

Indépendamment des essais toxico-pharmacologiques présentés avec la demande d'autorisation de mise sur le marché, des essais d'innocuité, tels que des essais de stérilité, d'endotoxine bacte-

dossier de controles voor te komen die zijn verricht inzake veiligheid, zoals steriliteit, bacteriële endotoxinen, pyrogene werking en lokale tolerantie bij proefdieren, zulks telkens wanneer deze proeven als routineproeven nodig zijn ter controle van de kwaliteit van het produkt.

F. Houdbaarheidsproeven

De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1989 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende voorschriften verstrekt.

Er dient een beschrijving te worden gegeven van het onderzoek dat is uitgevoerd om de houdbaarheidstermijn, de aanbevolen opslagomstandigheden en de specificaties aan het eind van de door de aanvrager voorgestelde houdbaarheidstermijn te bepalen.

Voor voormengsels voor diervoeders met medicinale werking dient de noodzakelijke informatie te worden verstrekt betreffende de houdbaarheidstermijn voor deze diervoeders die overeenkomstig de aanbevolen gebruiksvoorschriften uit deze voormengsels worden bereid.

Wanneer een eindprodukt moet worden gereconstitueerd alvorens te worden toegediend, dienen bijzonderheden over de voorgestelde houdbaarheidstermijn, alsmede relevante gegevens betreffende de stabiliteit van het gereconstitueerde produkt te worden verstrekt.

Voor recipiënten met meer dan een dosis moeten gegevens worden overgelegd betreffende de houdbaarheidstermijn van de inhoud nadat de recipiënt voor de eerste maal is doorboord.

Wanneer een eindprodukt afbraakprodukten kan opleveren, dient de aanvrager daarvan opgave te doen en analysemethoden en onderzoeksprocedures te vermelden.

In de conclusies dienen de resultaten te worden opgenomen van analyses op grond waarvan de voorgestelde houdbaarheidstermijn onder de aanbevolen opslagomstandigheden en de specificaties van het eindprodukt aan het eind van de houdbaarheidstermijn onder deze aanbevolen opslagomstandigheden zijn bepaald.

Het maximaal aanvaardbare gehalte aan afbraakprodukten aan het eind van de houdbaarheidstermijn dient te worden vermeld.

Een beschrijving van de interactie tussen het produkt en de recipiënt moet worden overgelegd in alle gevallen waarin het mogelijk wordt geacht dat het risico van een dergelijke interactie bestaat, vooral wanneer het gaat om injecteerbare preparaten of om aerosolen voor inwendig gebruik.

DEEL 3. — Controle op veiligheid en residuen

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1989 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, worden overgelegd overeenkomstig de hieronder opgenomen voorschriften.

Het onderzoek wordt uitgevoerd in overeenstemming met de bepalingen ten aanzien van goede laboratoriumpraktijken die zijn vastgelegd in het koninklijk besluit van 27 oktober 1988 betreffende de toepassing van de beginselen van goede laboratoriumpraktijken en het toezicht op de uitvoering ervan bij proeven op scheikundige stoffen.

A. Veiligheidsonderzoek

HOOFDSTUK I. — Uitvoering van het onderzoek

1. Inleiding

Uit de veiligheidsdocumentatie moet(en) blijken :

1. de mogelijke toxiciteit van het geneesmiddel en de eventuele gevaarlijke of ongewenste bijwerking ervan in de voor dierlijk gebruik aangegeven omstandigheden; bij de beoordeling van deze bijwerkingen wordt rekening gehouden met de ernst van de ziekte-toestand.

2. de mogelijke schadelijke uitwerking op de mens van residuen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik of stoffen in voedingsmiddelen die zijn verkregen uit behandelde dieren, en de problemen die deze residuen bij de industriële verwerking van levensmiddelen kunnen veroorzaken.

3. de mogelijke risico's van blootstelling van de mens aan het geneesmiddel, bij voorbeeld bij toediening aan het dier.

4. de mogelijke risico's voor het milieu als gevolg van het gebruik van het geneesmiddel.

Alle resultaten moeten betrouwbaar zijn en algemene geldigheid bezitten. Voor zover zulks zinvol is, moet bij het uitwerken van de methoden van onderzoek en bij de evaluatie van de resultaten gebruik worden gemaakt van wiskundig-statistische methoden.

rienne, de pyrogénicité et de tolérance locale sur l'animal figurent au dossier analytique, chaque fois qu'ils doivent être pratiqués en routine pour vérifier la qualité du produit.

F. Contrôles de stabilité

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1989 relatif à l'enregistrement des médicaments, sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

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

Dans le cas de prémélanges pour aliments médicamenteux, il est également nécessaire de présenter les renseignements concernant la durée de validité des aliments médicamenteux fabriqués à partir de ces prémélanges conformément au mode d'emploi préconisé.

Lorsqu'un produit fini doit être reconstitué avant administration, il convient de préciser la durée de validité proposée du produit reconstitué, en fournissant à l'appui les contrôles de stabilité appropriés.

Pour les flacons contenant plusieurs doses, la durée de validité du flacon après un premier prélèvement doit être justifiée par des contrôles de stabilité.

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

Les conclusions doivent comporter les résultats des analyses justifiant la durée de validité proposée dans des conditions de conservation recommandées et les spécifications du produit fini à la fin de la durée de validité dans ces mêmes conditions de conservation.

Le taux maximal acceptable en produits de dégradation à la fin de la durée de validité doit être indiqué.

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

3e PARTIE. — Essais d'innocuité et étude des résidus

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1989 relatif à l'enregistrement des médicaments sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

Les essais doivent être exécutés en conformité avec les dispositions concernant les bonnes pratiques de laboratoire établies par l'arrêté royal du 27 octobre 1988 relatif à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et à la vérification de sa mise en application pour les essais effectués sur les substances chimiques.

A. Essais d'innocuité

CHAPITRE Ier. — Conduite des essais

1. Introduction

La documentation sur l'innocuité doit mettre en évidence :

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

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

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

4. les risques éventuels auxquels l'emploi du médicament expose l'environnement.

Tous les résultats doivent être fiables et généralisables. Dans la mesure où cela paraît justifié, des procédés mathématiques et statistiques seront utilisés pour l'élaboration des méthodes expérimentales et l'appréciation des résultats. En outre, il est nécessaire

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.

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

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

2. Farmacologie

Farmacologisch onderzoek is van fundamenteel belang voor het verkrijgen van inzicht in de mechanismen via welke geneesmiddelen hun therapeutische werking uitoefenen; derhalve is het op proefdieren en de soort dieren waarvoor het bestemd is gerichte onderzoek in deel 4 opgenomen.

Farmacologisch onderzoek kan echter tevens bijdragen tot het verkrijgen van een beter inzicht in toxicologische verschijnselen. Wanneer bovendien een geneesmiddel een farmacologische werking heeft zonder toxiciteitsverschijnselen, of bij toepassing van doses die kleiner zijn dan die waarbij toxische verschijnselen ontstaan, dient met deze farmacologische werking bij de beoordeling van de veiligheid van het produkt rekening te worden gehouden.

Derhalve moet documentatie over de veiligheid steeds worden voorafgegaan door gedetailleerde gegevens over op laboratoriumdieren verricht onderzoek en voorts door alle relevante gegevens omtrent klinisch onderzoek van het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is.

3. Toxicologie

3.1. Toxiciteit bij eenmalige toediening

Het onderzoek naar toxiciteit bij eenmalige toediening kan worden toegepast voor het doen van voorspellingen met betrekking tot:

- de mogelijke uitwerking van acute overdosering bij de soort waarvoor het geneesmiddel bestemd is;
- de mogelijke uitwerking van ongewilde toediening aan de mens;
- de doses die bruikbaar kunnen zijn voor het onderzoek bij herhaalde toediening.

Het onderzoek naar toxiciteit bij eenmalige toediening dient om de acute toxische werking van de stof alsmede het tijdsverloop voor het begin en de afzwakking ervan aan te tonen.

Dit onderzoek moet normaliter worden uitgevoerd op ten minste twee soorten zoogdieren, waarbij desgewenst één soort zoogdier kan worden vervangen door een diersoort waarvoor het geneesmiddel bestemd is. Er dienen normaliter ten minste twee toedieningswegen te worden bestudeerd, waarvan er één dezelfde — of hiermee vergelijkbaar — kan zijn als die welke voor de soort waarvoor het geneesmiddel bestemd is, is voorgesteld. Wanneer verwacht wordt dat degene die het geneesmiddel toedient hieraan in sterke mate wordt blootgesteld, bij voorbeeld door inhalering of huidcontact, dienen deze wegen te worden onderzocht.

Ten einde het aantal en het lijdën van de betrokken dieren te verminderen worden er voortdurend nieuwe voorschriften voor het onderzoek naar de toxiciteit bij eenmalige toediening ontwikkeld. Onderzoek dat wordt verricht overeenkomstig deze nieuwe procedures, evenals het overeenkomstig de bestaande internationaal erkende richtlijnen verrichte onderzoek, zal na afdoende validatie worden aanvaard.

3.2. Toxiciteit bij herhaalde toediening

Het onderzoek inzake toxiciteit bij herhaalde toediening heeft ten doel mogelijke fysiologische en/of pathologische veranderingen bij herhaalde toediening van het onderzochte werkzame bestanddeel of van de onderzochte combinatie van werkzame bestanddelen vast te stellen en de relatie tussen de veranderingen en de dosering vast te stellen.

Voor stoffen of geneesmiddelen die uitsluitend bedoeld zijn voor dieren die geen voor consumptie door de mens bestemde voedingsmiddelen produceren, zal het onderzoek naar de toxiciteit bij herhaalde toediening bij één soort proefdieren normaliter voldoende zijn. Dit onderzoek kan worden vervangen door onderzoek bij een dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is. De frequentie en toedieningsweg, alsmede de duur van het onderzoek, moeten zodanig worden gekozen dat zij overeenstemmen met het voorgestelde klinische gebruik. De onderzoeker dient de omvang en duur van de proeven en de gekozen doseringen te motiveren.

Wanneer het onderzoek stoffen of geneesmiddelen betreft voor dieren die voedingsmiddelen produceren, moet dit op ten minste twee soorten worden uitgevoerd, waarvan er één niet tot de orde der knaagdieren mag behoren. De onderzoeker dient zijn keuze van de soort te motiveren, daarbij rekening houdend met de beschikbare

d'éclairer les cliniciens sur la possibilité d'utiliser le produit en thérapeutique et sur les dangers liés à son emploi.

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

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

2. Pharmacologie

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

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

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

3. Toxicologie

3.1. Toxicité par administration unique

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

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

Les études de toxicité par administration unique doivent renseigner sur les effets de toxicité aiguë de la substance ainsi que sur la durée précédant leur apparition et la rémission.

Ces études doivent normalement être effectuées sur deux espèces de mammifères au moins. L'une des espèces de mammifères peut, s'il y a lieu, être remplacée par l'espèce animale à laquelle le médicament est destiné. Au moins deux voies d'administration différentes doivent normalement être étudiées, l'une d'elles devant être identique ou semblable à celle préconisée pour l'animal de destination. S'il est prévu que l'homme peut être exposé à des quantités non négligeable du médicament, par exemple par inhalation ou par contact avec la peau, les voies d'administration en cause doivent être étudiées.

De nouveaux protocoles d'essai de toxicité par administration unique visant à réduire le nombre d'animaux utilisés et les souffrances auxquelles ils sont exposés sont constamment développés. Les études pratiquées selon ces nouvelles procédures sont acceptées pourvu qu'elles soient validées d'une manière appropriée, de même que les études pratiquées conformément à des lignes directrices établies reconnues à l'échelle internationale.

3.2. 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 de substances actives et d'établir les conditions d'apparition de ces altérations en fonction de la posologie.

Dans le cas de substances ou de médicaments exclusivement destinés à des animaux qui ne produisent pas de denrées alimentaires pour la consommation humaine, il suffit normalement d'effectuer une étude de toxicité par administration répétée sur une espèce d'animaux de laboratoire. Cette étude peut être remplacée par une étude portant sur l'animal de destination. Le choix du rythme et de la voie d'administration ainsi que de la durée de l'étude doit tenir compte des conditions d'utilisation clinique proposées. L'expérimentateur doit justifier l'étendue et la durée des essais ainsi que les doses choisies.

Dans le cas de substances ou de médicaments destinés à des animaux produisant des denrées alimentaires, l'étude doit être pratiquée sur deux espèces, au moins, dont l'une ne doit pas appartenir à l'ordre des rongeurs. L'expérimentateur doit justifier le choix des espèces en tenant compte de l'état des connaissances scientifi-

kennis van het metabolisme van het produkt in dier en mens. De stof moet oraal worden toegediend. De duur van de test moet ten minste 90 dagen zijn. De onderzoeker dient de methode en frequentie van toediening, alsmede de lengte van de proeven duidelijk te motiveren.

De hoogste dosis moet zodanig worden gekozen dat zij schadelijke gevolgen aan het licht brengt. De laagste dosis mag geen aanwijzing voor toxiciteit geven.

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

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens de voorschriften van dit besluit bestudeerde stoffen kunnen de toxiciteitsproeven bij herhaalde toediening op gepaste en door de proefnemer verantwoorde wijze worden gewijzigd, behalve wanneer bij het onderzoek van de toxiciteit potentiëeringsverschijnselen of nieuwe toxische effecten zijn opgetreden.

3.3. Tolerantie bij het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is.

Over elk teken van intolerantie tijdens het overeenkomstig de eisen van deel 4, hoofdstuk I, punt 2, uitgevoerde onderzoek op het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is, moeten bijzonderheden worden verstrekt. Het desbetreffende onderzoek, de doseringen waarbij de intolerantie zich voordoet en de soorten en rassen dienen te worden gespecificeerd. Bijzonderheden omtrent eventuele onverwachte fysiologische veranderingen moeten eveneens worden verstrekt.

3.4. Toxiciteit met betrekking tot de voortplanting, inclusief teratogene werking

3.4.1. Onderzoek naar de uitwerking op de voortplanting.

Het doel van dit onderzoek is de mogelijke beschadiging van de mannelijke of vrouwelijke voortplantingsfunctie of schadelijke gevolgen voor de nakomelingen ten gevolge van de toediening van de onderzochte geneesmiddelen of stoffen te analyseren.

Wanneer het onderzoek stoffen of geneesmiddelen betreft voor dieren die voedingsmiddelen produceren, moet het onderzoek naar de gevolgen voor de voortplanting zich uitstrekken over twee generaties van ten minste één diersoort, gewoonlijk een knaagdier. De (het) onderzochte stof of produkt dient op een passende tijd voor de paring aan het mannelijke en het vrouwelijke dier te worden toegediend. Het toedienen moet worden voortgezet tot het spenen van de F₂-generatie. Er moeten ten minste drie doseringen worden toegepast. De hoogste dosering moet zodanig worden gekozen dat er schadelijke gevolgen aan het licht komen. De laagste dosering mag geen toxiciteit aantonen.

De beoordeling van de uitwerking op de voortplanting moet zijn gebaseerd op de vruchtbaarheid, dracht en moederlijk gedrag; het zogen en de groei en ontwikkeling van de F₁-generatie vanaf de bevruchting tot de volgroeiheid; de ontwikkeling van de F₂-generatie tot het spenen.

3.4.2. Onderzoek naar de effecten van embryonale en foetale toxiciteit, inclusief teratogene werking.

Bij stoffen of geneesmiddelen die bedoeld zijn om voor levensmiddelen producerende dieren te worden gebruikt, moet onderzoek worden gedaan naar de effecten van embryonale en foetale toxiciteit, inclusief teratogene werking. Dit onderzoek dient bij ten minste twee zoogdiersoorten te worden uitgevoerd, meestal het konijn en een ander knaagdier. De gedetailleerde uitvoering van het onderzoek (aantal dieren, doses, tijdstip van toediening en criteria voor de beoordeling van de resultaten) is afhankelijk van de stand van de wetenschappelijke kennis op het moment waarop de aanvraag wordt ingediend, en de statistische significantie van de resultaten. Het knaagdieronderzoek kan worden gecombineerd met het onderzoek naar de effecten op de voortplanting.

Wanneer stoffen of geneesmiddelen niet bedoeld zijn om bij levensmiddelen producerende dieren te worden gebruikt, is een onderzoek naar de effecten van embryonale en foetale toxiciteit, inclusief teratogene werking, vereist bij ten minste één soort, eventueel de soort waarvoor de stof bestemd is, indien het produkt bedoeld is om te worden gebruikt bij dieren die voor fokdoeleinden zouden kunnen worden gebruikt.

3.5. Mutagene werking

Mutageniteitsonderzoek heeft ten doel het vermogen van stoffen om overdraagbare veranderingen in het genetische materiaal van cellen tot stand te brengen, te beoordelen.

ques relatives au métabolisme du produit chez l'animal et chez l'homme. La substance soumise à l'essai doit être administrée par voie orale. La durée de l'essai doit être de 90 jours au minimum. L'expérimentateur doit clairement indiquer les raisons du choix du mode et du rythme des administrations ainsi que de la durée des essais.

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

L'appréciation des effets toxiques est faite sur la base de l'examen du comportement, de la croissance, de la formule sanguine et des épreuves fonctionnelles, particulièrement celles qui se rapportent 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.

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

3.3. Tolérance chez l'animal de destination

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

3.4. Toxicité au niveau de la reproduction y compris la tératogénicité

3.4.1. Etude des effets au niveau de la reproduction

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

Dans le cas de substances ou de médicaments destinés à des animaux produisant des denrées alimentaires, l'étude des conséquences sur la reproduction doit être pratiquée sur une espèce au moins, appartenant généralement, à l'ordre des rongeurs, et porter sur deux générations. La substance ou le médicament à l'étude est administré à des animaux mâles et femelles à des intervalles de temps déterminés précédant l'accouplement. L'administration doit être poursuivie jusqu'au sevrage des animaux de la génération F₂. Il convient d'utiliser au moins trois doses différentes. La dose la plus élevée doit normalement être choisie de façon à faire apparaître des effets nocifs. Les doses les plus faibles ne doivent produire aucun signe de toxicité.

L'appréciation des effets sur la reproduction est faite sur la base de l'examen de la fécondité, de la gestation et du comportement maternel; l'allaitement, la croissance et le développement sont observés chez les animaux de génération F₁ de la conception à la maturité; le développement des animaux de génération F₂ est étudié jusqu'au sevrage.

3.4.2. Etude des effets embryotoxiques et foetotoxiques y compris la tératogénicité

Dans le cas de substances ou de médicaments destinés aux animaux producteurs d'aliments, des études des effets embryotoxiques/foetotoxiques, dont la tératogénicité, doivent être effectuées. Ces études seront menées sur au moins deux espèces de mammifères, généralement un rongeur et le lapin. Les détails de l'expérimentation (nombre d'animaux, doses, heure d'administration et critères d'évaluation des résultats) dépendront de l'état des connaissances scientifiques à la date où la demande est déposée et du niveau de représentativité statistique devant être atteint par les résultats. L'étude sur le rongeur peut être associée à l'étude des effets sur la fonction reproductrice.

Dans le cas de substances ou médicaments non destinés à des animaux producteurs d'aliments, une étude des effets embryotoxiques/foetotoxiques, y compris la tératogénicité sera exigée sur au moins une espèce, qui peut être l'animal de destination, si le produit est destiné à des animaux qui pourraient être utilisés pour l'élevage.

3.5. Mutagénicité

L'épreuve de mutagénicité est destinée à apprécier s'il est possible qu'un produit induise des altérations transmissibles du matériel génétique cellulaire.

Van elke nieuwe stof die voor gebruik in diergeneesmiddelen is bestemd, moeten de mutagene eigenschappen worden beoordeeld.

Het aantal en de soorten proeven alsmede de criteria voor de beoordeling van de resultaten worden vastgesteld met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend.

3.6. Carcinogene werking

Gewoonlijk zal langdurig onderzoek naar carcinogene werking nodig zijn van die stoffen waaraan de mens wordt blootgesteld, en welke :

- een nauwe chemische verwantschap hebben met bekende carcinogenen;
- tijdens de mutageniteitsproeven resultaten hebben opgeleverd die op de mogelijkheid van een carcinogene werking wijzen;
- hebben geresulteerd in verdachte aanwijzingen tijdens het toxiciteitsonderzoek.

Met de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend, dient bij de opzet van het carcinogeniteitsonderzoek en de beoordeling daarvan rekening te worden gehouden.

3.7. Uitzonderingen

Wanneer een geneesmiddel voor lokale toepassing moet dienen, dient de systemische absorptie in het dier waarvoor het middel bestemd is, te worden onderzocht. Indien de systematische absorptie gering blijkt te zijn, kunnen de proeven inzake toxiciteit bij herhaalde toediening, toxiciteit bij voortplanting en de carcinogeniteitsproeven achterwege worden gelaten, tenzij :

— ingevolge de voorgeschreven gebruiksvoorwaarden orale opname van het geneesmiddel door het dier zal geschieden, of

— het geneesmiddel kan overgaan in een voedingsmiddel dat afkomstig is van het behandelde dier (intramammaire preparaten).

4. Overige voorschriften

4.1. Immunotoxiciteit

Wanneer er buiten de waargenomen effecten tijdens het onderzoek met betrekking tot herhaalde toediening bij dieren tevens sprake is van specifieke veranderingen in het gewicht van lymforganen en/of histologie en veranderingen in de celeeigenschappen van lymfweefsels, beenmerg of perifere leukocyten, moet de onderzoeker bepalen of vervolgonderzoek naar de uitwerking van het produkt op het immuunsysteem noodzakelijk is.

Bij de opzet van dit onderzoek en de beoordeling van de resultaten ervan dient de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend in acht te worden genomen.

4.2. Microbiologische eigenschappen van residuen

4.2.1. Mogelijke uitwerking op de menselijke darmflora

Het door residuen van antimicrobiële verbindingen voor de darmflora van de mens ontstane microbiologische risico dient te worden onderzocht met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend.

4.2.2. Mogelijke uitwerking op bij de industriële verwerking van levensmiddelen gebruikte micro-organismen.

In bepaalde gevallen kunnen proeven noodzakelijk zijn om vast te stellen of residuen problemen kunnen veroorzaken die de technologische processen bij de industriële verwerking van levensmiddelen nadelig kunnen beïnvloeden.

4.3. Waarnemingen bij de mens

Er dienen gegevens te worden verstrekt waaruit blijkt of er bestanddelen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik worden toegepast in geneesmiddelen voor de mens; in het bevestigende geval moet een rapport worden opgemaakt over elk waargenomen effect (met inbegrip van neveneffecten) op de mens, alsmede over de oorzaak daarvan, voor zover dit van belang kan zijn voor de beoordeling van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, waar nodig met behulp van testresultaten uit de literatuur; ingeval bestanddelen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik niet of niet meer voor geneesmiddelen voor de mens worden toegepast, moeten de redenen hiervoor worden vermeld.

5. Ecotoxiciteit

5.1. Het doel van het onderzoek naar de ecotoxiciteit van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik is de eventuele schadelijke gevolgen te kunnen beoordelen die het gebruik van het produkt voor het milieu kan hebben, en eventueel noodzakelijke voorzorgsmaatregelen ter beperking van deze risico's te kunnen specificeren.

5.2. Beoordeling van de ecotoxiciteit is verplicht bij elke aanvraag voor het in de handel brengen van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, met uitzondering van aanvragen die worden ingediend overeenkomstig artikel 2, 8° b) van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen.

Il convient d'évaluer les propriétés mutagènes éventuelles de toute nouvelle substance destinée à être utilisée dans des médicaments vétérinaires.

Le nombre et le type d'examen ainsi que les critères appliqués à l'appréciation de leurs résultats dépendront de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

3.6. Cancérogénéité

Des études de cancérogénéité à long terme seront généralement requises pour les substances auxquelles seront exposés des êtres humains, dans le cas où :

- ces substances présentent une analogie chimique étroite avec un agent cancérogène connu,
- il est apparu lors de l'étude des effets mutagènes qu'un effet cancérogène est à craindre,
- ces substances ont induit l'apparition de manifestations suspectes lors de l'étude de la toxicité.

La conception et l'appréciation des résultats des études de cancérogénéité doivent tenir compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

3.7. Dérogations

Dans le cas où un médicament est destiné à un 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, des essais de toxicité sur la fonction reproductrice et les essais de cancérogénéité peuvent être supprimés, sauf dans le cas où :

— il est prévu dans les conditions d'emploi recommandées que le médicament doit être administré par la voie orale ou si

— le médicament peut passer dans un produit alimentaire provenant de l'animal traité (implants mammaires).

4. Autres prescriptions

4.1. Immunotoxicité

Lorsque les effets observés chez l'animal au cours des études de toxicité par administration répétée comprennent des altérations du poids et/ou des propriétés histologiques des organes lymphoïdes et des transformations cellulaires des tissus lymphoïdes (moelle osseuse ou leucocytes du sang périphérique), il incombe à l'expérimentateur d'apprécier la nécessité d'effectuer des travaux complémentaires sur les actions du produit sur le système immunitaire.

L'élaboration de ce type d'études et l'appréciation des résultats doit tenir compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

4.2. Propriétés microbiologiques des résidus

4.2.1. Effets éventuels sur la flore intestinale humaine

Il convient d'étudier le risque microbiologique auquel les résidus de produits antimicrobiens exposent la flore intestinale humaine en tenant compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

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

Dans certains cas, il peut être nécessaire de procéder à des expériences visant à déterminer si les résidus présentent des inconvénients d'ordre technologique pour la transformation industrielle des denrées alimentaires.

4.3. Observations chez l'homme

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

5. Ecotoxicité

5.1. L'étude de l'écotoxicité d'un médicament vétérinaire a comme double objectif d'évaluer ses effets nocifs potentiels sur l'environnement et de rechercher toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques.

5.2. Il est obligatoire d'effectuer une évaluation de l'écotoxicité pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché relative à un médicament vétérinaire autre que les demandes déposées conformément aux dispositions de l'article 2, 8° b) de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments.

5.3. De beoordeling omvat normaliter twee fasen. In de eerste fase beoordeelt de onderzoeker de mate van eventuele blootstelling van het milieu aan het produkt, de werkzame bestanddelen of relevante metaboliëten, waarbij rekening wordt gehouden met :

- de soort waarvoor het bestemd is en het voorgestelde gebruikspatroon (massale of individuele toediening);
- de wijze van toediening, in het bijzonder de vermoedelijke omvang waarin het produkt rechtstreeks in het milieu terechtkomt;
- de mogelijke uitscheiding van het produkt, de werkzame bestanddelen of relevante metaboliëten in het milieu door behandelde dieren; de persistentie van deze stoffen;
- het opruimen van ongebruikte of afvalprodukten.

5.4. In de tweede fase, die betrekking heeft op de mate van blootstelling van het milieu aan het produkt en de beschikbare gegevens over de fysisch/chemische, farmacologische en/of toxicologische eigenschappen van de verbinding die tijdens de uitvoering van de volgens dit besluit vereiste andere proeven en onderzoeken zijn verkregen, overweegt de onderzoeker of een verder specifiek onderzoek naar de uitwerking van het produkt op bepaalde ecosystemen noodzakelijk is.

5.5. Naar behoefte kan verder onderzoek nodig zijn van :

- de levensloop en het gedrag in de bodem;
- de levensloop en het gedrag in water en lucht;
- de uitwerking op organismen in het water;
- de uitwerking op andere organismen dan waarvoor ze bedoeld zijn.

Dit verdere onderzoek dient te worden verricht overeenkomstig de methodes voorzien in bijlage V van het koninklijk besluit van 24 mei 1982 houdende de reglementering van het in de handel brengen van stoffen die gevaarlijk kunnen zijn voor de mens of voor zijn leefmilieu gewijzigd bij de koninklijke besluiten van 14 februari 1985 en 14 september 1989, of, indien deze methodes voor het testen van een eindpunt niet voldoen, overeenkomstig de internationaal erkende voorschriften, op het betreffende geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en/of, indien van toepassing, op zijn werkzame bestanddelen en/of op de uitgescheiden metaboliëten. Het aantal en de soort proeven alsmede de criteria voor de beoordeling ervan worden vastgesteld met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend.

HOOFDSTUK II. — *Overlegging van de gegevens en bescheiden*

Zoals bij ieder wetenschappelijk werk, moet het dossier inzake het veiligheidsonderzoek bevatten :

a) een inleiding ter bepaling van het ontwerp, eventueel met de nodige literatuuropgave;

b) een gedetailleerde beschrijving van de onderzochte stof, met vermelding van :

- de internationale algemene benaming (INN),
- de naam volgens de International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC),
- het nummer volgens de Chemical Abstract Service (CAS),
- de therapeutische en farmacologische indeling,
- de synoniemen en afkortingen,
- de structuurformule,
- de molekuulformule,
- het molekulgewicht,
- de mate van zuiverheid,
- de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van verontreinigingen,
- de beschrijving van fysische eigenschappen,
- het smeltpunt,
- het kookpunt,
- de dampspanning,
- de oplosbaarheid in water en organische oplosmiddelen, uitgedrukt in g/l, met aanduiding van de temperatuur,
- de dichtheid,
- de brekingsindex, het rotatiespectrum, enz.

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

5.3. Cette évaluation doit normalement être réalisée en deux étapes. Lors de la première étape, l'expérimentateur doit estimer l'étendue éventuelle de l'exposition à l'environnement du produit, de ses principes actifs ou de ses metaboliëtes appropriés, en tenant compte :

- des espèces de destination et du mode d'emploi proposé (par exemple traitement collectif ou individuel des animaux),
- du mode d'administration, notamment de la possibilité que le produit passe directement dans des écosystèmes,
- de l'excrétion éventuelle du produit, de ses principes actifs ou de ses metaboliëtes appropriés, dans l'environnement par les animaux traités; de leur persistance dans ces excréments;
- de l'élimination des déchets ou des produits non utilisés.

5.4. Lors de la seconde étape, il incombe à l'expérimentateur de décider s'il est nécessaire d'effectuer des recherches complémentaires spécifiques sur les effets du produit sur des écosystèmes particuliers compte tenu de l'étendue et de la durée de l'exposition du produit à l'environnement et des renseignements sur ses propriétés physiques/chimiques, pharmacologiques et/ou toxicologiques obtenus au cours des autres essais et épreuves exigés par le présent arrêté.

5.5. Des recherches complémentaires peuvent être nécessaires en ce qui concerne :

- le devenir et le comportement dans le sol;
- le devenir et le comportement dans l'eau et dans l'air;
- les effets sur les organismes aquatiques;
- les effets sur d'autres organismes auxquels le médicament n'est pas destiné.

Ces recherches complémentaires portant, selon le cas, sur le médicament vétérinaire et/ou la ou les substances actives et/ou les metaboliëtes excrétés, doivent être effectuées à l'aide des méthodes décrites à l'annexe V de l'arrêté royal du 24 mai 1982 réglementant la mise sur le marché de substances pouvant être dangereuses pour l'homme et son environnement modifié par les arrêtés royaux des 14 février 1985 et 14 septembre 1989, ou, lorsqu'une finalité n'est pas couverte adéquatement, à l'aide d'autres méthodes reconnues à l'échelle internationale. Le nombre d'essais réalisés, les types d'essais choisis et les critères d'appréciation des résultats dépendent de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

CHAPITRE II. — *Présentation des renseignements et documents*

Comme dans tout travail scientifique, le dossier des expérimentations sur la sécurité doit comprendre :

a) une introduction permettant de situer le sujet, accompagnée de toutes les données bibliographiques utiles;

b) la description détaillée de la substance à l'étude comprenant :

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

c) un plan expérimental détaillé avec la justification de la suppression éventuelle de certains essais prévus ci-dessus, une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés, en précisant l'espèce, la race et la souche des animaux et, si possible, leur nombre et les conditions d'hébergement et d'alimentation adoptées, en mentionnant, entre autres, s'ils sont exempts de germes pathogènes spécifiques (SPF);

d) alle gunstige en ongunstige resultaten die zijn verkregen, de oorspronkelijke gegevens, zo gedetailleerd dat een kritische beoordeling mogelijk is, onafhankelijk van de interpretatie die de auteur eraan geeft; ter verklaring en als voorbeeld kunnen de resultaten vergezeld gaan van illustraties;

e) een statistische analyse van de resultaten, indien de opzet der proeven zulks impliceert, en de variatie van de gegevens;

f) een objectieve beschouwing over de verkregen resultaten met de conclusies omtrent de veiligheid van het 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;

g) een gedetailleerde beschrijving en een diepgaande bespreking van de resultaten van de studie inzake de veiligheid van residuen in levensmiddelen en de samenhang met de beoordeling van de gevaren die zij inhouden voor de mens. De bespreking moet worden gevolgd door voorstellen die waarborgen dat elk gevaar voor de mens wordt uitgeschakeld door toepassing van op internationaal vlak erkende criteria, bij voorbeeld de dosis zonder waargenomen effect (NOEL) op dieren, voorstellen betreffende de keuze van een veiligheidsfactor en een aanvaardbare dagelijkse opname (ADI);

h) een diepgaande bespreking van eventuele risico's voor personen die het geneesmiddel bereiden of het aan dieren toedienen, gevolgd door voorstellen voor passende maatregelen ter vermindering van de risico's;

i) een diepgaande bespreking van de risico's die het gebruik van het diergeneesmiddel in praktijkomstandigheden kan inhouden voor het milieu, gevolgd door voorstellen voor vermindering van de risico's;

j) alle gegevens die nodig zijn om de clinicus zo goed mogelijk voor te lichten omtrent het nut van het voorgelegde produkt; de bespreking moet worden aangevuld met suggesties aangaande de neveneffecten en de behandelingsmogelijkheden in geval van acute toxische reacties bij het dier waaraan het geneesmiddel wordt toegediend;

k) een afrondend deskundigenrapport dat een gedetailleerde kritische analyse bevat van de hierboven vermelde gegevens, opgesteld met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend, alsmede een gedetailleerde samenvatting van alle resultaten van het relevante veiligheidsonderzoek en nauwkeurige literatuuropgave.

B. Onderzoek aan residuen

HOOFDSTUK I. — Uitvoering van het onderzoek

1. Inleiding

In de zin van 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.

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

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

Wat de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik bij dieren die bestemd zijn voor voedselproductie betreft, moet de documentatie over residuen aantonen :

1. in welke mate en hoe lang residuen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik of de metabolieten ervan overblijven in de weefsels van het behandelde dier of in de van deze dieren verkregen levensmiddelen;

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

3. dat er praktische analysemethoden voor routinegebruik beschikbaar zijn om te controleren of de wachttijd in acht wordt genomen.

2. Metabolisme en kinetiek van residuen

2.1. Farmacokinetiek (absorptie, distributie, biotransformatie, uitscheiding)

Farmacokinetisch onderzoek van residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik heeft ten doel de absorptie, de verdeling, de biotransformatie en de uitscheiding van het produkt bij de dieren waarvoor het bestemd is, te kunnen beoordelen.

d) tous les résultats obtenus, favorables et défavorables. Les données originales détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. A titre d'explication, les résultats peuvent être accompagnés d'exemples;

e) une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle s'impose compte tenu de la programmation des essais et des écarts obtenus;

f) une discussion objective des résultats aboutissant à des conclusions relatives à la sécurité du produit sur les marges de sécurité chez l'animal soumis à l'essai et l'animal de destination et sur ses effets secondaires possibles, son champ d'application, les doses actives et les incompatibilités éventuelles;

g) une description détaillée et une discussion approfondie des résultats de l'étude portant sur l'innocuité des résidus dans les denrées alimentaires et de leur pertinence pour l'appréciation des dangers que présentent ces résidus pour l'homme. Cette discussion doit être suivie de propositions visant à garantir que tout danger pour l'homme est écarté grâce à l'application de critères d'appréciation reconnus au plan international, comme la dose sans effet chez l'animal et de propositions relatives à un facteur de sécurité et à la dose journalière acceptable (DJA);

h) une discussion approfondie de tous les dangers auxquels sont exposées les personnes chargées de la préparation et de l'administration du médicament aux animaux, suivie de propositions de mesures appropriées pour réduire ces dangers;

i) une discussion approfondie de tous les dangers possibles auxquels l'emploi du médicament dans les conditions proposées expose l'environnement, suivie de propositions de mesures appropriées pour réduire ces dangers;

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

k) un rapport d'expert conclusif contenant une analyse critique détaillée des informations visées ci-dessus, élaborée à la lumière de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et accompagnée d'un résumé détaillé de tous les essais de sécurité pertinents et de références bibliographiques exactes.

B. Etude des résidus

CHAPITRE Ier. — Conduite des essais

1. Introduction

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 question a été administré.

L'étude des résidus a pour objet de déterminer, d'une part, si des résidus persistent dans les denrées alimentaires provenant des animaux traités et, dans l'affirmative, dans quelle mesure et dans quelles conditions et, d'autre part, les délais d'attente qui doivent être respectés pour écarter tout risque pour la santé humaine et/ou inconvenient pour la transformation industrielle des produits alimentaires.

Pour apprécier le danger que présentent les résidus, il faut rechercher leur présence éventuelle chez les animaux traités dans les conditions d'utilisation conseillées et étudier leurs effets.

Dans le cas de médicaments vétérinaires destinés à des animaux qui produisent des denrées alimentaires, la documentation sur les résidus devra mettre en évidence :

1. dans quelle mesure et pendant combien de temps les résidus de médicaments vétérinaires persistent dans les tissus des animaux traités ou dans les denrées alimentaires qui en proviennent;

2. la possibilité de définir des délais d'attente réalistes, pouvant être respectés dans les conditions d'élevage utilisées et susceptibles d'écarter tout risque pour la santé du consommateur de denrées alimentaires provenant d'un animal traité ou inconvenient pour la transformation industrielle des denrées alimentaires;

3. l'existence de méthodes de contrôle pratiques de routine, permettant de vérifier le respect du délai d'attente.

2. Métabolisme et cinétique des résidus

2.1. Pharmacocinétique (absorption, distribution, biotransformation, excrétion)

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

Het eindproduct of een biologisch gelijkwaardige formulering moet in de hoogste aanbevolen dosis aan de diersoort waarvoor het bedoeld is, worden toegediend.

Wat de toedieningswijze betreft, dient de mate van absorptie van het geneesmiddel volledig te worden beschreven. Als blijkt dat de systemische absorptie van produkten voor lokale toediening verwaarloosbaar is, is verder residuonderzoek niet vereist.

De verdeling van het geneesmiddel in het dier waarvoor het bestemd is, moet worden beschreven; met de mogelijkheid van binding aan plasma-eiwitten of overgang naar melk of eieren en van accumulatie van lipofiele stoffen moet rekening worden gehouden.

De routes voor uitscheiding van het produkt in het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is, moeten worden beschreven. De belangrijkste metaboliëten dienen te worden geïdentificeerd en gekarakteriseerd.

2.2. Depletie van residuen

Het doel van deze studies, waarin de snelheid wordt gemeten waarmee residuen in het behandelde dier na de laatste toediening van het geneesmiddel verdwijnen, is bepaling van de wachttijd mogelijk te maken.

Op verschillende tijden nadat het proefdier de laatste dosis van het geneesmiddel heeft gekregen, moeten de aanwezige hoeveelheden residu worden bepaald via fysische, chemische of biologische methoden; de technische procedures en de betrouwbaarheid en gevoeligheid van de toegepaste methoden moeten worden vermeld.

3. Gebruikelijke analysemethoden voor de detectie van residuen

Er dienen procedures te worden voorgesteld die bij een routineonderzoek kunnen worden gehanteerd en die zo gevoelig zijn dat overschrijding van de wettelijk toegestane maximale grenswaarden voor residuen zonder uitzondering worden ontdekt.

De voorgestelde analysemethode dient gedetailleerd te worden beschreven. Tevens moet de methode worden gevalideerd en moet deze geschikt zijn voor gebruik bij routinecontroles op residuen onder normale omstandigheden.

De volgende eigenschappen moeten worden beschreven :

- specificiteit,
- nauwkeurigheid, inclusief de gevoeligheid,
- precisie,
- detectielimiet,
- kwantificatiegrenzen,
- uitvoerbaarheid en toepasbaarheid onder normale laboratoriumomstandigheden,
- storingsgevoeligheid.

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

HOOFDSTUK II

Overlegging van de gegevens en bescheiden

Zoals bij elk wetenschappelijk werk, moet het dossier inzake residucontrole het volgende bevatten :

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

b) een gedetailleerde analyse van het produkt, met vermelding van :

- de samenstelling,
- de graad van zuiverheid,
- de batch-analyse,
- het verband met het eindproduct,
- de specifieke activiteit en de radiologische zuiverheid van gelabelde stoffen,
- de plaats van gelabelde atomen in het molecuul;

c) een gedetailleerde beschrijving van de opzet van de proeven, met een motivering voor het eventueel ontbreken van sommige van de hierboven voorgeschreven proeven, een omschrijving van de gevolgde methoden, de apparaten en het materiaal waarvan gebruik werd gemaakt, de soort, het ras of de stam van de dieren, hun herkomst, hun aantal en de omstandigheden waaronder ze werden gehuisvest en gevoederd;

d) alle gunstige en ongunstige resultaten die zijn verkregen en de oorspronkelijke gegevens, zodanig gedetailleerd dat een kritische beoordeling mogelijk is, onafhankelijk van de interpretatie die de auteur eraan geeft. De resultaten kunnen eventueel vergezeld gaan van illustraties;

e) een statistische beoordeling van de resultaten, indien de opzet van de proeven zulks impliceert, en de variantie in de gegevens;

Le produit final, ou une préparation équivalente d'un point de vue biologique, est administré à l'espèce de destination à la dose maximale recommandée.

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

La distribution du médicament dans le corps de l'animal de destination doit être décrite; la possibilité de fixation à une protéine du plasma, ou le passage dans le lait ou dans les oeufs ainsi que l'accumulation de composés lipophiles doivent être étudiés.

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

2.2. Déplétion des résidus

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

La teneur en résidus doit être déterminée à des temps variés après la dernière administration du médicament à l'animal soumis à l'essai en appliquant des méthodes physiques, chimiques ou biologiques appropriées; le mode opératoire ainsi que la fiabilité et la sensibilité de la méthode utilisée doivent être indiqués.

3. Méthode d'analyse de routine pour la détermination des résidus

Il convient de proposer des procédures analytiques réalisables au cours d'un examen de routine et dont le degré de sensibilité permet de détecter avec certitude tout dépassement des limites légalement autorisées de la teneur en résidus.

La méthode analytique proposée, qui doit être décrite en détail, doit être validée et suffisamment simple pour être utilisable dans des conditions normales de contrôle de routine des résidus.

Les caractéristiques suivantes de la méthode doivent être indiquées :

- spécificité,
- exactitude, y compris la sensibilité,
- précision,
- limite de détection,
- limite de quantification,
- praticabilité et applicabilité dans des conditions normales de laboratoire;
- sensibilité aux interférences.

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

CHAPITRE II

Présentation des renseignements et documents

Comme dans tout travail scientifique, le dossier relatif aux résidus doit comprendre :

a) une introduction permettant de situer le sujet, accompagnée de toutes les données bibliographiques utiles;

b) une description détaillée du médicament comprenant :

- la composition,
- le degré de pureté,
- l'identification du lot,
- la relation avec le produit fini,
- l'activité spécifique et la pureté isotopique des substances marquées,
- la position des atomes marqués dans la molécule;

c) un protocole d'essai détaillé justifiant toute suppression d'un quelconque des essais prévus ci-dessus, comportant une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés, et précisant l'espèce, la race et la souche des animaux et, si possible, leur nombre et les conditions d'hébergement et d'alimentation adoptées;

d) tous les résultats obtenus, favorables et défavorables. Les données originales doivent être suffisamment détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. Les résultats peuvent être accompagnés d'exemples;

e) une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle s'impose compte tenu de la programmation des essais et des écarts obtenus;

f) een objectieve beschouwing over de verkregen resultaten, gevolgd door voorstellen voor maximumwaarden voor residuen van werkzame bestanddelen van het produkt, met vermelding van het desbetreffende indicator-residu in de betreffende weefsels, alsmede voorstellen betreffende de wachttijden die nodig zijn om te verzekeren dat in de van behandelde dieren afkomstige voedingsmiddelen geen residuen aanwezig zijn die gevaar voor consumenten kunnen opleveren;

g) een afsluitend deskundigenrapport waarin een gedetailleerde kritische analyse van de bovenvermelde informatie wordt gegeven met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier is ingediend, alsmede een gedetailleerde samenvatting van de resultaten van de proeven en een nauwkeurige literaturopgave.

DEEL 4. — *Pre-klinische en klinische proeven*

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, worden overgelegd overeenkomstig de in de hoofdstukken I, II en III hieronder vervatte voorschriften.

HOOFDSTUK I. — *Pre-klinische eisen*

Pre-klinisch onderzoek ter vaststelling van de farmacologische werking en de tolerantie van het produkt is noodzakelijk.

A. Farmacologie

A. 1. Pharmacodynamica

Het onderzoek van de farmacodynamica moet op tweeërlei wijze worden verricht.

In de eerste plaats moeten op toereikende wijze de werkmecanismen en de farmacologische effecten worden omschreven die aan de aanbevolen praktische toepassingen ten grondslag liggen, waarbij de resultaten in kwantitatieve vorm worden uitgedrukt, bij voorbeeld de dosis-effect curves, tijd-effect-curves, enz., en zoveel mogelijk in vergelijking met een produkt waarvan de werkzaamheid goed bekend is. Indien voor een werkzaam bestanddeel een grotere werkzaamheid wordt aangegeven, moet het verschil worden aangetoond en moet blijken dat dit statistisch significant is.

In de tweede plaats dient de onderzoeker een totale farmacologische beoordeling van het werkzame bestanddeel te geven, waarbij bijzondere aandacht moet worden geschonken aan de mogelijkheid van bijwerkingen. In het algemeen behoren de belangrijkste functies te worden onderzocht.

De onderzoeker dient het effect van de wijze van toediening, de formulering, enz. op de farmacologische werkzaamheid van het werkzame bestanddeel te analyseren.

De onderzoeken dienen te worden geïntensiveerd wanneer de aanbevolen dosis in de buurt ligt van de dosis die tot bijwerkingen kan leiden.

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

Tenzij een goede motivering is gegeven van het tegendeel, moet elke eventuele kwantitatieve modificatie van de effecten na herhaalde toediening van de stof worden onderzocht.

Combinaties van werkzame stoffen kunnen het resultaat zijn van hetzij farmacologische premissen, hetzij klinische indicaties. In het eerste geval moet het farmacodynamische en/of farmacokinetische onderzoek de interacties aantonen die de combinatie als zodanig voor klinisch gebruik aanbevelenswaardig maken. In het tweede geval, waarin de wetenschappelijke rechtvaardiging van de combinatie op de klinische beproefing gebaseerd moet zijn, dient te worden nagegaan of de van de combinatie verwachte effecten kunnen worden aangetoond bij dieren; 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.

A.2. Pharmacokinetica

Farmacokinetische basisinformatie betreffende een nieuw werkzaam bestanddeel is over het algemeen nuttig in een klinische context.

Farmacokinetische doelstellingen kunnen in twee hoofdgebieden worden verdeeld :

i) beschrijvende farmacokinetiek die zich richt op de evaluatie van basisparameters, zoals verdwijning uit het lichaam, verdelingsvolume(s), gemiddelde verblijftijd, enz.;

ii) gebruik van deze parameters voor onderzoek naar de relaties tussen doseringsschema, plasma- en weefselconcentratie en farmacologische, therapeutische of toxische werking.

f) une discussion objective des résultats obtenus, suivie de propositions concernant des limites maximales de résidus pour les substances actives contenues dans le produit, en précisant le résidu marqueur et les tissus cibles concernés; d'autres propositions doivent être formulées au sujet des délais d'attente nécessaires pour garantir que les denrées alimentaires provenant d'animaux traités ne contiennent pas de résidus susceptibles de constituer un danger pour le consommateur;

g) un rapport d'expert conclusif contenant une analyse critique détaillée des éléments cités ci-dessus à la lumière de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier, accompagnée d'un résumé détaillé de tous les résultats d'analyse des résidus et de références bibliographiques exactes.

4^e PARTIE. — *Essais précliniques et cliniques*

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments sont présentés conformément aux prescriptions des chapitres Ier, II et III ci-après.

CHAPITRE Ier. — *Exigences d'ordre préclinique*

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

A. Pharmacologie

A. 1. Pharmacodynamie

Cette étude doit être effectuée en suivant deux principes distincts.

D'une part, elle doit décrire de manière adéquate le mécanisme d'action et les effets pharmacologiques, 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 une efficacité supérieure, la différence doit être démontrée et statistiquement significative.

D'autre part, l'expérimentateur doit fournir une appréciation pharmacologique globale du principe actif, en visant spécialement la possibilité d'effets secondaires. En général, il convient d'explorer les principales fonctions.

Il incombe à l'expérimentateur d'étudier l'effet de la voie d'administration, de la formule, etc. sur l'activité pharmacologique du principe actif.

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

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

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

Les associations médicamenteuses peuvent résulter soit de prémisses pharmacologiques, soit d'indications cliniques. Dans le premier cas, les études pharmacodynamique et/ou pharmacocinétique doivent 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 convient de rechercher si les effets attendus de l'association peuvent être mis en évidence chez l'animal et de contrôler au minimum l'importance des effets secondaires. Si une association renferme une substance active nouvelle, cette dernière doit avoir fait l'objet d'une étude approfondie préalable.

A.2. Pharmacocinétique

Pour les nouveaux principes actifs, il est souvent utile dans le cadre clinique de disposer des données pharmacocinétiques fondamentales.

Les objectifs des études pharmacocinétiques peuvent être classés selon leur appartenance à deux principaux domaines :

i) les études pharmacocinétiques descriptives qui permettent l'évaluation de paramètres fondamentaux tels que la dépuration du corps, le ou les volumes de distribution, le temps de persistance moyen, etc.;

ii) l'utilisation de ces paramètres pour étudier la relation entre le régime d'administration, la concentration dans le plasma et dans les tissus et les effets pharmacologiques, thérapeutiques ou toxiques.

Voor de soorten waarvoor de geneesmiddelen zijn bestemd, is farmacokinetisch onderzoek in de regel noodzakelijk om middelen met de grootst mogelijke werkzaamheid en onschadelijkheid te kunnen toepassen. Dergelijk onderzoek is vooral nuttig omdat het de clinicus helpt bij het vaststellen van doseringsschema's (toedieningsmethode en -plaats, dosis, doseringsinterval, aantal toedieningen, enz.) en bij het invoeren van doseringsschema's in overeenstemming met bepaalde populatievariabelen (bij voorbeeld leeftijd, ziekte). Dit onderzoek kan bij een aantal dieren meer rendement opleveren en verschaft in het algemeen meer informatie dan het traditionele dosis-titratieonderzoek.

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens de bepalingen van dit besluit bestudeerde stoffen kunnen de farmacokinetische onderzoeken van de vaste combinatie achterwege blijven indien kan worden gemotiveerd dat de toediening van de werkzame bestanddelen als vaste combinatie geen verandering in de farmacokinetische eigenschappen ervan teweeg brengt.

A.2.1. Biologische beschikbaarheid/bio-equivalentie.

Er dient passend onderzoek naar de biologische beschikbaarheid te worden verricht ter vaststelling van bio-equivalentie :

- in geval van vergelijking van een opnieuw geformuleerd produkt met het bestaande produkt;
- in geval van vergelijking van een nieuwe met een reeds bestaande wijze of route van toediening;
- in alle gevallen vermeld in artikel 2, 8° b) b.l), eerste, tweede en derde streepje van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen.

B. Tolerantie bij het doeldier

Deze studie moet worden uitgevoerd bij alle doeldiersoorten. Zij is erop gericht bij alle diersoorten waarvoor het geneesmiddel bestemd is, lokale en algemene tolerantiestudies te verrichten, ten einde een getolereerde dosis die groot genoeg is om een adequate veiligheidsmarge te bepalen en om de klinische intolerantiesymptomen bij toediening langs de aanbevolen weg(en) vast te stellen, voor zover dat kan worden bereikt door verhoging van de therapeutische dosis en/of de duur van de behandeling. In het rapport van de proefnemingen moeten zoveel mogelijk bijzonderheden worden verstrekt over de verwachte farmacologische effecten en de ongewenste neveneffecten, waarbij deze laatste moeten worden beoordeeld met inachtneming van de eventueel zeer hoge waarde van de gebruikte dieren.

Het geneesmiddel wordt ten minste via de aanbevolen wijze van toediening toegediend.

C. Resistentie

In geval van geneesmiddelen die worden gebruikt ter voorkoming of behandeling van besmettelijke dierziekten of parasietenplagen, moeten gegevens worden verstrekt inzake het ontstaan van resistente organismen.

HOOFDSTUK II. — *Klinische eisen*

1. Algemene principes

De klinische proeven hebben ten doel de werking van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik na toediening van de aanbevolen doses aan te tonen of te bevestigen en de indicaties en contra-indicaties naar gelang van soort, leeftijd, ras en geslacht, de gebruiksaanwijzing, eventuele neveneffecten ervan en de veiligheid en tolerantie onder normale gebruiksomstandigheden vast te stellen.

Tenzij anderszins gerechtvaardigd, moet klinisch onderzoek met controlegroepen (gecontroleerd klinisch onderzoek) worden verricht. De werking dient te worden vergeleken met de werking van een placebo of met afwezigheid van behandeling en/of met de werking van een toegelaten geneesmiddel waarvan bekend is dat het een therapeutische werking heeft. Alle verkregen resultaten, zowel de positieve als de negatieve, dienen te worden vermeld.

De bij het stellen van de diagnose toegepaste methoden moeten worden vermeld. De resultaten moeten worden beschreven door middel van kwantitatieve of conventionele klinische criteria. Er dienen adequate statistische methoden te worden gebruikt en gemotiveerd.

Indien een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik primair bedoeld is om de prestaties te verhogen, dan moet bijzondere aandacht geschonken worden aan :

- het produktierendement van het dier;
- de kwaliteit van het dierlijk produkt (organoleptische, hygiënische, technologische eigenschappen en voedingswaarde);
- de voedingsefficiëntie en de groei van het dier;
- de algemene gezondheidsstatus van het dier.

De uit het onderzoek verkregen informatie dient door gegevens uit de praktijk te worden bevestigd.

Les études pharmacocinétiques réalisées chez l'animal de destination sont en règle générale nécessaires pour utiliser les médicaments avec un maximum d'efficacité et de sécurité. Ces études sont particulièrement utiles pour aider le clinicien à établir le régime d'administration (voie et site d'administration, posologie, fréquence et nombre des administrations, etc.) et à l'adapter à certains paramètres de la population (par exemple l'âge, la maladie). Chez certains animaux, ces études sont plus efficaces que les études classiques par titration et, d'une manière générale, elles fournissent davantage d'informations.

Dans le cas d'associations nouvelles de médicaments déjà connus et étudiés selon les dispositions du présent arrêté, les recherches pharmacocinétiques concernant l'association déterminée ne sont pas exigées si le fait que l'administration des principes actifs sous la forme d'une association déterminée ne modifie pas leurs propriétés pharmacocinétiques peut être justifié.

A.2.1. Biodisponibilité/bioéquivalence

Il convient d'évaluer la biodisponibilité pour déterminer la bioéquivalence :

- lorsqu'une nouvelle formule d'un médicament est comparée à la formule existante;
- lorsqu'une nouvelle méthode ou une nouvelle voie d'administration est comparée avec celle qui est déjà établie;
- dans tous les cas visés à l'article 2, 8° b) b.l), premier, deuxième et troisième tirets de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments.

B. 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 toutes les espèces animales de destination, des essais de tolérance locale et générale permettant de fixer une dose tolérée suffisamment large pour établir une marge de sécurité adéquate et les symptômes cliniques d'intolérance par la ou les voies d'administration recommandées, dans la mesure où il est possible d'y parvenir en augmentant la dose thérapeutique et/ou la durée du traitement. Le protocole des expérimentations doit comprendre un maximum de précisions sur les effets pharmacologiques attendus et les effets secondaires indésirables, ceux-ci devant être estimés en tenant compte de la valeur des animaux utilisés, qui peut être très élevée.

Le médicament est administré par la voie d'administration recommandée au moins.

C. Résistance

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

CHAPITRE II. — *Exigences d'ordre clinique*

1. Principes généraux

Les essais cliniques ont pour but de mettre en évidence ou de fournir des preuves à l'appui de l'effet du médicament vétérinaire administré à la dose recommandée, de préciser ses indications et contre-indications en fonction de l'espèce, de l'âge, de ses modalités d'emploi, de ses effets secondaires éventuels et de son innocuité dans les conditions normales d'emploi.

Sauf justification, les essais cliniques doivent être conduits en utilisant des animaux témoins (essais cliniques contrôlés). Il y a lieu de comparer l'effet thérapeutique obtenu avec celui que l'on obtient avec un placebo ou sans traitement et/ou avec celui d'un médicament déjà utilisé dont l'effet thérapeutique est connu. Tous les résultats obtenus, qu'ils soient positifs ou négatifs, doivent être indiqués.

Les méthodes utilisées pour établir le diagnostic doivent être précisées. Les résultats doivent être présentés en ayant recours à des critères cliniques quantitatifs ou conventionnels. Des méthodes statistiques appropriées doivent être utilisées et justifiées.

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

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

Les données expérimentales doivent être confirmées par des données obtenues dans les conditions d'utilisation.

Wanneer de aanvrager met betrekking tot bijzondere therapeutische indicaties kan aantonen dat hij geen volledige gegevens over de therapeutische werking kan verstrekken, omdat :

- a) de indicaties naar aanleiding waarvoor het geneesmiddel is bedoeld, zo weinig voorkomen dat van de aanvrager redelijkerwijs niet kan worden verwacht dat hij volledige bewijzen verstrekt,
- b) bij de huidige stand van de wetenschap het verstrekken van volledige informatie niet mogelijk is, kan de vergunning voor het in de handel brengen uitsluitend onder de volgende voorwaarden worden verleend :

a) het betreffende geneesmiddel mag slechts op voorschrift van de dierenarts worden verstrekt en in sommige gevallen alleen onder streng toezicht van de dierenarts worden toegediend;

b) in de bijsluiters en eventuele andere informatie moet de aandacht van de dierenarts erop worden gevestigd, dat in bepaalde gespecificeerde opzichten de beschikbare gegevens over het betreffende geneesmiddel voortsnog onvolledig zijn.

2. Uitvoering van de proeven

Alle klinische diergeneeskundige proeven moeten worden uitgevoerd overeenkomstig een weloverwogen gedetailleerd voorschrift dat voor het begin van de proeven schriftelijk moet worden vastgelegd. Het toezicht op het welzijn van de proefdieren valt onder de verantwoordelijkheid van de dierenarts; bij het uitwerken van alle voorschriften inzake proeven en gedurende de volledige uitvoering van de proef dient hierna volledig rekening te worden gehouden.

Voor de organisatie, de uitvoering, het verzamelen van gegevens, documentatie en controle van de klinische proeven zijn vooraf opgestelde systematische schriftelijke procedures vereist.

Vóór het begin van elk onderzoek dient, nadat deze is geïnformeerd, toestemming van de eigenaar van de bij de proeven te gebruiken dieren te worden verkregen en vastgelegd. De eigenaar van de dieren dient in het bijzonder schriftelijk te worden ingelicht omtrent de consequenties van deelneming aan de proeven voor de latere beschikbaarstelling van de behandelde dieren en het gebruik van deze dieren voor voedingsmiddelen. Een door de eigenaar van de dieren medeontekende en gedateerde kopie van deze mededeling moet bij de documentatie over de proeven worden gevoegd.

Tenzij de proef als een blind onderzoek wordt uitgevoerd, zijn de bepalingen van de artikelen 43 tot en met 47 van richtlijn 81/851/EEG betreffende de etikettering van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik op dezelfde wijze van toepassing op de etikettering van formuleringen voor gebruik bij diergeneeskundige klinische proeven. In alle gevallen moeten op het etiket duidelijk zichtbaar en onuitwisbaar de woorden « alleen voor diergeneeskundig klinisch onderzoek » worden vermeld.

HOOFDSTUK III. — Gegevens en bescheiden

Evenals bij elk wetenschappelijk werk, moet het dossier over de werkzaamheid een inleiding bevatten waarin het onderwerp wordt gedefinieerd, vergezeld gaand van alle bruikbare literatuurgegevens.

Alle pre-klinische en klinische documentatie moet voldoende gegevens bevatten om een objectieve beoordeling mogelijk te maken. Alle onderzoeken en proeven, met zowel gunstige als ongunstige uitslag voor de aanvrager, dienen te worden vermeld.

1. Verslagen over pre-klinisch onderzoek

Waar mogelijk moeten gegevens worden overgelegd over de resultaten van :

- a) proeven waarmee de farmacologische werking is aangetoond;
- b) proeven waarmee het farmacologische mechanisme waaraan de therapeutische werking ten grondslag ligt, is aangetoond;
- c) proeven waarin de voornaamste farmacokinetische processen zijn aangetoond.

Indien zich tijdens de uitvoering van de proeven onverwachte effecten voordoen, dan dienen deze gedetailleerd te worden vermeld.

Bovendien moet met betrekking tot alle pre-klinische onderzoeken de volgende informatie worden verstrekt :

- a) een samenvatting;
- b) een gedetailleerd proefprotocol met vermelding van de methoden, de gebruikte apparaten en materialen, bijzonderheden betreffende soort, leeftijd, gewicht, geslacht, aantal, ras en stam van de dieren, alsmede een specificatie van dieren, dosis, wijze en schema van toediening;
- c) waar van toepassing, een statistische analyse van de resultaten;
- d) een objectieve discussie van de verkregen resultaten waarop conclusies betreffende de onschadelijkheid en werkzaamheid van het produkt zijn gebaseerd.

Gehele of gedeeltelijke weglating van deze gegevens moet worden verklaard.

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 le médicament en question se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir des renseignements complets,

b) l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner des renseignements complets, l'autorisation de mise sur le marché ne peut être délivrée qu'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, les renseignements existants sur le médicament en question sont encore incomplets.

2. Conduite des essais

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

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

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

A moins que l'essai ne soit conduit en aveugle, les dispositions des articles 43 à 47 de la directive 81/851/CEE relative à l'étiquetage des médicaments vétérinaires s'appliquent par analogie aux préparations destinées à des essais cliniques vétérinaires. Dans tous les cas, la mention « pour essais cliniques vétérinaires uniquement » doit être appliquée sur l'étiquette d'une manière visible et indélébile.

CHAPITRE III. — Renseignements et documents

Comme dans tout travail scientifique, le dossier sur l'efficacité doit comprendre une introduction permettant de situer le sujet accompagné de toutes les données bibliographiques utiles.

Tous les documents relatifs aux essais précliniques et cliniques doivent être suffisamment détaillés pour permettre une appréciation objective de la demande. Toutes les recherches et tous les essais doivent être rapportés, qu'ils soient favorables ou défavorables au demandeur.

1. Fiches d'observations précliniques

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

- a) des essais démontrant les actions pharmacologiques;
- b) des essais démontrant les mécanismes pharmacologiques responsables de l'effet thérapeutique;
- c) des essais démontrant les principaux processus pharmacocinétiques.

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

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

- a) un résumé;
- b) un plan expérimental détaillé avec une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés en précisant l'espèce, l'âge, le poids, le sexe, la race ou la souche des animaux, l'identification des animaux, la dose et la voie d'administration ainsi que la programmation des administrations;
- c) une analyse statistique des résultats, le cas échéant;
- d) une discussion objective des résultats aboutissant à des conclusions sur l'innocuité et l'efficacité du médicament.

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

2.1. Verslagen over klinisch onderzoek

De onderzoekers dienen alle bijzonderheden te vermelden op afzonderlijke verslagbladen bij individuele behandeling en collectieve verslagbladen bij collectieve behandeling.

De volgende bijzonderheden dienen te worden vermeld :

a) naam, adres, functie en bevoegdheden van de met het onderzoek belaste persoon;

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

c) bijzonderheden over het proefprotocol, met een beschrijving van de gevolgde methoden, met inbegrip van methoden voor aselechte indeling en blind onderzoek, bijzonderheden over wijze en schema van toediening, de dosi's, specificatie van de proefdieren, de soort, het ras of de stam, leeftijd, gewicht, geslacht en fysiologische status;

d) de fok- en voedermethoden, met vermelding van de samenstelling van het voeder en de aard en hoeveelheid van eventuele toevoegingen in het voeder;

e) (zo volledig mogelijk) anamnese, het voorkomen en verloop van eventuele intercurrente ziekten;

f) de diagnose en de manier waarop deze wordt gesteld;

g) symptomen en ernst van de ziekte, indien mogelijk volgens de conventionele criteria;

h) een exacte beschrijving van de bij het onderzoek toegepaste formulering;

i) de dosering van het geneesmiddel, de methode, wijze en frequentie van toediening en eventuele tijdens de toediening (duur van de injectie, enz.) getroffen voorzorgsmaatregelen;

j) de duur van de behandeling en de daaropvolgende observatieperiode;

k) alle bijzonderheden betreffende andere geneesmiddelen dan die welke in onderzoek zijn, die tijdens de onderzoeksperiode hetzij voor of tegelijkertijd met het testproduct zijn toegediend en, in het laatste geval, bijzonderheden over waargenomen interacties;

l) alle resultaten van de klinische proeven (inclusief ongunstige of negatieve resultaten) met volledige vermelding van de klinische waarnemingen en de resultaten van de objectieve proeven inzake de werking (laboratoriumanalyses, fysiologische proeven) die voor beoordeling van de toepassing zijn vereist; de toegepaste technieken dienen te worden aangegeven en de significantie van eventuele variaties in de resultaten te worden verklaard (zoals variaties in methoden, tussen de diverse dieren of in de effecten van de medicatie); aantonen van de farmacodynamische werking in dieren is op zich niet voldoende om conclusies betreffende enig therapeutisch effect te rechtvaardigen;

m) alle bijzonderheden betreffende alle waargenomen secundaire effecten, schadelijk of onschadelijk, en alle als gevolg daarvan genomen maatregelen; het verband tussen oorzaak en gevolg dient, indien mogelijk, te worden onderzocht;

n) de uitwerking op het functioneren van de dieren (bij voorbeeld leg, melkproductie en voortplantingsfunctie);

o) effecten op de kwaliteit van voedingsmiddelen die van behandelde dieren worden verkregen, vooral wanneer het gaat om geneesmiddelen die bedoeld zijn om te worden gebruikt om de resultaten te verbeteren;

p) een conclusie over elk afzonderlijk geval of, in geval van collectieve behandeling, over elk collectief geval.

Weglating van gegevens betreffende één of meer van de punten a) tot en met p) moet worden gemotiveerd.

De voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik verantwoordelijke persoon dient alle noodzakelijke regelingen te treffen om zeker te stellen dat de oorspronkelijke documenten die de basis voor de verstrekte gegevens vormen, gedurende ten minste vijf jaar na het vervallen van de toestemming voor het in de handel brengen van het product worden bewaard.

2.2. Samenvatting en conclusies van klinische waarnemingen

Van elk klinisch onderzoek moeten de klinische waarnemingen worden samengevat in een overzicht van de proeven en de resultaten ervan, met in het bijzonder vermelding van :

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

b) het aantal voortijdig uit de proeven teruggetrokken dieren en de reden van de terugtrekking;

c) in geval van controledieren, of zij :

- geen behandeling hebben ondergaan;
- een placebo hebben gekregen;
- een ander toegelaten geneesmiddel met een bekende werking hebben gekregen;

2.1. 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 et collectives pour les traitements collectifs.

Les renseignements fournis sont présentés comme suit :

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

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

c) description détaillée du protocole d'essai comprenant une description des méthodes utilisées, y compris pour la randomisation et les essais à l'aveugle, et précisant la voie d'administration, le plan des administrations, la posologie, l'identification, l'espèce, la race ou la souche, l'âge, le poids, le sexe et l'état physiologique des animaux soumis à l'essai;

d) mode d'élevage et d'alimentation, avec indication de la composition des aliments et de la nature et de la quantité de tous les additifs qui contiennent les aliments;

e) anamnèse aussi complète que possible, apparition et évolution de toute maladie intercurrente;

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

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

h) identification précise de la préparation d'essai utilisée pour l'essai clinique;

i) posologie du médicament, mode, voie et fréquence d'administration et, le cas échéant, précautions prises lors de l'administration (durée d'injection, etc.);

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

k) toutes précisions sur les médicaments autres que le médicament à l'étude administrés au cours de la période d'examen, soit préalablement, soit simultanément, et dans ce cas, sur les interactions constatées;

l) 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 (par exemple, 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;

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

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

o) effets sur la qualité des denrées alimentaires provenant des animaux traités, en particulier dans le cas de médicaments destinés à être utilisés comme améliorateurs de performance;

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

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

La personne responsable de la mise sur le marché du médicament vétérinaire doit prendre toutes les dispositions nécessaires pour garantir que les documents originaux ayant servi de base aux renseignements fournis seront conservés pendant au moins 5 ans après que le médicament n'est plus autorisé.

2.2. Résumé et conclusions des observations cliniques

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

a) le nombre de témoins, 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 témoins, préciser si ceux-ci :

- n'ont reçu aucun traitement;
- ont reçu un placebo;
- ont reçu un autre médicament autorisé à effet connu;

— het onderzochte werkzame bestanddeel in een andere formulering of via een andere toedieningsweg hebben gekregen;

d) de frequentie van waargenomen neveneffecten;

e) waarnemingen van de invloed op de prestatie (zoals leg, melkproductie, voortplantingsfunctie en voedselkwaliteit);

f) bijzonderheden betreffende proefdieren die een verhoogd risico lopen vanwege de leeftijd, wijze van fokken of voederen of het doel waarvoor zij bestemd zijn, of dieren waarvan de fysiologische of pathologische toestand bijzondere aandacht vereist;

g) een statistische beoordeling van de resultaten, indien het onderzoekprogramma dit vereist.

Ten slotte dient de onderzoeker algemene conclusies te trekken uit de onderzoekresultaten, waarbij hij zijn mening geeft omtrent de onschadelijkheid van het geneesmiddel onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden, de therapeutische werking ervan en eventuele nuttige informatie met betrekking tot indicaties en contra-indicaties, dosering en gemiddelde behandelingsduur en, waar van toepassing, eventueel waargenomen interacties met andere geneesmiddelen of voederadditieven evenals eventuele tijdens de behandeling te treffen voorzorgsmaatregelen, alsmede klinische symptomen van overdosering.

In geval van vaste combinatieproducten dient de onderzoeker tevens conclusies te trekken omtrent de onschadelijkheid en werkzaamheid van het product in vergelijking met de afzonderlijke toediening van de desbetreffende werkzame bestanddelen.

3. Afsluitend deskundigenrapport

Het afsluitende deskundigenrapport moet een gedetailleerde kritische analyse bevatten van alle preklinische en klinische documentatie, met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop de aanvraag wordt ingediend, alsmede een gedetailleerd overzicht van de voorgelegde resultaten van het onderzoek en de proeven, alsmede een nauwkeurige literaturopgave.

TITEL II. — Voorschriften voor immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

Onverlet de specifieke vereisten vervat in de communautaire wetgeving inzake het controleren of de uitroeiing van dierziekten zijn de volgende bepalingen van toepassing op immunologische diergeneesmiddelen:

DEEL 5. — Samenvatting van het dossier

A. Administratieve gegevens

Van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik waarvoor de aanvraag wordt ingediend, moeten de naam en de namen van de werkzame bestanddelen worden vermeld, alsmede de sterkte en de farmaceutische vorm ervan, de wijze en route van toediening en een beschrijving van de uiteindelijke vorm voor aanbidding of de verkoop.

Verder dienen naam en adres van de aanvrager te worden vermeld, alsmede de naam en het adres van de fabrikant en de lokaties die betrokken zijn bij de verschillende fasen van de vervaardiging (met inbegrip van de fabrikant van het eindproduct en de fabrikant(en) van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen) alsmede, indien van toepassing, naam en adres van de importeur.

De aanvrager dient het aantal en de titels van de delen van de documentatie te vermelden die ter ondersteuning van de aanvraag worden ingediend en aan te geven welke monsters eventueel tevens worden verstrekt.

Bij de administratieve gegevens dienen kopieën van een document te worden gevoegd, waaruit blijkt dat de fabrikant vergunning is verleend voor het vervaardigen van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, zoals gedefinieerd in artikel 24 van richtlijn 81/851/EEG of voorzien in het koninklijk besluit van 6 juni 1980 betreffende de fabricage, de bereiding en distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen (met een korte beschrijving van de produktielokatie). Bovendien moet een lijst van op de produktielokatie gebruikte organismen worden verstrekt.

De aanvrager dient een lijst met de namen van landen waar vergunning is verleend, over te leggen, alsmede kopieën van alle samenvattingen van produkteigenschappen, overeenkomstig artikel 5bis van richtlijn 81/851/EEG, zoals deze door de Lid-Staten zijn goedgekeurd, en een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend.

B. Samenvatting van de kenmerken van het product

De aanvrager dient in overeenstemming met artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen een wetenschappelijke bijsluit over te leggen.

Daarnaast verstrekt de aanvrager één of meer monsters of modellen van de verpakking waarin het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik voor verkoop wordt aangeboden, alsmede een eventueel vereiste bijsluit.

— ont reçu le principe actif étudié dans une formulation différente ou par une voie différente;

d) la fréquence des effets secondaires constatés;

e) observations relatives à l'incidence sur la performance (par exemple ponte, lactation, fécondité et qualité des aliments);

f) des précisions sur les sujets chez lesquels les risques peuvent revêtir une importance particulière en raison de leur âge, de leur mode d'élevage ou d'alimentation, de leur destination ou dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération;

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

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

Pour les associations médicamenteuses spécialisées, l'expérimentateur doit également dégager des conclusions sur l'innocuité et l'efficacité du produit, en effectuant une comparaison avec l'administration indépendante des principes actifs en cause.

3. Rapport d'expert final

Le rapport d'expert final doit contenir une analyse critique détaillée de toute la documentation sur les essais précliniques et cliniques rédigée à la lumière de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier accompagnée d'un résumé détaillé de tous les résultats des contrôles et essais effectués et de références bibliographiques exactes.

TITRE II. — Exigences

concernant les médicaments immunologiques vétérinaires

Sans préjudice des dispositions spécifiques de la législation communautaire relatives au contrôle et à l'éradication des maladies des animaux, les dispositions suivantes s'appliquent aux médicaments vétérinaires immunologiques.

5e PARTIE. — Résumé du dossier

A. Renseignements d'ordre administratif

Le médicament immunologique vétérinaire qui fait l'objet de la demande doit être identifié par son nom et par le nom des principes actifs, ainsi que par son dosage et sa forme pharmaceutique, la méthode et la voie d'administration et une description de la présentation finale du produit pour la vente.

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

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

Il convient de joindre en annexe aux renseignements administratifs un document montrant que le fabricant est autorisé à produire des médicaments immunologiques vétérinaires, conformément à l'article 24 de la directive 81/851/CEE ou prévue par l'arrêté royal du 6 juin 1980 relatif à la fabrication, à la préparation et à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation (accompagné d'une brève description des locaux où a lieu la production). Il faut, en outre, fournir la liste des organismes manipulés sur les lieux de production.

Le demandeur doit également soumettre une liste des pays dans lesquels une autorisation a été accordée ainsi qu'une copie de tous les résumés des caractéristiques du produit, conformément à l'article 5bis de la directive 81/851/CEE reconnus par les Etats membres, et enfin une liste des pays dans lesquels une demande a été déposée.

B. Résumé des caractéristiques du produit

Le demandeur doit présenter une notice scientifique du produit, conformément à l'article 2 quater de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments.

Il incombe, en outre, au demandeur de fournir un ou plusieurs échantillons ou maquettes de la présentation pour la vente du médicament immunologique vétérinaire accompagnés, s'il y a lieu, de la notice pour le public.

C. Deskundigenrapporten

Overeenkomstig artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen moeten rapporten van deskundigen worden verstrekt over alle aspecten van de documentatie.

Elk rapport dient te bestaan uit een kritische beoordeling van de verschillende proeven en/of onderzoeken die overeenkomstig dit besluit zijn uitgevoerd, waarbij alle voor beoordeling relevante gegevens moeten worden vermeld. De deskundige dient mede te delen of er naar zijn mening voldoende garantie bestaat met betrekking tot de kwaliteit, de veiligheid en werkzaamheid van het desbetreffende produkt. Een samenvatting van de feiten wordt niet voldoende geacht.

Alle belangrijke gegevens dienen in een bijlage bij het rapport kort, indien mogelijk in tabellen of grafieken, te worden samengevat. Het deskundigenrapport en de samenvattingen dienen exacte verwijzingen naar de informatie in de hoofddocumentatie te bevatten.

Elk rapport moet worden opgesteld door een persoon met voldoende kwalificaties en ervaring. Het rapport dat door de deskundige wordt gedateerd en ondertekend, dient vergezeld te gaan van beknopte informatie omtrent de scholing, de opleiding en de beroepservaring van de deskundige. Tevens moet worden aangegeven welke relatie er beroepshalve bestaat tussen de deskundige en de aanvrager.

DEEL 6. — *Analytisch (fysisch-chemisch, biologisch of microbiologisch) onderzoek van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik*

Alle onderzoekprocedures dienen in overeenstemming te zijn met de stand van de wetenschap op dat tijdstip en dienen te zijn gevalideerd; resultaten van het validatieonderzoek moeten worden vermeld.

Alle onderzoekprocedures moeten voldoende uitvoerig worden beschreven zodat zij bij op verzoek van de bevoegde overheidsinstanties verrichte controles reproduceerbaar zijn; bijzondere apparatuur die daarbij mogelijkerwijs wordt gebruikt, dient voldoende nauwkeurig te worden beschreven, indien mogelijk met toevoeging van een schema; de formules van de in het laboratorium gebruikte reagentia dienen zo nodig te worden aangevuld met een beschrijving van de bereidingswijze. Voor onderzoekprocedures die zijn opgenomen in de Europese farmacopee of de farmacopee van een Lid-Staat van de Europese Gemeenschap, kan deze beschrijving worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

A. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de bestanddelen

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gevoegd, dienen overeenkomstig de volgende voorschriften te worden overgelegd.

1. Kwalitatieve samenstelling

Onder « kwalitatieve samenstelling » van alle bestanddelen van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik moet worden verstaan de benaming of de beschrijving van :

- het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen,
- de bestanddelen van de hulpstoffen,
- het bestanddeel of de bestanddelen van de excipienten, ongeacht de aard ervan en de gebruikte hoeveelheid, met inbegrip van conserveermiddelen, stabilisatoren, emulgatoren, kleurstoffen, smaakstoffen, aromatische stoffen, markerstoffen, enz.,
- de bestanddelen van de aan dieren toegediende farmaceutische vorm van het geneesmiddel.

Deze gegevens moeten worden aangevuld met alle dienstige informatie over de recipiënt en eventueel over de wijze van sluiting, alsmede bijzonderheden omtrent instrumenten waarmee het geneesmiddel zal worden gebruikt of toegediend en die met het produkt zullen worden verstrekt.

2. Onder « algemeen gebruikelijke termen » ter aanduiding van de bestanddelen van immunologische geneesmiddelen worden, onverminderd de overige bepalingen bedoeld in artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen, verstaan :

- voor produkten welke voorkomen in de Europese farmacopee of, indien zulks niet het geval is, in de nationale farmacopee van één der Lid-Staten van de Europese Gemeenschap : de hoofdtitel van de desbetreffende monografie, die voor alle soortgelijke stoffen verplicht is, waarbij wordt verwezen naar de betrokken farmacopee;
- voor andere produkten : de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming, die gecombineerd kan worden met een andere algemene benaming of, indien

C. Rapports d'experts

Conformément à l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, il convient de fournir des rapports d'experts sur tous les aspects de la documentation.

Chaque rapport d'expert doit consister en une appréciation critique des divers contrôles et/ou essais pratiqués conformément au présent arrêté et doit mettre en évidence toutes les données utiles pour l'évaluation. L'expert doit préciser si, à son avis, les garanties fournies en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité du médicament en question sont suffisantes. Un simple résumé factuel n'est pas suffisant.

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

Tout rapport d'expert doit être préparé par une personne ayant les qualifications et l'expérience appropriées. Il doit porter la signature de l'expert et l'indication de la date à laquelle il a été établi. Il convient d'y joindre de brèves informations sur les titres, la formation et l'expérience professionnelle de l'expert. Les relations professionnelles de l'expert avec le demandeur doivent être précisées.

6e PARTIE. — *Essais analytiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques) des médicaments immunologiques vétérinaires*

Toutes les procédures d'analyse correspondent à l'état d'avancement du progrès scientifique du moment et sont des procédures qui ont été validées; les résultats des études de validation doivent être fournis.

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

A. Compositions qualitative et quantitative des composants

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

1. Composition qualitative

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

- du ou des principes actifs,
- des constituants des adjuvants,
- du ou des composants de l'excipient, quelle que soit leur nature et la quantité mise en oeuvre, y compris les conservateurs, stabilisants, émulsifiants, colorants, correcteurs du goût, aromatisants, marqueurs, etc.,
- des éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être administrés à des animaux.

Ces indications sont complétées par tous renseignements utiles sur le récipient et, éventuellement, sur son mode de fermeture, sur les accessoires avec lesquels le médicament immunologique vétérinaire sera utilisé ou administré et qui seront délivrés avec le médicament.

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

- pour les produits figurant à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée nationale de l'un des Etats membres de la Communauté européenne, la dénomination principale retenue par la monographie concernée, obligatoire pour toutes les substances de ce type, avec référence à ladite pharmacopée,
- pour les autres produits, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou,

deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; produkten zonder algemene internationale of exacte wetenschappelijke benaming dienen te worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van verkrijging, zo nodig aangevuld met alle andere dienstige details;

— voor kleurstoffen : het « E-nummer », zoals dat aan deze stoffen is toegekend in het ministerieel besluit van 15 oktober 1974 tot bepaling van de kleurstoffen die mogen gebruikt worden voor de fabricage en de bereiding van geneesmiddelen, zoals gewijzigd door het ministerieel besluit van 31 mei 1979.

3. Kwantitatieve samenstelling

Ter aanduiding van de « kwantitatieve samenstelling » van de werkzame bestanddelen van een immunologisch diergeneesmiddel dient, waar mogelijk, te worden aangegeven het aantal organismen, het specifieke proteïnegehalte, de massa, het aantal IE of eenheden van biologische activiteit, per doseringseenheid of volume, en, wat het hulpmiddel en de bestanddelen van de excipiënten betreft, de massa of het volume van elk daarvan, waarbij rekening wordt gehouden met de in rubriek B hieronder gegeven bijzonderheden.

Wanneer een internationale eenheid van biologische activiteit is gedefinieerd, moet deze worden gebruikt.

De eenheden van biologische activiteit waarover geen gepubliceerde gegevens beschikbaar zijn, moeten zodanig worden uitgedrukt dat zij ondubbelzinnige gegevens verstrekken over de werkzaamheid van de bestanddelen, bijvoorbeeld door vermelding van het immunologische effect waarop de methode van doseringsbepaling is gebaseerd.

4. Farmaceutisch onderzoek

Met betrekking tot de samenstelling, bestanddelen en verpakking dient een toelichting te worden verstrekt, gebaseerd op wetenschappelijke gegevens uit farmaceutisch onderzoek. Een overdosering moet worden vermeld en gemotiveerd. De werkzaamheid van eventuele conserveermiddelen moet worden aangetoond.

B. Beschrijving van de bereidingswijze van het eindproduct

In de krachtens artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag om een vergunning gevoegde beschrijving van de bereidingswijze moet een afdoende beschrijving worden gegeven van de aard van de verrichte handelingen.

Hiertoe moet de beschrijving ten minste bevatten :

- de verschillende fabricagefasen (waaronder de zuiveringsprocedures), zodat de reproduceerbaarheid van het fabricageproces en het risico van nadelige gevolgen voor het eindproduct, zoals microbiologische verontreiniging, kunnen worden beoordeeld;
- in geval van continu-productie, alle inlichtingen over de waarborgen betreffende de homogeniteit en consistentie van elke batch van het eindproduct;
- vermelding van stoffen die niet tijdens de fabricage kunnen worden teruggewonnen;
- bijzonderheden over het mengen, met kwantitatieve gegevens over alle gebruikte stoffen;
- een verklaring over de productiefase waarin monsters worden genomen met het oog op procesbewaking.

C. Productie en controle van de grondstoffen

In de zin van dit hoofdstuk wordt onder « grondstoffen » verstaan : alle bestanddelen die gebruikt worden bij de productie van het immunologische diergeneesmiddel. Kweekmedia gebruikt voor de productie van het actieve bestanddeel worden beschouwd als één enkele grondstof.

Wanneer een :

- werkzaam bestanddeel dat niet wordt beschreven in de Europese farmacopee of in de farmacopee van een Lid-Staat, of een
- werkzaam bestanddeel dat wordt beschreven in de Europese farmacopee of in de farmacopee van een Lid-Staat, maar dat wordt bereid volgens een methode die ertoe kan leiden dat er niet in de monografie van de desbetreffende farmacopee vermelde verontreinigingen achterblijven, en waarvoor de kwaliteitscontrole niet afdoende aan de hand van de monografie kan worden uitgevoerd,

wordt vervaardigd door een andere persoon dan de aanvrager, kan laatstgenoemde ervoor zorgen dat de gedetailleerde beschrijving van de fabricagemethode, de kwaliteitscontrole tijdens de fabricage en de procesvalidatie rechtstreeks door de fabrikant van het werkzame bestanddeel aan de Minister wordt verstrekt. In dit geval dient de fabrikant de aanvrager echter alle gegevens te verstrekken die voor laatstgenoemde nodig kunnen zijn om de verantwoordelijkheid voor het geneesmiddel op zich te nemen. De fabrikant dient de aanvrager schriftelijk te bevestigen dat hij ervoor

à défaut, de la dénomination scientifique exacte; les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de dénomination scientifique exacte sont 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 affecté par l'arrêté ministériel du 15 octobre 1974 déterminant les colorants qui peuvent être utilisés dans la fabrication et la préparation des médicaments comme modifié par l'arrêté ministériel du 31 mai 1979.

3. Composition quantitative

Pour donner la « composition quantitative » des principes actifs du médicament immunologique à usage vétérinaire, il faut indiquer, si possible, le nombre d'organismes, la teneur ou le poids en protéine spécifique, le nombre d'unités internationales (UI) ou d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de volume, de chaque principe actif et, en ce qui concerne l'adjuvant et les composants de l'excipient, le poids ou le volume de chacun d'eux, en tenant compte des détails figurant au paragraphe B ci-après.

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

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

4. Développement galénique

Le choix de la composition, des constituants et du récipient doit être expliqué. Cette explication doit être justifiée par des données scientifiques relatives au développement galénique. Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués. L'efficacité de tout système de conservateur utilisé doit être démontrée.

B. Description du mode de préparation du produit fini

La description du mode de préparation jointe à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, 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 fabrication (y compris les procédures de purification) permettant d'apprécier la reproductibilité de la méthode de fabrication et les risques ou effets indésirables associés au produit fini, telle une contamination microbiologique,
- en cas de fabrication en continu, tous renseignements sur les garanties d'homogénéité et de constance de tous les lots de produit fini,
- la mention des produits qui ne sont pas retrouvés au cours de la fabrication,
- une description détaillée de la réalisation du mélange, avec indication quantitative de tous les produits utilisés,
- la désignation des stades de fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication.

C. Production et contrôle des matières premières

Pour l'application du présent paragraphe, il faut entendre par « matières premières » tous les composants utilisés dans la production du médicament immunologique vétérinaire. Les milieux de culture utilisés pour la production du principe actif sont considérés comme une seule matière première.

Dans le cas :

- d'un principe actif qui n'est pas décrit dans la Pharmacopée européenne ni dans la pharmacopée d'un Etat membre,
- ou
- d'un principe actif décrit dans la Pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée d'un Etat membre lorsqu'il est produit selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non mentionnées dans les monographies d'une des pharmacopées et pour lesquels les monographies ne permettent pas un contrôle adéquat de la qualité,

fabriqué par une personne autre que le demandeur, ce dernier peut prendre les dispositions nécessaires pour que la description détaillée des procédés de fabrication, le contrôle de qualité en cours de fabrication et la validation des procédés soient fournis directement au Ministre par le fabricant du principe actif. Dans ce cas, le fabricant doit cependant fournir au demandeur toutes les données nécessaires qui permettront à ce dernier d'assurer sa propre responsabilité relative au médicament. Le producteur doit s'engager par écrit vis-à-vis du demandeur à garantir la constance de fabrication

zal zorgen dat de verschillende batches een constante samenstelling hebben en dat hij het fabricageproces of de specificaties niet zal wijzigen zonder de aanvrager hiervan op de hoogte te stellen. Documenten en bijzonderheden ter ondersteuning van de aanvraag voor een dergelijke verandering dienen aan de Minister te worden verstrekt.

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, moeten de resultaten van de proeven omvatten die betrekking hebben op de kwaliteitscontrole van alle bestanddelen die zijn gebruikt en moeten overeenkomstig de volgende voorschriften worden overgelegd.

1. In farmacopees opgenomen grondstoffen

De monografieën van de Europese farmacopee en bij gebreke, deze van de Belgische farmacopee of van de farmacopee van één der Lid-Staten zijn bindend voor alle daarin voorkomende producten.

In dit geval kan de beschrijving van de analysemethoden worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

Verwijzing naar farmacopees van derde landen kan worden toegestaan in gevallen waarin de stof noch in de Europese farmacopee, noch in de nationale farmacopee is beschreven. In dit geval moet de monografie worden overgelegd, indien nodig vergezeld van een vertaling, waarvoor de aanvrager verantwoordelijk is.

Kleurstoffen dienen in alle gevallen te voldoen aan de eisen van richtlijn 78/25/EEG.

De op elke partij grondstoffen uit te voeren routineonderzoeken moeten worden vermeld in de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen. Als van andere onderzoeken dan de in de farmacopee vermelde gebruik wordt gemaakt, moet worden aangegeven dat de grondstoffen voldoen aan de kwaliteitseisen van die farmacopee.

Wanneer de specificatie of andere bepalingen in een monografie van de Europese farmacopee of in de nationale farmacopee van een Lid-Staat van de Europese Gemeenschap onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van het produkt te waarborgen, kan de Minister van de voor het in de handel brengen van het produkt verantwoordelijke persoon een meer passende specificatie eisen.

Hij stelt de voor de betrokken farmacopee verantwoordelijke instanties hiervan op de hoogte. De voor het in de handel brengen van het produkt verantwoordelijke persoon verschaft de voor deze farmacopee verantwoordelijke instanties de bijzonderheden omtrent de opgegeven ontoereikendheid en de gebruikte aanvullende specificaties.

Wanneer een grondstof noch in de Europese farmacopee noch in de farmacopee van een Lid-Staat wordt beschreven, kan het aanvaardbaar zijn dat de monografie van een farmacopee van een derde land wordt gevolgd; in dat geval legt de aanvrager een exemplaar van de monografie over, indien nodig vergezeld van de validatie van de onderzoekprocedures in de monografie, en, indien van toepassing, een vertaling. Voor werkzame bestanddelen moet de mogelijkheid van adequate controle van de kwaliteit ervan via de monografie worden aangetoond.

2. Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen

2.1. Grondstoffen van biologische herkomst

De beschrijving dient te worden gegeven in de vorm van een monografie. Waar mogelijk dient de vaccinproductie op een zaailoosysteem en op bekende celbanken te zijn gebaseerd. Voor de productie van immunologische diergeneesmiddelen bestaande uit sera, moeten de herkomst, de algemene gezondheidstoestand en de immunologische status van de produktedieren worden aangegeven; er dienen gespecificeerde « pools » uitgangsstoffen te worden gebruikt.

De herkomst en bewerking van grondstoffen dienen te worden beschreven en gedocumenteerd. Voor genetisch gemanipuleerde grondstoffen moet deze informatie bepaalde bijzonderheden bevatten, zoals de beschrijving van de uitgangscellen of -stammen, de constructie van de expressie-vector (naam, herkomst, functie van het replicon, « promotor-enhancer » en andere regulerende elementen), controle van de effectief ingevoegde DNA- of RNA-sequenties, oligonucleotide sequenties van de plasmidevector in cellen, voor cotransfectie gebruikte plasmiden, toegevoegde of weggenomen genen, biologische eigenschappen van het eindconstruct en de tot expressie gebrachte genen, aantal kopieën en genetische stabiliteit.

Entmaterialen, waarbij inbegrepen celbanken en onbewerkt serum voor antiserumproductie, moeten worden beproefd op identiteit en vreemde stoffen.

d'un lot à l'autre et à ne pas procéder à une modification du procédé de fabrication ou des spécifications sans le tenir informé. Les documents et renseignements à l'appui d'une telle modification sont fournis au Ministre.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments comprennent notamment les résultats des essais qui se rapportent au contrôle de qualité de tous les constituants mis en oeuvre. Ces renseignements et documents sont présentés conformément aux prescriptions suivantes :

1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées

Les monographies de la Pharmacopée européenne et à défaut, celles de la Pharmacopée belge ou de la pharmacopée de l'un des Etats membres s'imposent pour tous les produits y figurant.

Dans ce cas, la description des méthodes analytiques peut être remplacée par une référence détaillée à la pharmacopée en cause.

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 directive 78/25/CEE.

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

Au cas où une spécification, ou d'autres dispositions, d'une monographie de la Pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un Etat membre de la CEE 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.

Il en informe les autorités responsables de la pharmacopée en cause. La personne responsable de la mise sur le marché du médicament fournit aux autorités de ladite pharmacopée les renseignements concernant la prétendue insuffisance de la monographie en question et des spécifications supplémentaires qui ont été appliquées.

Lorsqu'une matière première n'est décrite ni dans la Pharmacopée européenne, ni dans la pharmacopée d'un Etat membre de la Communauté européenne, la référence à une monographie d'une pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée; dans ce cas, le demandeur présentera une copie de la monographie accompagnée, si nécessaire, de la validation des procédures d'analyse contenues dans cette monographie et, le cas échéant, d'une traduction. Pour les principes actifs, il convient de présenter une démonstration de l'aptitude de la monographie à contrôler leur qualité de manière appropriée.

2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée

2.1. Matières premières d'origine biologique

Ces produits doivent faire l'objet d'une monographie. La production de vaccin doit, si possible, reposer sur un système de lot de semencés et sur des banques de lignées cellulaires établies. Pour la production de médicaments vétérinaires immunologiques consistant en sérums, l'origine, l'état de santé général et l'état immunologique des animaux producteurs doivent être indiqués; il faut utiliser des mélanges définis de matières premières.

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

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

Er dienen gegevens te worden verstrekt over alle stoffen van biologische herkomst die in elke fase an het produktieproces worden gebruikt. De te verstrekken gegevens moeten omvatten :

- bijzonderheden over de oorsprong van de stoffen;
- bijzonderheden over verwerking, zuivering en inactivering die hebben plaatsgehad, met gegevens over de validering van deze proces- en « in-proces »-controles;
- bijzonderheden over op elke batch van het materiaal uitgevoerde controle op verontreiniging.

Wanneer de aanwezigheid van vreemde stoffen ontdekt of vermoed wordt, moet het desbetreffende materiaal worden afgedankt of mag slechts in zeer uitzonderlijke gevallen worden gebruikt wanneer eliminatie en/of inactivering van de vreemde stoffen bij verdere verwerking zeker is; de eliminatie en/of inactivering van deze vreemde stoffen dient te worden aangetoond.

Waar celbanken worden gebruikt, moet blijken dat de eigenschappen van de cellen onveranderd zijn gebleven tot en met de laatste passage waarin de overgang naar het produktieproces plaatsvindt.

Bij levende verzwakte vaccins moet bewijs van de stabiliteit van de attenuering van het entmateriaal worden geleverd.

Wanneer zulks geëist wordt, moeten monsters van de biologische grondstof of van bij de onderzoeksprocedures gebruikte reagentia worden verstrekt, zodat de Minister controleonderzoek kan laten uitvoeren.

2.2. Grondstoffen van niet-biologische herkomst

De beschrijving dient te worden gegeven in de vorm van een monografie over de volgende onderwerpen :

- de naam van de grondstof die aan de vereisten overeenkomstig rubriek A, punt 2, voldoet, moet met de eventuele handels- of wetenschappelijke synoniemen worden aangevuld;
- de beschrijving van de grondstof in een vorm die vergelijkbaar is met die van een monografie in de Europese farmacopee;
- de functie van de grondstof;
- analysemethoden;
- een beschrijving van de zuiverheid in verhouding tot het totale aantal voorspelbare onzuiverheden, in het bijzonder die welke een schadelijk effect kunnen hebben en, indien nodig, die welke, gezien de combinatie van stoffen waarop de aanvraag betrekking heeft, een nadelige invloed op de stabiliteit van het geneesmiddel kunnen hebben of de resultaten van de analyse ongunstig kunnen beïnvloeden. Er dient een korte beschrijving te worden gegeven van de proeven ter bepaling van de zuiverheid van elke batch van de grondstof;
- eventuele voorzorgsmaatregelen die tijdens de bewaring van de grondstoffen moeten worden genomen, en indien nodig, de bewaartijd.

D. Controles tijdens de vervaardiging

1. De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles op tussenprodukten zodat men zich van de consistentie van het produktieproces en het eindprodukt kan vergewissen.

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

E. Controle op het eindprodukt

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles op het eindprodukt. Indien er toepasselijke monografieën bestaan en er andere onderzoeksprocedures en grenzen dan die vermeld in de monografieën van de Europese farmacopee of, bij gebreke hiervan, van een Lid-Staat worden toegepast, dan dient het bewijs te worden geleverd dat het eindprodukt, wanneer het overeenkomstig deze monografieën zou worden onderzocht, aan de kwaliteitseisen van de farmacopee voor de desbetreffende farmaceutische vorm voldoet. In de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen, dient te worden vermeld welke onderzoeken op representatieve monsters van elke

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

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

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

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

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

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

2.2. Matières premières d'origine non biologique

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

- la dénomination de la matière première, répondant aux prescriptions du paragraphe A point 2, sera complétée par les synonymes, soit commerciaux, soit scientifiques;
- la description de la matière première conforme à celle qui est retenue pour la rédaction d'un article de la Pharmacopée européenne;
- la fonction de la matière première;
- les méthodes d'identification;
- les essais de pureté 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; une brève description des essais pratiqués afin d'apprécier la pureté de chaque lot de matière première sera présentée;
- toute précaution particulière qu'il pourrait être nécessaire de prendre pour conserver la matière première et, si besoin est, les délais de conservation.

D. Contrôles au cours de la production

1. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché, en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, 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 l'uniformité de la fabrication et du produit final.

2. Pour les vaccins inactivés ou détoxifiés, l'inactivation et la detoxification doivent être contrôlées au cours de chaque opération de production immédiatement après l'application du procédé d'inactivation ou de detoxification.

E. Contrôles du produit fini

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché, en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, comprennent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles effectués sur le produit fini. Lorsqu'il existe des monographies appropriées, si les méthodes et les limites d'essai ne sont pas celles qui figurent dans la Pharmacopée européenne ni, à défaut, dans la pharmacopée de l'un des Etats membres, il convient de fournir la preuve que le produit fini sous la forme pharmaceutique en question répondrait aux exigences de qualité de cette pharmacopée, s'il était contrôlé conformément à ces monographies. La demande d'autorisation de mise sur le marché doit contenir une liste des essais effectués sur des échantillons représentatifs de

batch van het eindproduct worden uitgevoerd. Voor onderzoeken die niet bij elke batch worden uitgevoerd, dient de frequentie te worden aangegeven. Tijdslimieten voor vrijgeving moeten worden vermeld.

1. Algemene eigenschappen van het eindproduct

Bepaalde controles van algemene eigenschappen moeten verplicht voorkomen onder de proeven op het eindproduct, ook al zijn deze tijdens het fabricageproces uitgevoerd.

Deze controles moeten, indien van toepassing, betrekking hebben op de bepaling van het gemiddelde gewicht en maximale spreiding, op mechanische, fysische, chemische of microbiologische proeven, fysische eigenschappen zoals dichtheid, pH, brekingsindex, enz. Voor elk van deze eigenschappen moet door de aanvrager in elk afzonderlijk geval een specificatie met toepasselijke aanvaardbaarheids grenzen worden opgesteld.

2. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen

Voor alle proeven moet een voldoende gedetailleerde beschrijving van de analysetechniek voor het eindproduct worden gegeven, zodat deze gemakkelijk kan worden gereproduceerd.

De bepaling van de biologische werkzaamheid van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen moet op een representatief monster uit de productiebatch of op een aantal afzonderlijk geanalyseerde doseringseenheden worden uitgevoerd.

Indien nodig, dient tevens een specifieke analysemethode te worden uitgevoerd.

In bepaalde uitzonderlijke gevallen waarbij de gehaltebepaling van de werkzame bestanddelen, doordat er veel zijn of hun gehalte gering is, een gecompliceerd onderzoek vereist, dat bezwaarlijk voor elke batch 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 een zo laat mogelijke tussenfase tijdens de vervaardiging. Deze uitzondering mag niet worden uitgebreid tot de kwalitatieve analyse van genoemde stoffen. Deze vereenvoudigde methode dient te worden aangevuld met een methode voor kwantitatieve beoordeling, die in staat stelt na te gaan of het in de handel gebrachte geneesmiddel overeenstemt met de formule.

3. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van hulpstoffen

Voor zover er onderzoekprocedures beschikbaar zijn, dienen de hoeveelheid en aard van de hulpstof en de bestanddelen ervan in het eindproduct te worden gecontroleerd.

4. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de bestanddelen van het excipient

Voor zover zulks noodzakelijk is, dienen de bestanddelen van het excipient ten minste kwalitatief te worden bepaald.

Via de voor de kwalitatieve analyse van kleurstoffen voorgestelde onderzoekprocedure moet kunnen worden nagegaan of deze stoffen zijn toegestaan krachtens het ministerieel besluit van 15 oktober 1974 tot bepaling van de kleurstoffen die mogen gebruikt worden voor de fabricage en bereiding van geneesmiddelen, zoals gewijzigd door het ministerieel besluit van 31 mei 1979.

Bepaling van de bovenste en de onderste grenswaarden is verplicht voor conserveermiddelen; bepaling van de bovenste grenswaarde voor alle andere bestanddelen van het excipient die bijwerkingen kunnen veroorzaken, is eveneens verplicht.

5. Proeven betreffende onschadelijkheid

Los van de krachtens deel 7 van deze bijlage overgelegde resultaten van de proeven, moeten gegevens over de onschadelijkheidsproeven worden overgelegd. Deze proeven dienen bij voorkeur een overdoseringsonderzoek te betreffen, dat dient te worden uitgevoerd bij minstens één van de meest gevoelige soorten waarvoor het geneesmiddel bestemd is, ten minste volgens de aanbevolen manier van toediening die het grootste risico met zich brengt.

6. Steriliteits- en zuiverheidsproef

Er dienen afdoende proeven te worden genomen om de afwezigheid van besmetting door vreemd materiaal of andere stoffen aan te tonen overeenkomstig de aard van de immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en de bereidingswijze en -omstandigheden.

7. Inactivering

Waar van toepassing, dient op het product in de definitieve receptie een proef ter controle van de inactivering te worden genomen.

8. Vochtresiduen

Elke batch drooggevroren product dient op vochtresiduen te worden gecontroleerd.

9. Consistentie van elke batch

Ten einde te waarborgen dat de werkzaamheid van het product van elke batch reproduceerbaar is en de overeenstemming met de specificaties aan te tonen, dienen in vitro of in vivo potentieproeven, met inbegrip van, indien beschikbaar, geschikte referentiestoffen, te worden uitgevoerd op elke totale hoeveelheid of elke batch van

chaque lot de produit fini. La fréquence à laquelle sont effectués les essais qui ne sont pas pratiqués sur chaque lot doit être indiquée. Les limites à la libération doivent être indiquées.

1. Caractéristiques générales du produit fini

Certains contrôles des caractéristiques générales d'un produit doivent figurer parmi les essais du produit fini, même s'ils ont été effectués en cours de fabrication.

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

2. Identification et dosage du ou des principes actifs

Dans tous les cas, les méthodes d'analyses du produit fini doivent être décrites d'une manière suffisamment détaillée pour être facilement reproductibles.

Le dosage de l'activité biologique du ou des principes actifs est effectué, soit sur un échantillon représentatif du lot de fabrication, soit sur un certain nombre d'unités de prise considérées isolément.

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

Dans certains cas exceptionnels où le dosage des principes actifs, très nombreux ou en très faible proportion, nécessiterait 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 de faire vérifier la conformité à sa formule du médicament immunologique vétérinaire commercialisé.

3. Identification et dosage des adjuvants

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

4. Identification et dosage des constituants de l'excipient

Pour autant que cela soit nécessaire, le ou les excipients doivent, au moins, faire l'objet d'une identification.

La méthode proposée pour l'identification des colorants doit permettre de vérifier s'ils figurent dans la liste annexée à l'arrêté ministériel du 15 octobre 1974 déterminant les colorants qui peuvent être utilisés dans la fabrication et la préparation des médicaments, comme modifié par l'arrêté ministériel du 3 mai 1979.

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

5. Essais d'innocuité

Indépendamment des essais présentés avec la demande d'autorisation de mise sur le marché, conformément à la septième partie de la présente annexe, des contrôles d'innocuité doivent figurer au dossier. Ces contrôles consistent, de préférence, en études de surdosage pratiquées au moins sur l'une des espèces de destination les plus sensibles en utilisant la voie d'administration pour laquelle le risque est le plus élevé.

6. Essais de stérilité et de pureté

Des essais permettant de mettre en évidence l'absence de contamination par des agents incidents ou d'autres produits doivent être pratiqués selon la nature du médicament immunologique vétérinaire, la méthode et les conditions de préparation.

7. Inactivation

L'inactivation doit, dans la mesure du possible, être vérifiée dans le récipient final du produit.

8. Humidité résiduelle

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

9. Constance entre les lots

La reproductibilité d'un lot à l'autre de l'efficacité du produit et de sa conformité aux spécifications doit être garantie par des contrôles de la teneur en principe actif pratiqués, soit sur le produit final en vrac, soit sur chaque lot de produit fini, à l'aide de méthodes in vitro ou in vivo, comportant si possible des produits de référence appro-

het eindprodukt, met inachtneming van de juiste betrouwbaarheids-grenzen; in bijzondere gevallen kunnen potentieproeven in een zo laat mogelijke tussenfase van het productieproces worden uitgevoerd.

F. Houdbaarheidsproeven

De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, moeten overeenkomstig de volgende voorschriften worden verstrekt.

Er dient een beschrijving te worden gegeven van het onderzoek dat is uitgevoerd ter bepaling van de door de aanvrager aanbevolen houdbaarheidstermijn. Deze proeven dienen de werkelijke tijdsduur te omvatten en moeten worden uitgevoerd op een voldoende aantal batches die overeenkomstig het beschreven vervaardigings-procédé zijn geproduceerd, alsmede op in de definitieve recipiënt(en) bewaarde produkten; deze proeven omvatten biologische en fysisch-chemische tests.

In de conclusies dienen de resultaten te worden opgenomen van analyses op grond waarvan de voorgestelde houdbaarheidstermijn onder alle aanbevolen opslagomstandigheden is bepaald.

In geval van in voeder toegediende produkten moeten voor zover nodig gegevens worden verstrekt over de houdbaarheidstermijn van het produkt in de verschillende meëfasen, wanneer het mengen overeenkomstig de aanbevolen voorschriften plaatsvindt.

Wanneer het eindprodukt alvorens te worden toegediend, moet worden gereconstitueerd, dienen gegevens over de voorgestelde houdbaarheidstermijn van het op de aanbevolen wijze gereconstitueerde produkt te worden verstrekt. Gegevens ter staving van de voorgestelde houdbaarheidstermijn van het gereconstitueerde produkt moeten worden overgelegd.

DEEL 7. — Veiligheidsonderzoek

A. Inleiding

1. Het veiligheidsonderzoek moet de mogelijke risico's van het immunologische diergeneesmiddel aantonen, die zich onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden bij dieren kunnen voordoen; deze risico's dienen in relatie tot de mogelijke voordelen van het produkt te worden beoordeeld.

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

2. De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag voor een vergunning voor het op de markt brengen moeten worden gevoegd, dienen te worden overgelegd overeenkomstig de voorschriften van de onderstaande rubriek B.

3. De laboratoriumproeven worden uitgevoerd overeenkomstig de beginselen van goede laboratoriumpraktijk zoals neergelegd in het koninklijk besluit van 27 oktober 1988 betreffende de toepassing van de beginselen van goede laboratoriumpraktijken en het toezicht op de uitvoering ervan bij proeven op scheikundige stoffen.

B. Algemene eisen

1. Het veiligheidsonderzoek dient te worden uitgevoerd op de doeldiersoort.

2. De toe te passen dosis moet gelijk zijn aan de hoeveelheid produkt die voor gebruik is aanbevolen en de maximale titer of potentie hebben waarvoor de aanvraag is ingediend.

3. De voor het veiligheidsonderzoek gebruikte monsters dienen te worden genomen van een batch of batches die overeenkomstig het in de aanvraag voor een vergunning voor het op de markt brengen beschreven fabricageprocédé is (zijn) vervaardigd.

C. Laboratoriumonderzoek

1. Onschadelijkheid bij toediening van één dosis

Het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik moet in de aanbevolen dosis en op elke aanbevolen wijze van toediening worden toegediend aan elke soort en categorie dieren waarvoor het bestemd is, met inbegrip van dieren die de minimumleeftijd voor toediening hebben. De dieren moeten worden geobserveerd en onderzocht op tekens van systemische of lokale reacties. Eventueel dient het onderzoek ook een postmortem macroscopisch en microscopisch onderzoek van de injectieplaats te omvatten. Andere objectieve criteria, zoals de rectale temperatuur en de resultaten van prestatiemetingen, dienen schriftelijk te worden vastgelegd.

priés, avec un intervalle de confiance adéquat; dans certains cas exceptionnels, ces contrôles peuvent avoir lieu à une étape intermédiaire, la plus tardive possible, du procédé de fabrication.

F. Essais de stabilité

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

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

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

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

Lorsqu'un produit fini doit être reconstitué avant administration, il convient de préciser la durée de validité proposée pour le produit reconstitué conformément au mode d'emploi préconisé. Il convient de présenter des données à l'appui de la durée de validité proposée pour le produit reconstitué.

7e PARTIE. — Essais d'innocuité

A. Introduction

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

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

2. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché, en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, sont présentés conformément aux prescriptions du paragraphe B ci-après.

3. Les essais de laboratoire doivent être exécutés en conformité avec les principes de bonnes pratiques de laboratoire établies par l'arrêté royal du 27 octobre 1988 relatif à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et à la vérification de sa mise en application pour les essais effectués sur les substances chimiques.

B. Prescriptions générales

1. Les essais d'innocuité doivent être pratiqués sur l'espèce de destination.

2. La dose utilisée doit correspondre à la quantité de produit recommandée dans le mode d'emploi et contenir le titre ou la teneur en produit maximaux faisant l'objet de la demande d'autorisation.

3. Les échantillons utilisés pour les essais d'innocuité doivent être prélevés dans un ou des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

C. Essais de laboratoire

1. Innocuité de l'administration d'une dose

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

De dieren moeten worden geobserveerd en onderzocht tot het tijdstip waarop geen reactie meer kan worden verwacht, doch in alle gevallen dienen observatie- en onderzoekperiodes van ten minste veertien dagen na toediening te worden aangehouden.

2. Onschadelijkheid bij één toediening van een overdosis

Een overdosis van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik moet op elke aanbevolen wijze van toediening worden toegediend aan de meest gevoelige categorieën doeldieren. De dieren moeten worden geobserveerd en onderzocht op tekens van systemische of lokale reacties. Andere objectieve criteria, zoals de rectale temperatuur en de resultaten van prestatiemetingen, dienen schriftelijk te worden vastgelegd.

De dieren moeten gedurende ten minste 14 dagen na toediening worden geobserveerd en onderzocht.

3. Onschadelijkheid bij herhaalde toediening van één dosis

Herhaalde toediening van één dosis kan nodig zijn om eventuele bijwerkingen bij deze toediening aan het licht te brengen. Dit onderzoek moet worden uitgevoerd op de meest gevoelige categorieën dieren waarvoor het geneesmiddel bestemd is, waarbij de aanbevolen wijze van toediening wordt toegepast.

De dieren moeten gedurende ten minste 14 dagen na de laatste toediening worden geobserveerd en onderzocht op tekens van systemische en lokale reacties. Andere objectieve criteria, zoals de rectale temperatuur en de resultaten van prestatiemetingen, dienen schriftelijk te worden vastgelegd.

4. Onderzoek van de voortplantingsfunctie

Onderzoek van de voortplantingsfunctie dient te worden overwogen wanneer de gegevens doen vermoeden dat de grondstof waaruit het product is verkregen, een risicofactor kan vormen. De voortplantingsfunctie van mannelijke, alsmede niet-drachtige en drachtige vrouwelijke dieren moet worden onderzocht na toediening van de aanbevolen dosis op elke aanbevolen wijze van toediening. Bovendien moeten zowel de schadelijke effecten op de nakomelingen als de teratogene en abortieve werking worden onderzocht.

Deze onderzoeken kunnen deel uitmaken van het bij punt 1 beschreven veiligheidsonderzoek.

5. Onderzoek van immunologische functies

Wanneer het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik de immuunrespons van het gevaccineerde dier of de nakomelingen ervan nadelig kan beïnvloeden, dient er passend onderzoek naar de immunologische functies te worden uitgevoerd.

6. Speciale voorschriften betreffende levende vaccins

6.1. Verspreiding van de vaccinstam

Verspreiding van de vaccinstam van gevaccineerde naar niet-gevaccineerde dieren waarvoor het geneesmiddel bestemd is, dient te worden onderzocht, waarbij gebruik wordt gemaakt van de aanbevolen wijze van toediening die het meest waarschijnlijk tot verspreiding leidt. Bovendien kan het nodig zijn een onderzoek naar verspreiding te doen bij soorten waarvoor het geneesmiddel niet is hestemd en welke zeer gevoelig voor een levende vaccinstam zouden kunnen zijn.

6.2. Verspreiding in het gevaccineerde dier

Faeces, urine, melk, eieren, afscheidingsproducten uit mond en neus, alsmede andere afscheidingsproducten moeten op de aanwezigheid van het organisme worden gecontroleerd. Bovendien kan onderzoek naar de verspreiding van de vaccinstam in het lichaam noodzakelijk zijn, waarbij speciaal aandacht dient te worden besteed aan de voorkeurplaatsen voor voortplanting van de organismen. In geval van voor voedselproductiedieren bestemde levende vaccins ter bestrijding van bekende zoönotische ziekten, dient dit onderzoek te worden verricht.

6.3. Terugkeer naar virulentie van verzwakte vaccins

Terugkeer naar virulentie dient te worden onderzocht op het minst verzwakte materiaal van het productieproces tussen de oorspronkelijke entstof en het eindproduct. De eerste vaccinatie dient te worden uitgevoerd via de aanbevolen wijze van toediening die het meest waarschijnlijk tot terugkeer naar virulentie leidt. Er dienen ten minste vijf achtereenvolgende passages door dieren van de soort waarvoor het geneesmiddel bestemd is, plaats te vinden. Wanneer dit technisch niet mogelijk is omdat het organisme zich niet voldoende vermienigvuldigt, dienen er zoveel mogelijk passages in de soort waarvoor het geneesmiddel bestemd is, plaats te vinden. Zonodig kan in vitro voortplanting van het organisme tussen de in vivo passages plaatsvinden. De passages dienen te worden gerealiseerd via de wijze van toediening welke het meest waarschijnlijk tot terugkeer naar virulentie leidt.

6.4. Biologische eigenschappen van het vaccinstam

Andere proeven kunnen nodig zijn om de intrinsieke biologische eigenschappen van de vaccinstam (bij voorbeeld neurotropisme) zo nauwkeurig mogelijk te bepalen.

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

2. Innocuité de l'administration d'une surdose

Une surdose de médicament immunologique vétérinaire doit être administrée par chaque voie d'administration préconisée à des animaux appartenant aux espèces de destination les plus sensibles. Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou générale sont recherchés. D'autres critères objectifs, comme la température rectale et la mesure de performances, sont consignés.

Les animaux sont maintenus en observation et soumis à des examens pendant les quatorze jours suivant l'administration au moins.

3. Innocuité de l'administration réitérée d'une dose

L'administration réitérée d'une dose peut être exigée afin de mettre à jour tout effet indésirable susceptible d'apparaître dans ce cas. Ces essais doivent être pratiqués sur l'une des espèces de destination les plus sensibles en utilisant la voie d'administration recommandée.

Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou générale sont recherchés pendant 14 jours au moins après la dernière administration. D'autres critères objectifs, comme la température rectale et la mesure de performances, doivent être consignés.

4. Etude de la fonction reproductrice

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

Cette étude peut être intégrée aux essais d'innocuité décrits au point 1 ci-dessus.

5. Examen des fonctions immunologiques

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

6. Exigences spécifiques relatives aux vaccins vivants

6.1. Diffusibilité de la souche utilisée comme vaccin

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

6.2. Dissémination dans le corps de l'animal vacciné

L'organisme utilisé comme vaccin doit être recherché dans les fèces, l'urine, le lait ainsi que dans les sécrétions nasales, entre autres. En outre, des études peuvent être exigées sur la dissémination de la souche dans le corps de l'animal en insistant sur les endroits dans lesquels s'effectue préférentiellement la réplication de l'organisme en question. Ces études doivent être pratiquées dans le cas des vaccins vivants destinés à la protection d'animaux d'élevage contre des maladies zoonotiques bien établies.

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

La réversion vers la virulence doit être étudiée sur un matériel provenant du passage entre la semence souche et le produit final au niveau duquel l'organisme est le plus faiblement atténué. La vaccination initiale doit être effectuée en choisissant la voie d'administration préconisée pour laquelle la probabilité d'une réversion vers la virulence est la plus forte. Il convient d'effectuer ensuite une série d'au moins 5 passages sur des animaux de l'espèce de destination et, si une déficience au niveau de la réplication de l'organisme rend cela techniquement impossible, on effectuera le plus grand nombre possible de passages. Si nécessaire, une propagation in vitro de l'organisme peut être effectuée entre deux passages in vivo. Les passages sont réalisés en choisissant la voie d'administration recommandée pour laquelle la probabilité d'une réversion vers la virulence est la plus forte.

6.4. Propriétés biologiques de la souche utilisée comme vaccin

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

6.5. Recombinatie of genoom-herschikking van stammen

Mogelijke recombinitie of genoom-herschikking met veld- of andere stammen dient te worden besproken.

7. Onderzoek van residuen

Bij immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik zal het normaliter niet nodig zijn de residuen te onderzoeken. Waar echter hulpstoffen en/of conserveermiddelen worden gebruikt bij de vervaardiging van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, dient aandacht te worden geschonken aan de mogelijkheid dat er residuen in de voedingsmiddelen achterblijven. Indien nodig moet de uitwerking van zulke residuen worden onderzocht. Bovendien kan, in geval van levende vaccins ter bestrijding van zoonotische ziekten, behalve het bij punt 6.2 beschreven onderzoek, ook bepaling van residuen op de plaats van injectie nodig zijn.

Er dient een voorstel met betrekking tot de wachttijd te worden overgelegd, waarvan de geschiktheid met inachtneming van onderzoek naar residuen dat eventueel reeds is verricht, moet worden besproken.

8. Interacties

Alle bekende interacties met andere producten moeten worden vermeld.

D. Onderzoek in de praktijk

De resultaten van het laboratoriumonderzoek dienen te worden aangevuld met ondersteunende gegevens uit onderzoek in de praktijk, tenzij er een motivering kan worden gegeven voor het niet uitvoeren van dit onderzoek.

E. Ecotoxiciteit

Het doel van het onderzoek naar de ecotoxiciteit van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik is de eventuele schadelijke gevolgen te kunnen beoordelen die het gebruik van het produkt voor het milieu kan hebben en eventuele noodzakelijke voorzorgsmaatregelen ter beperking van deze risico's te kunnen specificeren.

Beoordeling van de ecotoxiciteit is verplicht bij elke aanvraag voor het in de handel brengen van een immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik met uitzondering van aanvragen die worden ingediend overeenkomstig artikel 2, 8° b) van het koninklijk besluit van 3 juli 1989 betreffende de registratie van geneesmiddelen.

De beoordeling omvat normaliter twee fasen.

De eerste fase dient steeds te worden uitgevoerd: de onderzoeker beoordeelt de mate van eventuele blootstelling van het milieu aan het produkt, de werkzame bestanddelen of relevante metabolieten, waarbij rekening wordt gehouden met:

- de soort waarvoor het bestemd is en het voorgestelde gebruikspatroon (bij voorbeeld massale of individuele toediening);
- de wijze van toediening, in het bijzonder de vermoedelijke omvang waarin het produkt rechtstreeks in het milieu terecht komt;
- de mogelijke uitscheiding van het produkt, de werkzame bestanddelen of relevante metabolieten in het milieu door behandelde dieren; de persistentie van deze stoffen;
- het opruimen van ongebruikte of afvalprodukten.

Wanneer de conclusies over de eerste fase op mogelijke blootstelling van het milieu aan het produkt duiden, dan dient de aanvrager over te gaan tot de tweede fase en de mogelijke ecotoxiciteit van het produkt te beoordelen. Hierbij beziet hij de mate en de duur van blootstelling van het milieu aan het produkt en de beschikbare gegevens over de fysisch/chemische, farmacologische en/of toxicologische eigenschappen van de stof die tijdens de uitvoering van de andere volgens dit besluit vereiste proeven en onderzoeken zijn verkregen. Waar nodig dient verder onderzoek naar de uitwerking van het produkt op het milieu (bodem, water, lucht, waterfauna en -flora en andere organismen dan waarvoor het bedoeld is) te worden verricht.

Dit verdere onderzoek dient te worden verricht overeenkomstig de methodes voorzien in bijlage V van het koninklijk besluit van 24 mei 1982 houdende reglementering van het in de handel brengen van stoffen die gevaarlijk kunnen zijn voor de mens of voor zijn leefmilieu gewijzigd bij de koninklijke besluiten van 14 februari 1985 en 14 september 1989, of, indien deze methodes voor het testen van een eindpunt niet voldoen, overeenkomstig de internationaal erkende voorschriften, op het betreffende immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en/of, indien van toepassing, op zijn werkzame bestanddelen en/of op de uitscheidingsmetabolieten. Het aantal en de soort proeven alsmede de criteria voor de beoordeling ervan worden vastgesteld met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend.

6.5. Recombinaison ou réarrangement génomique des souches

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

7. Etude des résidus

Il n'est généralement pas nécessaire d'étudier les résidus dans le cas des médicaments immunologiques vétérinaires. Toutefois, lorsque des adjuvants et/ou des conservateurs entrent dans la fabrication du médicament en question, il faut tenir compte du fait qu'il est possible qu'un résidu quelconque persiste dans les denrées alimentaires. Les effets de tels résidus doivent, le cas échéant, être étudiés. De surcroît, dans le cas des vaccins vivants dirigés contre des maladies zoonotiques, il faut, en plus des études décrites au point 6.2. ci-dessus, déterminer les résidus à l'endroit de l'injection.

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

8. Interactions

Toute interaction connue avec d'autres produits doit être indiquée.

D. Etudes sur le terrain

Sauf justification, des données issues d'études sur le terrain doivent être présentées à l'appui des recherches effectuées en laboratoire.

E. Ecotoxicité

L'étude de l'écotoxicité d'un médicament immunologique vétérinaire a comme double objectif d'évaluer ses effets nocifs éventuels sur l'environnement et de rechercher toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques.

Il est obligatoire d'effectuer une évaluation de l'écotoxicité pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché relative à un médicament immunologique vétérinaire autre que les demandes déposées conformément aux dispositions de l'article 2, 8° b) de l'arrêté royal du 3 juillet 1989 relatif à l'enregistrement des médicaments.

Cette évaluation doit normalement être réalisée en deux étapes.

La première étape de l'évaluation doit être réalisée dans tous les cas. L'expérimentateur doit estimer l'étendue éventuelle de l'exposition à l'environnement du produit, de ses principes actifs ou de ses métabolites appropriés, en tenant compte :

- des espèces de destination et du mode d'emploi proposé (par exemple traitement collectif ou individuel des animaux);
- du mode d'administration, notamment de la possibilité que le produit passe directement dans des écosystèmes;
- de l'excrétion éventuelle du produit, de ses principes actifs ou de ses métabolites appropriés, dans l'environnement par les animaux traités; de leur persistance dans ces excréments);
- de l'élimination des déchets ou des produits non utilisés.

Si les conclusions de la première étape font apparaître une exposition éventuelle de l'environnement au produit, le demandeur doit procéder à la seconde étape au cours de laquelle il évalue l'écotoxicité éventuelle du produit. Il doit à cet effet étudier l'étendue et de la durée de l'exposition de l'environnement au produit et les renseignements relatifs à ses propriétés physiques/chimiques, pharmacologiques et/ou toxicologiques obtenus au cours des autres essais et épreuves exigés par le présent arrêté. A chaque fois que cela est nécessaire, des recherches complémentaires doivent être effectuées sur l'impact du produit (sol, eau, air, systèmes aquatiques, organismes auxquels le médicament n'est pas destiné).

Ces recherches complémentaires portant, selon les cas, sur le médicament immunologique vétérinaire et/ou les substances actives et/ou les métabolismes excrétés, doivent être effectuées à l'aide des méthodes décrites à l'annexe V de l'arrêté royal du 24 mai 1982 réglementant la mise sur le marché de substances pouvant être dangereuses pour l'homme ou son environnement modifié par les arrêtés royaux des 14 février 1985 et 14 septembre 1989, ou, lorsqu'une finalité n'est pas couverte adéquatement, à l'aide d'autres méthodes reconnues à l'échelle internationale. Le nombre d'essais réalisés et les types d'essais choisis, ainsi que les critères d'appréciation des résultats, dépendent de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

DEEL 8. — *Onderzoek naar werkzaamheid*

A. Inleiding

1. Het doel van de in dit deel beschreven onderzoek is de werkzaamheid van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik aan te tonen of te bevestigen. Alle beweringen van de aanvrager met betrekking tot de eigenschappen, de werking en het gebruik van het produkt dienen volledig te worden gestaafd door de resultaten van specifiek in de aanvraag voor een vergunning voor het op de markt brengen vermeld onderzoek.

2. Alle gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag voor een vergunning voor het op de markt brengen moeten worden gevoegd, dienen overeenkomstig de hieronder vermelde voorschriften te worden overgelegd.

3. Alle klinische diergeneeskundige proeven moeten worden uitgevoerd overeenkomstig een weloverwogen gedetailleerd voorschrift dat voor het begin van de proeven schriftelijk moet worden vastgelegd. Het toezicht op het welzijn van de proefdieren valt onder de verantwoordelijkheid van de dierenarts; bij het uitwerken van alle voorschriften inzake proeven en gedurende de volledige uitvoering van de proef dient hiermede volledig rekening te worden gehouden.

Voor de organisatie, de uitvoering, het verzamelen van gegevens, documentatie en controle van de klinische proeven zijn vooraf gestelde systematische schriftelijke procedures vereist.

4. Voor het begin van elk onderzoek dient, nadat deze is geïnformeerd, toestemming van de eigenaar van de bij de proeven te gebruiken dieren te worden verkregen en vastgelegd. De eigenaar van de dieren dient in het bijzonder schriftelijk te worden ingelicht omtrent de consequenties van deelneming aan de proeven voor de latere beschikbaarstelling van de behandelde dieren en het gebruik van deze dieren voor voedingsmiddelen. Een door de eigenaar van de dieren medeondertekende en gedateerde kopie van deze mededeling moet bij de documentatie over de proeven worden gevoegd.

5. Tenzij de proef als een blind onderzoek wordt uitgevoerd, zijn de bepalingen van de artikelen 43 tot en met 47 van richtlijn 81/851/EEG op dezelfde wijze van toepassing op de etikettering van formuleringen voor gebruik bij diergeneeskundige klinische proeven. In alle gevallen moeten op het etiket duidelijk zichtbaar en onuitwisbaar de woorden « alleen voor diergeneeskundig klinisch onderzoek » worden vermeld.

B. Algemene eisen

1. De keuze van de vaccinstammen dient te worden gemotiveerd op basis van epizoologische gegevens.

2. De in het laboratorium uitgevoerde onderzoeken op werkzaamheid dienen gecontroleerd te zijn, waarbij tevens niet-behandelde controledieren moeten worden onderzocht.

In het algemeen dient dit onderzoek te worden ondersteund door onder praktijkomstandigheden uitgevoerd onderzoek, waarbij tevens niet-behandelde controledieren zijn inbegrepen.

Alle onderzoeken dienen voldoende gedetailleerd te worden beschreven, zodat deze bij op verzoek van de Minister uitgevoerde controleonderzoeken reproduceerbaar zijn. De onderzoeker moet de wetenschappelijke waarde van alle desbetreffende methoden aantonen. Alle resultaten dienen in een zo nauwkeurig mogelijke vorm te worden overgelegd.

Alle, zowel gunstige als ongunstige, resultaten die zijn verkregen, moeten worden vermeld.

3. De werkzaamheid van een immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik moet voor elke categorie van elke soort dieren waarvoor vaccinatie is aanbevolen, worden aangetoond via elke aanbevolen wijze van toediening en met gebruikmaking van het voorgestelde toedieningsschema. De invloed van passief verkregen en van de moeder meegekregen antilichamen op de werkzaamheid van een vaccin dient op afdoende wijze te worden beoordeeld. Elke bewering met betrekking tot het begin en de duur van de bescherming dient door onderzoekgegevens te worden ondersteund.

4. De werkzaamheid van elk der componenten van polyvalente en gecombineerde immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moet worden aangetoond. Indien het produkt wordt aanbevolen voor toediening in combinatie met of op dezelfde tijd als een ander diergeneesmiddel, moet de verenigbaarheid hiervan worden aangetoond.

5. Wanneer een produkt een onderdeel vormt voor een door de aanvrager aanbevolen vaccinatieschema, dient het « priming » of « booster »-effect of de bijdrage van het produkt aan de doeltreffendheid van het schema als geheel te worden aangetoond.

8e PARTIE. — *Essais d'efficacité*

A. Introduction

1. Les essais décrits dans cette partie ont pour objet de démontrer ou de confirmer l'efficacité du médicament immunologique vétérinaire. Toutes les revendications présentées par le demandeur au sujet des propriétés, des effets et de l'utilisation du médicament doivent être confirmées par le résultat des essais spécifiques mentionnés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

2. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché, en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, sont présentés conformément aux dispositions suivantes.

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

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

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

5. A moins que l'essai ne soit conduit en aveugle, les dispositions des articles 43 à 47 de la directive 81/851/CEE s'appliquent par analogie aux préparations destinées à des essais cliniques vétérinaires. Dans tous les cas, la mention « pour essais cliniques vétérinaires uniquement » doit être appliquée sur l'étiquette d'une manière visible et indélébile.

B. Prescriptions générales

1. Le choix des souches utilisées comme vaccin doit être justifié par des données épizoologiques.

2. Les essais d'efficacité pratiqués en laboratoire doivent être des essais contrôlés comportant des animaux témoins non traités.

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

Tous les essais doivent être décrits d'une manière suffisamment détaillée pour être reproductibles dans des essais témoins pratiqués à la demande du Ministre. L'expérimentateur doit démontrer la validité de toutes les méthodes utilisées. Tous les résultats seront présentés de la manière la plus précise possible.

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

3. L'efficacité d'un médicament vétérinaire immunologique doit être prouvée pour chaque catégorie d'espèce de destination et chaque voie d'administration en appliquant le mode d'administration préconisé. L'influence des anticorps naturels et des anticorps maternels sur l'efficacité d'un vaccin doit être appréciée d'une manière appropriée. Toute revendication relative au commencement et à la durée de la protection doit être étayée par des essais.

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

5. Chaque fois qu'un médicament fait partie d'un plan de vaccination recommandé par le demandeur, l'effet activateur ou amplificateur ou la contribution du produit à l'efficacité du plan dans son ensemble doit être démontré.

6. De toe te passen dosis moet dezelfde hoeveelheid produkt bevatten als voor gebruik wordt aanbevolen en de minimale titer of potentie te hebben waarvoor de aanvraag is ingediend.

7. De voor het onderzoek naar de werkzaamheid gebruikte monsters dienen te worden genomen uit één of meer charges die vervaardigd zijn overeenkomstig het fabricageproces als beschreven in de aanvraag voor een vergunning voor het op de markt brengen van het produkt.

8. Met betrekking tot aan dieren toegediende diagnostische immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, dient de aanvrager aan te geven hoe de reacties op het produkt dienen te worden geïnterpreteerd.

C. Laboratoriumproeven

1. In beginsel dient de werkzaamheid onder goed gecontroleerde laboratoriumomstandigheden te worden aangetoond door challengeproeven na toediening volgens de aanbevolen gebruiksvoorschriften van het immunologische diergeneesmiddel aan het dier waarvoor het bestemd is. De omstandigheden waaronder de challengeproef wordt uitgevoerd moeten de natuurlijke omstandigheden voor infectie zo dicht mogelijk benaderen, bij voorbeeld met betrekking tot de hoeveelheid organisme en de wijze van toediening.

2. Indien mogelijk dient een specificatie en documentatie te worden gegeven betreffende het immuunmechanisme (cellulair/humoraal/lokaal/algemene klassen immunoglobuline) dat begint te werken na toediening van het immunologische diergeneesmiddel op de aanbevolen wijze van toediening aan de dieren waarvoor het bestemd is.

D. Onderzoek in de praktijk

1. De resultaten van het laboratoriumonderzoek dienen te worden aangevuld met ondersteunende gegevens uit onderzoek in de praktijk, tenzij er een motivering kan worden gegeven voor het niet uitvoeren van dit onderzoek.

2. Indien de werkzaamheid niet door laboratoriumonderzoek kan worden aangetoond, kan het aanvaardbaar zijn alleen praktijkonderzoek uit te voeren.

DEEL 9. — Gegevens en documenten betreffende onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

A. Inleiding

Zoals voor elk wetenschappelijk werk geldt, moet ook het dossier over onderzoek naar veiligheid en werkzaamheid een inleiding bevatten waarin het onderwerp van onderzoek wordt gedefinieerd en de proeven die overeenkomstig deel 7 en deel 8 zijn uitgevoerd, worden vermeld; tevens dient het dossier een samenvatting en verwijzing naar de gepubliceerde literatuur te bevatten. Het eventueel achterwege laten van in deel 7 en deel 8 genoemde onderzoeken en proeven dient te worden vermeld en gemotiveerd.

B. Laboratoriumonderzoek

Van elk onderzoek dienen de volgende gegevens te worden verstrekt:

1. een samenvatting;
2. de namen van de instantie die het onderzoek heeft verricht;
3. een gedetailleerd onderzoekprotocol, met een beschrijving van de gevolgde methoden, de gebruikte apparatuur en materialen, bijzonderheden met betrekking tot soort, ras of stam van de dieren, de categorie dieren, de herkomst, de identificatie en het aantal, de omstandigheden waaronder zij gehuisvest waren en gevoederd werden (met vermelding van onder andere of zij vrij waren van te vermelden pathogenen en/of te vermelden antilichamen, de aard en hoeveelheid van eventueel in het voeder aanwezige additieven), dosis, wijze, schema en data van toediening en een beschrijving van de toegepaste statistische methoden;
4. bij controledieren: of zij al dan niet een placebo hebben gekregen;
5. alle algemene en individuele observaties en verkregen gunstige of ongunstige resultaten (met gemiddelden en standaardafwijkingen). De gegevens moeten voldoende gedetailleerd worden beschreven, zodat de resultaten, onafhankelijk van de interpretatie door de auteur, kritisch kunnen worden beoordeeld. De onbewerkte gegevens dienen in tabelvorm te worden overgelegd. Ter verklaring en als voorbeeld kunnen de resultaten vergezeld zijn van kopieën van registraties, microfilms, enz.;
6. de aard, frequentie en duur van waargenomen neveneffecten;
7. het aantal voortijdig uit het onderzoek teruggetrokken dieren en de motivering hiervoor;
8. een statistische analyse van de resultaten, indien het testprogramma zulks impliceert, en variantie in de gegevens;

6. Il faut utiliser une dose correspondant à la quantité de produit préconisée dans le mode d'emploi et dont le titre ou l'activité est minimal qui fait l'objet de la demande d'autorisation.

7. Les échantillons sur lesquels sont pratiqués les essais d'efficacité doivent être prélevés dans un ou des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

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

C. Essais de laboratoire

1. L'efficacité du médicament doit en principe être démontrée dans des conditions de laboratoire bien définies, en effectuant sur l'animal de destination une provocation après administration du médicament immunologique vétérinaire dans les conditions d'utilisation préconisées. Les conditions dans lesquelles est réalisée la provocation doivent, dans la mesure du possible, reproduire les conditions naturelles de l'infection, par exemple pour ce qui est de la quantité d'organismes administrés et de la voie d'administration de la provocation.

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

D. Etudes sur le terrain

1. Sauf justification, des données issues d'études sur le terrain sont présentées à l'appui des recherches effectuées en laboratoire.

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

9e PARTIE. — Renseignements et documents relatifs aux contrôles d'innocuité et aux essais d'efficacité des médicaments immunologiques vétérinaires

A. Introduction

Comme dans tout travail scientifique, le dossier des études relatives à l'innocuité et à l'efficacité doit comprendre une introduction permettant de situer le sujet et précisant les contrôles effectués conformément aux septième et huitième parties, suivie d'un résumé accompagné de références bibliographiques. Si l'un des contrôles ou des essais énumérés dans les septième et huitième parties fait défaut, une justification doit être fournie.

B. Etudes de laboratoire

Pour toute étude, il faut présenter:

1. un résumé;
2. le nom de l'organisme qui a réalisé l'étude;
3. un plan expérimental détaillé avec la description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de l'espèce, de la race ou de la souche des animaux, de leur catégorie et de leur origine, de leur identification et de leur nombre, des conditions d'environnement et d'alimentation adoptées en précisant, entre autres, s'ils sont exempts de germes pathogènes spécifiques et/ou d'anticorps spécifiques, la nature et la quantité des additifs contenus dans la nourriture, la dose, la voie, le plan et les dates d'administration et une description des méthodes statistiques utilisées;
4. pour les animaux témoins, il faut préciser s'ils ont reçu un traitement placebo ou non;
5. tous les renseignements généraux ou individuels et les résultats obtenus (avec les moyennes et les écarts types), favorables et défavorables. Les données doivent être suffisamment détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. Les données brutes doivent être présentées sous forme de tableau. A titre d'explication et d'exemple, les résultats peuvent être accompagnés de documents reproduisant les enregistrements, les microphotographies, etc.;
6. la nature, la fréquence et la durée des effets secondaires;
7. le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;
8. une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle est impliquée dans la programmation des essais, et la variance entre les résultats;

9. het voorkomen en verloop van eventuele intercurrente ziekten;

10. alle bijzonderheden betreffende andere geneesmiddelen dan die welke in onderzoek zijn, waarvan toediening in de loop van het onderzoek noodzakelijk was;

11. een objectieve discussie van de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de veiligheid en werkzaamheid van het produkt.

C. Onderzoek in de praktijk

Bijzonderheden betreffende onderzoek in de praktijk dienen voldoende gedetailleerd te zijn, zodat objectieve beoordeling mogelijk is. De gegevens dienen te omvatten:

1. een samenvatting;
2. naam, adres, functie en kwalificaties van de leider van het onderzoek;
3. plaats en datum van toediening; naam en adres van de eigenaar van het (de) dier(en);
4. bijzonderheden over het proefprotocol, met een beschrijving van de gevolgde methoden, de gebruikte apparaten en materialen, bijzonderheden betreffende de wijze van toediening, het toedieningsschema, de dosis, de categorieën dieren, de duur van de observatie, de serologische reactie en ander op de dieren na de toediening verricht onderzoek;
5. bij controledieren : of zij al dan niet een placebo hebben gekregen;
6. identificatie van de behandelde en de controledieren (collectief of individueel), zoals soort, ras of stam, leeftijd, gewicht, geslacht en fysiologische status;
7. een korte beschrijving van de fok- en voedermethoden, met opgave van de aard en hoeveelheid van eventueel in het voeder aanwezige additieven;
8. alle bijzonderheden over waarnemingen, prestaties en resultaten (met gemiddelden en standaardafwijkingen); individuele gegevens dienen te worden verstrekt wanneer proeven en metingen op individuele dieren zijn verricht;
9. alle observaties en gunstige of ongunstige onderzoekresultaten, met volledige vermelding van de observaties en de resultaten van de voor de beoordeling van het produkt noodzakelijke objectieve effectiviteitstesten; de toegepaste methoden dienen nauwkeurig te worden aangegeven en de betekenis van elke spreiding in de resultaten moet worden verklaard;
10. de uitwerking op de prestaties van de dieren (leg, melkproductie, voortplanting);
11. het aantal voortijdig uit het onderzoek teruggetrokken dieren en de motivering hiervoor;
12. de aard, frequentie en duur van waargenomen neveneffecten;
13. het voorkomen en verloop van eventuele intercurrente ziekten;
14. alle bijzonderheden betreffende andere geneesmiddelen dan die welke in onderzoek zijn, die of voor of gelijktijdig met het testprodukt of tijdens de observatieperiode zijn toegediend; bijzonderheden over eventueel waargenomen interacties;
15. een objectieve discussie over de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de veiligheid en werkzaamheid van het produkt.

D. Algemene conclusies

Er dienen algemene conclusies betreffende alle resultaten van de overeenkomstig deel 7 en deel 8 uitgevoerde proeven en onderzoeken te worden gegeven. Zij moeten een objectieve discussie van alle verkregen resultaten bevatten, met een conclusie betreffende de veiligheid en werkzaamheid van het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik.

E. Literaturopgave

De in de samenvatting onder A vermelde literatuur moet nauwkeurig worden opgegeven.

Gezien om gevoegd te worden bij Ons besluit van 25 september 1992.

BOUDEWIJN

Van Koningswege :

De Minister van Maatschappelijke Integratie,
Volksgezondheid en Leefmilieu,

Mevr. L. ONKELINX

9. l'apparition et l'évolution des éventuelles maladies intercurrentes;

10. toutes précisions sur les médicaments autres que celui mis à l'essai, administrés au cours de la période d'examen;

11. une discussion objective des résultats obtenus, aboutissant à des conclusions relatives à l'innocuité et à l'efficacité du médicament.

C. Etudes sur le terrain

Les renseignements concernant les études sur le terrain doivent être suffisamment détaillées pour permettre de formuler un jugement objectif, ils doivent comporter :

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

D. Conclusions générales

Des conclusions générales concernant tous les contrôles et essais effectués conformément aux septième et huitième parties doivent être formulées. Elles doivent contenir une discussion objective concernant tous les résultats obtenus et aboutir à une conclusion sur l'innocuité et l'efficacité du médicament immunologique vétérinaire.

E. Références bibliographiques

Les références bibliographiques citées dans le résumé visé au paragraphe A doivent faire l'objet d'une liste détaillée.

Vu pour être annexé à Notre arrêté du 25 septembre 1992.

BAUDOIN

Par le Roi :

La Ministre de l'Intégration sociale,
de la Santé publique et de l'Environnement,

Mme L. ONKELINX