

RICHTLIJN 2001/83/EG VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD**van 6 november 2001****tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik**

HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD VAN DE EUROPESE UNIE,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap, inzonderheid op artikel 95,

Gezien het voorstel van de Commissie,

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

Volgens de procedure van artikel 251 van het Verdrag ⁽²⁾,

Overwegende hetgeen volgt:

- (1) Richtlijn 65/65/EEG van de Raad van 26 januari 1965 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten ⁽³⁾, Richtlijn 75/318/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lidstaten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op geneesmiddelen ⁽⁴⁾, de Tweede Richtlijn 75/319/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten ⁽⁵⁾, Richtlijn 89/342/EEG van de Raad van 3 mei 1989 tot uitbreiding van de werkingssfeer van de Richtlijnen 65/65/EEG en 75/319/EEG en tot vaststelling van bijkomende bepalingen voor immunologische geneesmiddelen bestaande uit vaccins, toxinen, serums of allergenen ⁽⁶⁾, Richtlijn 89/343/EEG van de Raad van 3 mei 1989 tot uitbreiding van de werkingssfeer van de Richtlijnen 65/65/EEG en 75/319/EEG en tot vaststelling van bijkomende bepalingen voor radiofarmaceutica ⁽⁷⁾, Richtlijn 89/381/EEG van de Raad van 14 juni 1989 tot uitbreiding van de werkingssfeer van de Richtlijnen 65/65/EEG en 75/319/EEG betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten en tot vaststelling van bijzondere bepalingen voor uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen ⁽⁸⁾; Richtlijn 92/25/EEG van de Raad van 31 maart 1992 betreffende de groot-

handel in geneesmiddelen voor menselijk gebruik ⁽⁹⁾; Richtlijn 92/26/EEG van de Raad van 31 maart 1992 betreffende de indeling van geneesmiddelen voor menselijk gebruik ⁽¹⁰⁾; Richtlijn 92/27/EEG van de Raad van 31 maart 1992 betreffende de etikettering en de bijsluiters van geneesmiddelen voor menselijk gebruik ⁽¹¹⁾; Richtlijn 92/28/EEG van de Raad van 31 maart 1992 betreffende reclame voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik ⁽¹²⁾, alsmede Richtlijn 92/73/EEG van de Raad van 22 september 1992 tot uitbreiding van het toepassingsgebied van de Richtlijnen 65/65/EEG en 75/319/EEG betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake geneesmiddelen en tot vaststelling van aanvullende bepalingen voor homeopathische geneesmiddelen ⁽¹³⁾, zijn herhaaldelijk en ingrijpend gewijzigd. Derhalve dienen zij, zowel om redenen van rationele ordening van de tekst als om redenen van duidelijkheid, te worden gecodificeerd door deze in één tekst samen te brengen.

- (2) Elke regeling op het gebied van de productie, distributie en gebruik van geneesmiddelen moet de bescherming van de volksgezondheid tot voornaamste doelstelling hebben.
- (3) Evenwel moet dit doel worden bereikt door maatregelen die de ontwikkeling van de farmaceutische industrie en de handel in geneesmiddelen binnen de Gemeenschap niet mogen afremmen.
- (4) De verschillen tussen sommige nationale voorschriften, inzonderheid tussen de voorschriften inzake geneesmiddelen, uitgezonderd substanties of samengestelde substanties die levensmiddelen, voedsel voor dieren en cosmetische producten zijn, hebben ten gevolge dat de handel in geneesmiddelen binnen de Gemeenschap wordt belemmerd en daardoor rechtstreeks van invloed zijn op de werking van de interne markt.
- (5) Het is derhalve van belang deze belemmeringen op te heffen en, om deze doelstelling te verwezenlijken, is een aanpassing van de betreffende voorschriften noodzakelijk.
- (6) Het is van belang, ter vermindering van de nog bestaande verschillen, regels voor de controle op geneesmiddelen vast te stellen en voorts de taken te omschrijven die met het oog op het toezicht op de naleving van de wettelijke voorschriften op de bevoegde overheidsdiensten van de lidstaten rusten.

⁽¹⁾ PB C 368 van 20.12.1999, blz. 3.

⁽²⁾ Advies van het Europees Parlement van 3.7.2001 (nog niet bekendgemaakt in het Publicatieblad) en besluit van de Raad van 27 september 2001.

⁽³⁾ PB 22 van 9.2.1965, blz. 1. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 93/39/EEG (PB L 214 van 24.8.1993, blz. 22).

⁽⁴⁾ PB L 147 van 9.6.1975, blz. 1. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 1999/83/EG van de Commissie (PB L 243 van 15.9.1999, blz. 9).

⁽⁵⁾ PB L 147 van 9.6.1975, blz. 13. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 2000/38/EG van de Commissie (PB L 139 van 10.6.2000, blz. 28).

⁽⁶⁾ PB L 142 van 25.5.1989, blz. 14.

⁽⁷⁾ PB L 142 van 25.5.1989, blz. 16.

⁽⁸⁾ PB L 181 van 28.6.1989, blz. 44.

⁽⁹⁾ PB L 113 van 30.4.1992, blz. 1.

⁽¹⁰⁾ PB L 113 van 30.4.1992, blz. 5.

⁽¹¹⁾ PB L 113 van 30.4.1992, blz. 8.

⁽¹²⁾ PB L 113 van 30.4.1992, blz. 13.

⁽¹³⁾ PB L 297 van 13.10.1992, blz. 8.

- (7) De begrippen „schadelijk” en „therapeutische werking” kunnen slechts in onderling verband worden onderzocht en slechts een relatieve betekenis hebben, die wordt beoordeeld aan de hand van de stand van de wetenschap en met inachtneming van de bestemming van het geneesmiddel; uit de gegevens en bescheiden die bij de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gevoegd, moet blijken dat bij afweging van het belang van de therapeutische werking ten opzichte van mogelijke risico's, het therapeutische belang de doorslag geeft.
- (8) Normen en voorschriften voor het doen van proeven op geneesmiddelen zijn een doeltreffend middel voor de controle daarop en dus voor de bescherming van de volksgezondheid; zij vergemakkelijken bovendien het verkeer in geneesmiddelen, indien zij gemeenschappelijke regels geven voor het uitvoeren van de proeven, de samenstelling van de dossiers en het onderzoek van de aanvragen.
- (9) De ervaring heeft uitgewezen dat het dienstig is nog duidelijker de gevallen te omschrijven waarin voor het verkrijgen van een vergunning voor een geneesmiddel dat in wezen gelijkwaardig is aan een geneesmiddel waarvoor reeds een vergunning is verleend, de resultaten van de toxicologische, farmacologische of klinische proeven niet behoeven te worden verschaft, waarbij ervoor moet worden gewaakt dat innoverende ondernemingen worden benadeeld.
- (10) Evenwel verzetten redenen van openbare orde zich ertegen dat zonder dwingende noodzaak proeven op mens en dier worden herhaald.
- (11) Wanneer alle lidstaten dezelfde normen en voorschriften aanvaarden, zullen de bevoegde autoriteiten zich kunnen uitspreken op basis van eenvormige proeven, aan de hand van gemeenschappelijke criteria en mede daardoor kunnen verschillen in beoordeling worden voorkomen.
- (12) Een vergunning om een geneesmiddel voor menselijk gebruik in één lidstaat in de handel te brengen, behalve voor geneesmiddelen waarvoor de vergunning moet worden verleend volgens de gecentraliseerde communautaire procedure van Verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad van 22 juli 1993 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen voor en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling ⁽¹⁾, moet door de bevoegde autoriteiten van de overige lidstaten worden erkend, tenzij er gegronde redenen zijn om aan te nemen dat de vergunning voor het betrokken geneesmiddel voor menselijk gebruik gevaaren voor de volksgezondheid kan opleveren. Bij een verschil van mening tussen lidstaten omtrent de kwaliteit, de veiligheid of de werkzaamheid van een geneesmiddel behoort er op gemeenschappelijk niveau een wetenschappelijke beoordeling te gebeuren om tot één enkele, voor de betrokken lidstaten bindende beslissing over de geschilpunten te komen. Deze beslissing moet tot stand komen met gebruikmaking van een snelle procedure, waarbij zorg wordt gedragen voor nauwe samenwerking tussen de Commissie en de lidstaten.
- (13) Daartoe dient een Comité voor farmaceutische specialiteiten te worden ingesteld dat onder het bij vorenge-noemde Verordening (EEG) nr. 2309/93 opgerichte Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling ressorteert.
- (14) Deze richtlijn vormt een belangrijke stap op de weg naar het vrije verkeer van geneesmiddelen. Te dien einde kunnen, naar aanleiding van de met name in vorenge-noemd Comité voor farmaceutische specialiteiten opgedane ervaring, nieuwe maatregelen nodig blijken teneinde de nog overblijvende belemmeringen van het vrije verkeer weg te nemen.
- (15) De lidstaten dienen, met het oog op een betere bescherming van de volksgezondheid en het voorkomen van nodeloze doublures bij het onderzoek van aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen, systematisch voor elk geneesmiddel waarvoor zij een vergunning verlenen, beoordelingsrapporten op te stellen die op verzoek door hen dienen te worden uitgewisseld. Een lidstaat moet bovendien de bestudering van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel, die op dat tijdstip in een andere lidstaat daadwerkelijk wordt behandeld, kunnen opschorten met de bedoeling de beslissing van laatstgenoemde lidstaat te erkennen.
- (16) Na de totstandkoming van de interne markt kan slechts van specifieke controles ter waarborging van de kwaliteit van uit derde landen ingevoerde geneesmiddelen worden afgezien indien door de Gemeenschap passende maatregelen zijn getroffen om te waarborgen dat de noodzakelijke controles in het uitvoerende land hebben plaatsgevonden.
- (17) Het is noodzakelijk specifieke bepalingen vast te stellen voor immunologische, homeopathische en radiofarmaceutische geneesmiddelen, alsook voor geneesmiddelen op basis van menselijk bloed of menselijk plasma.
- (18) Bij elke regeling met betrekking tot de radiofarmaceutica moet rekening worden gehouden met de bepalingen van Richtlijn 84/466/Euratom van de Raad van 3 september 1984 tot vaststelling van fundamentele maatregelen met betrekking tot de stralingsbescherming van personen die medisch worden onderzocht of behandeld ⁽²⁾. Eveneens moet rekening worden gehouden met Richtlijn 80/836/Euratom van de Raad van 15 juli 1980 houdende wijziging van de richtlijnen tot vaststelling van de basisnormen voor de bescherming van de gezondheid der bevolking en der werkers tegen de aan ioniserende

⁽¹⁾ PB L 214 van 24.8.1993, blz. 1. Verordening gewijzigd bij Verordening (EG) Nr. 649/98 van de Commissie (PB L 88 van 24.3.1998, blz. 7).

⁽²⁾ PB L 265 van 5.10.1984, blz. 1. Intrekking voorzien per 13.5.2000 bij Richtlijn 97/43/Euratom (PB L 180 van 9.7.1997, blz. 22).

straling verbonden gevaren ⁽¹⁾, waarvan het doel is te voorkomen dat werknemers of patiënten worden blootgesteld aan buitensporige of onnodig hoge niveaus van ioniserende straling, en met name met artikel 5, onder c), daarvan, dat voorafgaande vergunning vereist voor de toevoeging van radioactieve stoffen bij de productie en de fabricage van medicijnen alsook bij de invoer van dergelijke medicijnen.

- (19) De Gemeenschap ondersteunt de inspanningen van de Raad van Europa ter bevordering van de vrijwillige en gratis afgifte van bloed of plasma, om in de gehele Gemeenschap te streven naar zelfvoorziening inzake het aanbod van uit bloed bereide producten en om te zorgen voor de inachtneming van ethische beginselen bij de handel in therapeutische stoffen van menselijke oorsprong, ten volle.
- (20) De voorschriften die zijn bedoeld om de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen te waarborgen, moeten op dezelfde wijze worden toegepast op openbare en particuliere bedrijven, alsmede op uit derde landen ingevoerd bloed en plasma.
- (21) Het is dienstig, gelet op de bijzondere eigenschappen van homeopathische geneesmiddelen, zoals de zeer lage concentratie werkzame bestanddelen en de geringe toepasbaarheid van conventionele statistische methoden voor klinische proeven, een speciale vereenvoudigde registratieprocedure in te voeren voor homeopathische geneesmiddelen die zonder therapeutische indicatie in een voor de patiënt ongevaarlijke farmaceutische vorm en dosering in de handel worden gebracht.
- (22) Antroposofische geneesmiddelen die beschreven zijn in een officiële farmacopee en die volgens een homeopathische methode zijn bereid, kunnen op het vlak van registratie en vergunning voor het in de handel brengen, worden gelijkgesteld met homeopathische geneesmiddelen.
- (23) Het is wenselijk de gebruikers van homeopathische geneesmiddelen in de eerste plaats zeer duidelijk te informeren over het homeopathische karakter ervan en hen voldoende garanties te bieden voor de kwaliteit en onschadelijkheid ervan.
- (24) De voorschriften voor de vervaardiging, controle en inspectie van homeopathische geneesmiddelen moeten worden geharmoniseerd, teneinde het vrije verkeer van veilige en kwalitatief goede geneesmiddelen in de gehele Gemeenschap mogelijk te maken.
- (25) Op homeopathische geneesmiddelen die in de handel worden gebracht onder vermelding van een therapeutische indicatie of in een vorm die mogelijke risico's meebrengt, waarbij deze risico's tegen de verwachte therapeutische werking moeten worden afgewogen, dient het gebruikelijke vergunningstelsel voor het in de handel

brengen van geneesmiddelen te worden toegepast. Met name moeten de lidstaten met een homeopathische traditie bijzondere voorschriften kunnen toepassen met betrekking tot de beoordeling van de resultaten van proeven die erop zijn gericht de veiligheid en werkzaamheid van deze geneesmiddelen aan te tonen, op voorwaarde dat zij de Commissie hiervan in kennis stellen.

- (26) Het is dienstig, teneinde het verkeer van geneesmiddelen te vergemakkelijken en te voorkomen dat de controles die in één lidstaat hebben plaatsgevonden, in een andere lidstaat nogmaals worden uitgevoerd, minimale voorwaarden vast te stellen voor de vervaardiging, de invoer uit derde landen en de verlening van de desbetreffende vergunning.
- (27) Het is van belang dat in de lidstaten het toezicht en de controle op de vervaardiging van geneesmiddelen worden uitgeoefend door een persoon wiens kwalificatie aan minimumeisen voldoet.
- (28) Alvorens een vergunning voor het in de handel brengen van een immunologisch geneesmiddel of van een geneesmiddel op basis van menselijk bloed of menselijk plasma kan worden afgegeven, moet de fabrikant aantonen dat hij in staat is continu de homogeniteit van de partijen te waarborgen. Hij moet, wat geneesmiddelen op basis van menselijk bloed of van menselijk plasma betreft, bovendien aantonen, voorzover de stand van de wetenschap zulks mogelijk maakt, dat er geen specifieke virale besmetting is.
- (29) De voorwaarden voor het afleveren van geneesmiddelen aan het publiek dienen te worden geharmoniseerd.
- (30) In dat opzicht heeft eenieder die zich in de Gemeenschap verplaatst, het recht een redelijke hoeveelheid rechtmatig verkregen geneesmiddelen voor eigen gebruik mee te nemen. Het moet ook voor een in een lidstaat gevestigd persoon mogelijk zijn zich voor persoonlijk gebruik een redelijke hoeveelheid geneesmiddelen uit een andere lidstaat te laten toezenden.
- (31) Krachtens Verordening (EEG) nr. 2309/93 zijn bepaalde geneesmiddelen aan een communautaire vergunning voor het in de handel brengen ervan onderworpen. In dit verband moet het wettelijke regime voor het afleveren van geneesmiddelen onder communautaire vergunning voor het in de handel brengen worden vastgesteld. Derhalve moeten de criteria worden bepaald op grond waarvan de communautaire besluiten zullen worden genomen.
- (32) Derhalve moeten in eerste instantie, uitgaande van de terzake reeds door de Raad van Europa vastgestelde beginselen en van de harmonisatiewerkzaamheden in het kader van de Verenigde Naties met betrekking tot verdovende middelen en psychotrope stoffen, de basisbeginselen van het wettelijke regime voor het afleveren van geneesmiddelen in de Gemeenschap of in de betrokken lidstaat worden geharmoniseerd.

⁽¹⁾ PB L 246 van 17.9.1980, blz. 1. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 84/467/Euratom (PB L 265 van 5.10.1984, blz. 4); intrekking voorzien per 13.5.2000 bij Richtlijn 96/29/Euratom (PB L 314 van 4.12.1996, blz. 20).

- (33) De bepalingen met betrekking tot de verstrekking van geneesmiddelen doen geen afbreuk aan die van de nationale regelingen van sociale zekerheid betreffende de terugbetaling of de betaling van aan een recept onderworpen geneesmiddelen.
- (34) Talrijke groothandelsverrichtingen op het gebied van geneesmiddelen voor menselijk gebruik kunnen gelijktijdig verscheidene lidstaten bestrijken.
- (35) Controle dient te worden uitgeoefend op de gehele distributieketen van geneesmiddelen, van de fabricage of de invoer ervan in de Gemeenschap tot de aflevering aan het publiek, om te waarborgen dat de geneesmiddelen onder passende voorwaarden worden bewaard, vervoerd en behandeld. De daartoe vast te stellen voorschriften zullen het uit de handel nemen van ondeugdelijke producten aanzienlijk vergemakkelijken en zullen het mogelijk maken doeltreffender op te treden tegen namaak.
- (36) Ieder die aan de groothandel in geneesmiddelen deelneemt, moet een bijzondere vergunning bezitten. Apothekers en personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren en zich tot die activiteit beperken, dienen te worden ontheven van deze vergunningsplicht. Apothekers en personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren, moeten een register van de tot inslag van geneesmiddelen leidende transacties bijhouden teneinde de controle op de gehele distributieketen van geneesmiddelen mogelijk te maken.
- (37) Aan de vergunning moeten bepaalde essentiële eisen worden verbonden, op de naleving waarvan de betrokken lidstaat dient toe te zien. Iedere lidstaat moet de door de andere lidstaten verleende vergunningen erkennen.
- (38) Sommige lidstaten leggen bepaalde „verplichtingen inzake openbare dienstverlening” op aan groothandelaren die geneesmiddelen leveren aan apothekers en aan personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren. Deze lidstaten moeten die verplichtingen kunnen blijven toepassen ten aanzien van de op hun grondgebied gevestigde groothandelaren. Zij moeten die verplichtingen ook kunnen toepassen ten aanzien van groothandelaren uit andere lidstaten, op voorwaarde dat zij hun geen strengere verplichtingen opleggen dan aan hun eigen groothandelaren en voorzover deze verplichtingen omwille van de bescherming van de volksgezondheid als gerechtvaardigd kunnen worden beschouwd en in verhouding staan tot het doel van deze bescherming.
- (39) Het is wenselijk nader aan te geven op welke wijze de etikettering dient te geschieden en de bijsluiter dient te worden opgesteld.
- (40) De voorschriften inzake de voorlichting van patiënten moeten de gebruikers een hoog beschermingsniveau bieden, dat wil zeggen dat zij aan de hand van volledige en begrijpelijke informatie een juist gebruik van de geneesmiddelen mogelijk moeten maken.
- (41) Het in de handel brengen van geneesmiddelen waarvan de etikettering en de bijsluiter aan deze richtlijn voldoen, mag niet om redenen die verband houden met de etikettering of de bijsluiter worden verboden of verhinderd.
- (42) Deze richtlijn loopt niet vooruit op de toepassing van de maatregelen welke krachtens Richtlijn 84/450/EEG van de Raad van 10 september 1984 betreffende het nader tot elkaar brengen van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen der lidstaten inzake misleidende reclame ⁽¹⁾ worden genomen.
- (43) Alle lidstaten hebben bovendien bijzondere maatregelen betreffende geneesmiddelenreclame getroffen. Deze maatregelen verschillen onderling. Deze verschillen van invloed op de werking van de interne markt omdat reclame die in de ene lidstaat wordt verbreid, consequenties kan hebben in de andere lidstaten.
- (44) Krachtens Richtlijn 89/552/EEG van de Raad van 3 oktober 1989 betreffende de coördinatie van bepaalde wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen in de lidstaten inzake de uitoefening van televisieomroepactiviteiten ⁽²⁾ is televisiereclame verboden voor geneesmiddelen die in de lidstaat onder de bevoegdheid waarvan de televisieomroeporganisatie valt, uitsluitend op medisch recept verkrijgbaar zijn. Dit beginsel dient te worden veralgemeend door het ook voor andere media te laten gelden.
- (45) In een buitensporige en ondoordachte vorm gebrachte publieksreclame voor geneesmiddelen die zonder medisch recept kunnen worden afgeleverd, kan van invloed zijn op de volksgezondheid. Deze reclame, voorzover zij is toegestaan, moet bijgevolg voldoen aan bepaalde essentiële criteria die nader dienen te worden omschreven.
- (46) Bovendien moet het uitdelen van gratis monsters aan het publiek voor verkoopbevorderende doeleinden worden verboden.
- (47) Reclame voor geneesmiddelen die is gericht op personen die gemachtigd zijn om deze voor te schrijven of af te leveren, draagt tot de voorlichting van deze personen bij. Dergelijke reclame dient evenwel te worden onderworpen aan strenge voorwaarden en aan een doeltreffende controle, waarbij met name wordt aangehaakt bij de werkzaamheden die in het kader van de Raad van Europa zijn verricht.
- (48) Geneesmiddelenreclame moet aan afdoend en doeltreffend toezicht worden onderworpen. Het is dienstig daarbij uit te gaan van de toezichtmechanismen die bij Richtlijn 84/450/EEG zijn ingesteld.
- (49) Artsenbezoekers vervullen bij de afzetstimulering van geneesmiddelen een belangrijke rol. Hun moeten derhalve bepaalde verplichtingen worden opgelegd, in het bijzonder de verplichting aan de bezochte persoon een samenvatting van de kenmerken van het product ter hand te stellen.

⁽¹⁾ PB L 250 van 19.9.1984, blz. 17. Richtlijn gewijzigd bij Richtlijn 97/55/EG (PB L 290 van 23.10.1997, blz. 18).

⁽²⁾ PB L 298 van 17.10.1989, blz. 23. Richtlijn gewijzigd bij Richtlijn 97/36/EG (PB L 202 van 30.7.1997, blz. 60).

- (50) Personen die gemachtigd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven, moeten in staat zijn deze taken volkomen objectief te verrichten zonder te worden beïnvloed door rechtstreekse of onrechtstreekse financiële stimulansen.
- (51) Er moet worden toegestaan, mits aan bepaalde beperkende voorwaarden is voldaan, dat aan personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren, gratis monsters van geneesmiddelen worden verstrekt teneinde hen in staat te stellen met nieuwe geneesmiddelen vertrouwd te geraken en ervaring met het gebruik ervan te verkrijgen.
- (52) Het is, daar waar personen die gemachtigd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren, dienen te beschikken over neutrale en objectieve informatiebronnen met betrekking tot de geneesmiddelen die in de handel zijn, de taak van de lidstaten, afhankelijk van hun bijzondere situatie, passende maatregelen ter zake te nemen.
- (53) Elke onderneming die geneesmiddelen vervaardigt of invoert, moet beschikken over een dienst die het mogelijk maakt te waarborgen dat alle informatie die over een geneesmiddel wordt verstrekt, met de goedgekeurde gebruiksvoorwaarden in overeenstemming is.
- (54) Teneinde de veiligheid van geneesmiddelen bij het gebruik blijvend te waarborgen moet ervoor worden gezorgd dat de systemen voor geneesmiddelenbewaking in de Gemeenschap voortdurend worden aangepast aan de vorderingen op het gebied van wetenschap en techniek.
- (55) Er dient rekening te worden gehouden met wijzigingen ten gevolge van een internationale harmonisatie van definitives, terminologie en technologische ontwikkelingen op het gebied van de geneesmiddelenbewaking.
- (56) Het toenemende gebruik van elektronische netwerken voor de communicatie van informatie over bijwerkingen van in de Gemeenschap in de handel gebrachte geneesmiddelen is bedoeld om het mogelijk te maken dat de bevoegde instanties tegelijkertijd over dezelfde informatie beschikken.
- (57) Het is in het belang van de Gemeenschap ervoor te zorgen dat de systemen voor geneesmiddelenbewaking voor centraal toegelaten geneesmiddelen en via andere procedures toegelaten geneesmiddelen verenigbaar zijn.
- (58) De houders van vergunningen voor het in de handel brengen dienen pro-actief verantwoordelijk te zijn voor de lopende geneesmiddelenbewaking bij de door hen in de handel gebrachte geneesmiddelen.
- (59) De voor de uitvoering van deze richtlijn vereiste maatregelen moeten worden vastgesteld overeenkomstig Besluit 1999/468/EG van de Raad van 28 juni 1999 tot vaststelling van de voorwaarden voor de uitoefening van de aan de Commissie verleende uitvoeringsbevoegdheden ⁽¹⁾.

- (60) De Commissie moet worden gemachtigd in bijlage I, teneinde deze aan te passen aan de vooruitgang van de wetenschap en van de techniek, elke daartoe benodigde wijziging aan te brengen.
- (61) Deze richtlijn laat de verplichtingen van de lidstaten wat de omzettingstermijnen van de in bijlage II, deel B, vermelde richtlijnen betreft, onverlet,

HEBBEN DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

TITEL I

DEFINITIES

Artikel 1

Voor de doeleinden van de onderhavige richtlijn wordt verstaan onder:

1. *Farmaceutische specialiteit:*

elk tevoren bereid geneesmiddel dat onder een speciale benaming en in een bijzondere verpakking in de handel wordt gebracht.

2. *Geneesmiddel:*

elke enkelvoudige of samengestelde substantie, aangediend als hebbende therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij de mens.

Elke enkelvoudige of samengestelde substantie, die aan de mens toegediend kan worden teneinde een medische diagnose te stellen of om fysiologische functies bij de mens te herstellen, te verbeteren of te wijzigen, wordt eveneens als geneesmiddel beschouwd.

3. *Substantie:*

elke stof, ongeacht haar oorsprong zijnde:

— menselijke oorsprong, zoals:

menselijk bloed en daarvan afgeleide producten;

— dierlijke oorsprong, zoals:

micro-organismen, gehele dieren, delen van organen, afscheidingsproducten van dieren, toxinen, door extractie verkregen substanties, van bloed afgeleide producten;

— plantaardige oorsprong, zoals:

micro-organismen, planten, delen van planten, plantaardige afscheidingsproducten, door extractie verkregen substanties;

— chemische oorsprong, zoals:

elementen, natuurlijke chemische stoffen en chemische producten verkregen door omzetting of synthese.

⁽¹⁾ PB L 184 van 17.7.1999, blz. 23.

4. *Immunologisch geneesmiddel:*

elk geneesmiddel bestaande uit vaccins, toxinen, serums of allergenen:

a) de vaccins, toxinen of serums omvattend met name:

i) de stoffen die worden gebruikt om een actieve immuniteit teweeg te brengen zoals het cholera-vaccin, het B.C.G.-vaccin, de vaccins tegen polio-myelitis en pokken;

ii) de stoffen die worden gebruikt om immuniteit vast te stellen; deze stoffen omvatten met name tuberculine en PPD-tuberculine, de Schick- en Dick-toxinen, brucelline;

iii) de stoffen die worden gebruikt om een passieve immuniteit teweeg te brengen zoals het difterie-antitoxine, de globulinen tegen pokken en tegen lymfocytosis;

b) de allergene producten, zijnde elk geneesmiddel, bestemd om een specifieke en verworven wijziging in de immunologische reactie op een allergie veroorzakend agens vast te stellen of teweeg te brengen.

5. *Homeopathisch geneesmiddel:*

elk geneesmiddel dat volgens een in de *Europese Farmacopee* of, bij ontstentenis daarvan, in de thans in de lidstaten officieel gebruikte farmacopees beschreven homeopathisch fabricageprocédé wordt verkregen uit homeopathische grondstoffen genoemde producten, substanties of mengsels.

Een homeopathisch geneesmiddel kan ook verscheidene werkzame bestanddelen bevatten.

6. *Radiofarmaceuticum:*

elk geneesmiddel dat, wanneer het gebruiksklaar is, een of meer radionucliden (radioactieve isotopen) bevat, welke daarin voor medische doeleinden is, respectievelijk zijn geïncorporeerd.

7. *Radionuclidegenerator:*

elk systeem dat een gebonden ouder-radionuclide bevat waaruit een dochter-radionuclide ontstaat, verkregen door elutie of enige andere methode en die in een radiofarmaceuticum wordt gebruikt.

8. *Radionuclidekit:*

elk preparaat dat moet worden gereconstrueerd of gecombineerd met radionucliden in het uiteindelijke radiofarmaceuticum, doorgaans vóór de toediening ervan.

9. *Radionuclideuitgangsstof:*

elke andere radionuclide voor het radioactief labelen van een andere stof, vóór de toediening ervan.

10. *Uit menselijk bloed of van menselijk plasma bereid geneesmiddel:*

geneesmiddel op basis van bloedbestanddelen die door openbare en particuliere bedrijven op industriële wijze worden bereid; tot dit geneesmiddel behoren inzonderheid albumine, stollingsfactoren en immoglobulinen van menselijke oorsprong.

11. *Bijwerking:*

een reactie op een geneesmiddel die schadelijk en onbedoeld is en die optreedt bij doses die normaal bij de mens voor de profylaxe, diagnose of behandeling van een ziekte of voor het herstel, de correctie of de wijziging van een fysiologische functie worden gebruikt.

12. *Ernstige bijwerking:*

een bijwerking die tot de dood leidt, levensgevaar oplevert, opname in een ziekenhuis of een verlenging van een verblijf in een ziekenhuis vereist, blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt of een aangeboren afwijking/geboortefwijking is.

13. *Onverwachte bijwerking:*

een bijwerking waarvan de aard, de ernst of het gevolg niet verenigbaar is met de samenvatting van de kenmerken van het product.

14. *Periodiek veiligheidsverslag:*

het periodieke verslag met de in artikel 104 vermelde gegevens.

15. *Veiligheidsonderzoek na toelating:*

een farmaco-epidemiologisch onderzoek of een klinische proef die overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen wordt uitgevoerd teneinde een gevaar voor de veiligheid in verband met een toegelaten geneesmiddel te specificeren of te kwantificeren.

16. *Misbruik van geneesmiddelen:*

een aanhoudend of incidenteel opzettelijk overmatig gebruik van geneesmiddelen dat gepaard gaat met schadelijke lichamelijke of psychische effecten.

17. *Groothandel in geneesmiddelen:*

iedere activiteit die erin bestaat geneesmiddelen aan te schaffen, te houden, te leveren of uit te voeren, uitgezonderd het verstrekken van geneesmiddelen aan het publiek; deze activiteiten worden verricht met fabrikanten of hun depothouders, met importeurs, met andere groothandelaars of met apothekers en personen die in de betrokken lidstaat gemachtigd of gerechtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren.

18. *Verplichting inzake openbare dienstverlening:*

de aan groothandelaars opgelegde verplichting om permanent over een assortiment geneesmiddelen te beschikken waarmee in de behoeften van een bepaald geografisch gebied kan worden voorzien en om in dit gehele gebied bestellingen op zeer korte termijn af te leveren.

19. *Medisch recept:*

elk recept voor geneesmiddelen dat uitgaat van een daartoe gerechtigd beoefenaar.

20. *Benaming van het geneesmiddel:*

de benaming, die een fantasienaam of een algemene of wetenschappelijke benaming kan zijn, vergezeld van een merk of van de naam van de fabrikant; bij gebruik van een fantasienaam mag geen verwarring ontstaan met de algemene benaming.

21. *Algemene benaming:*

de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming of, bij ontstentenis daarvan, de gangbare algemene benaming.

22. *Concentratie van het geneesmiddel:*

het gehalte aan werkzame stoffen, uitgedrukt in hoeveelheid per doserings-, volume- of gewichtseenheid, naar gelang van de presentatie.

23. *Primaire verpakking:*

het recipiënt of enige andere verpakkingsvorm die rechtstreeks met het geneesmiddel in aanraking komt.

24. *Buitenverpakking:*

de verpakking waarin de primaire verpakking wordt geplaatst.

25. *Etikettering:*

de vermeldingen op de buitenverpakking of op de primaire verpakking.

26. *Bijsluiter:*

het blaadje met informatie ten behoeve van de gebruiker, dat het geneesmiddel vergezelt.

27. *Bureau:*

het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling, opgericht bij Verordening (EEG) nr. 2309/93.

28. *Risico voor de volksgezondheid:*

elk risico verbonden met de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van het geneesmiddel.

TITEL II

TOEPASSINGSGBIED

Artikel 2

De bepalingen van de onderhavige richtlijn zijn van toepassing op industrieel vervaardigde geneesmiddelen voor menselijk gebruik, bestemd om in de lidstaten in de handel te worden gebracht.

Artikel 3

Deze richtlijn is niet van toepassing op:

1. geneesmiddelen die in de apotheek volgens medisch recept voor een bepaalde patiënt worden bereid, algemeen *Formula magistralis* geheten;
2. geneesmiddelen die in de apotheek overeenkomstig de aanwijzingen van de farmacopee worden bereid en voor verstrekking rechtstreeks aan de klanten van die apotheek zijn bestemd, algemeen *Formula officinalis* geheten;
3. geneesmiddelen die voor proeven in het kader van onderzoek en ontwikkeling zijn bestemd;
4. tussenproducten die voor latere verwerking door een bevoegd fabrikant zijn bestemd;
5. radionucliden die in de vorm van verzegelde bronnen worden gebruikt;
6. volledig bloed, plasma of bloedcellen, van menselijke oorsprong.

Artikel 4

1. In geen enkele bepaling van deze richtlijn wordt afgeweken van de communautaire voorschriften met betrekking tot de stralingsbescherming van personen die medisch worden onderzocht of behandeld of van de communautaire voorschriften tot vaststelling van de fundamentele veiligheidsvoorschriften voor de bescherming van de gezondheid van de bevolking en van werknemers tegen de aan ioniserende straling verbonden gevaren.

2. Deze richtlijn laat Besluit 86/346/EEG ⁽¹⁾ onverlet.

3. De bepalingen van deze richtlijn laten de bevoegdheden van de autoriteiten van de lidstaten onverlet, zowel ten aanzien van de vaststelling van de prijzen van de geneesmiddelen als ten aanzien van de opnemings van de geneesmiddelen in het toepassingsgebied van de nationale ziekteverzekeringssystemen op basis van gezondheids-, economische en sociale overwegingen.

4. Deze richtlijn laat de toepassing van de nationale wetgeving waarbij de verkoop, de verstrekking of het gebruik van geneesmiddelen als anticonceptivum of abortivum wordt verboden of beperkt, onverlet. De lidstaten delen de desbetreffende nationale wetgeving aan de Commissie mede.

Artikel 5

Een lidstaat mag, overeenkomstig de van kracht zijnde wetgeving en om te voorzien in speciale behoeften, de bepalingen van de onderhavige richtlijn niet van toepassing verklaren op geneesmiddelen die worden geleverd naar aanleiding van een bonafide bestelling op eigen initiatief van een officieel erkend beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, en die worden bereid volgens zijn specificaties en bestemd zijn voor gebruik door zijn eigen patiënten onder zijn rechtstreekse, persoonlijke verantwoordelijkheid.

TITEL III

HET IN DE HANDEL BRENGEN

HOOFDSTUK 1

Vergunning voor het in de handel brengen

Artikel 6

1. Een geneesmiddel mag in een lidstaat slechts in de handel worden gebracht wanneer door de bevoegde autoriteit van die lidstaat een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven overeenkomstig deze richtlijn of een vergunning is afgegeven overeenkomstig Verordening (EEG) nr. 2309/93.

2. De in lid 1 vermelde vergunning is eveneens vereist voor generatoren van radionucliden, kits van radionucliden, uitgangsstoffen voor radiofarmaceutica van radionucliden en industrieel bereide radiofarmaceutica.

Artikel 7

Een vergunning voor het in de handel brengen is niet vereist voor een radiofarmaceuticum dat bereid wordt op het ogenblik van gebruik door een persoon of instelling die, overeenkomstig de nationale wetgeving, gerechtigd is dergelijke geneesmiddelen

te gebruiken in een erkend centrum voor gezondheidszorg en uitsluitend op basis van goedgekeurde radionuclidegeneratoren, radionuclidekits of radionuclideuitgangsstoffen, in overeenstemming met de voorschriften van de fabrikant.

Artikel 8

1. Ter verkrijging van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel die niet is voorzien in een bij Verordening (EEG) nr. 2309/93 ingestelde procedure, moet een aanvraag worden ingediend bij de bevoegde autoriteit van de lidstaat.

2. Een vergunning voor het in de handel brengen mag slechts aan een in de Gemeenschap gevestigde aanvrager worden afgegeven.

3. Bij de aanvraag moeten de navolgende gegevens en bescheiden worden gevoegd, gepresenteerd overeenkomstig bijlage I:

- a) naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de aanvrager en, in voorkomend geval, van de fabrikant;
- b) benaming van het geneesmiddel;
- c) kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van alle bestanddelen van het geneesmiddel in algemeen gebruikelijke termen zonder bruto chemische formules, en, wanneer deze benaming bestaat, onder de algemene internationale benaming die door de Wereldgezondheidsorganisatie is aanbevolen;
- d) beschrijving van de fabricagewijze;
- e) therapeutische indicaties, contra-indicaties en bijwerkingen;
- f) dosering, farmaceutische vorm, wijze van gebruik en wijze van toediening en vermoedelijke houdbaarheid;
- g) indien van toepassing, de redenen voor voorzorgs- en veiligheidsmaatregelen die bij de opslag van het geneesmiddel, de toediening van het geneesmiddel aan de patiënt en de verwijdering van afvalproducten moeten worden genomen, alsmede de gegevens omtrent mogelijke risico's die het geneesmiddel voor het milieu kan inhouden;
- h) beschrijving van de door de fabrikant toegepaste controlemethoden (kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de bestanddelen en van het eindproduct, bijzondere proeven, bijvoorbeeld steriliteitsproeven, proeven voor het opsporen van koortsverwekkende substanties, onderzoek naar zware metalen, houdbaarheidsproeven, biologische en giftigheidsproeven, controles op de tussenproducten van de vervaardiging);
- i) resultaten van de proeven:
 - van fysisch-chemische, biologische of microbiologische aard,
 - van toxicologische en farmacologische aard,
 - van klinische aard;

⁽¹⁾ PB L 207 van 30.7.1986, blz. 1.

- j) een samenvatting van de kenmerken van het product overeenkomstig artikel 11, één of meer monsters of maquettes van de buitenverpakking en van de primaire verpakking van het geneesmiddel en de bijsluiter;
- k) document waaruit blijkt dat de fabrikant in zijn land vergunning is verleend om geneesmiddelen te vervaardigen;
- l) een kopie van elke, in een andere lidstaat of in een derde land voor het geneesmiddel verkregen vergunning voor het in de handel brengen, alsmede een lijst van de lidstaten waar de in overeenstemming met deze richtlijn ingediende aanvraag voor een vergunning in behandeling is; een kopie van de samenvatting van de kenmerken van het product die overeenkomstig artikel 11 door de aanvrager is ingediend, respectievelijk overeenkomstig artikel 21 door de bevoegde autoriteit van de lidstaat is goedgekeurd; een kopie van de bijsluiter die overeenkomstig artikel 59 is voorgelegd of door de bevoegde autoriteit van de lidstaat overeenkomstig artikel 61 is goedgekeurd; bijzonderheden omtrent elke in de Gemeenschap of in een derde land genomen besluit waarbij een vergunning wordt geweigerd en de redenen van deze besluiten.

Deze gegevens dienen geregeld te worden bijgewerkt.

Artikel 9

Afgezien van de in artikel 8 en in artikel 10, lid 1, vermelde voorwaarden moet een aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen van een radio-nuclidegenerator eveneens de volgende gegevens en bescheiden bevatten:

- een algemene beschrijving van het systeem tezamen met een gedetailleerde beschrijving van de bestanddelen ervan die van invloed kunnen zijn op de samenstelling of de kwaliteit van het dochter-nuclidepreparaat,
- kwalitatieve en kwantitatieve gegevens van de elutie of van het sublimaat.

Artikel 10

1. In afwijking van artikel 8, lid 3, onder i), en onverminderd het recht met betrekking tot de bescherming van de industriële en commerciële eigendom:

- a) is de aanvrager niet gehouden de resultaten van de toxicologische, farmacologische en klinische proeven te verschaffen, wanneer hij kan aantonen dat:
 - i) hetzij het geneesmiddel in wezen gelijkwaardig is aan een geneesmiddel dat in de lidstaat waarop de aanvraag betrekking heeft, is toegelaten en dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het oorspronkelijke geneesmiddel erin heeft toegestemd dat, met het oog op de behandeling van de betrokken aanvraag, de toxicologische, farmacologische en/of klinische documentatie in het dossier van het oorspronkelijke geneesmiddel wordt benut,

- ii) hetzij het bestanddeel of de bestanddelen van het geneesmiddel reeds lang in de medische praktijk wordt, respectievelijk worden gebruikt en een erkende werkzaamheid alsmede een aanvaardbaar veiligheidsniveau biedt, respectievelijk bieden, zulks door middel van een gedetailleerde wetenschappelijke bibliografie,

- iii) hetzij het geneesmiddel in wezen gelijkwaardig is aan een geneesmiddel dat al minstens zes jaar volgens de geldende communautaire bepalingen in de Gemeenschap is toegelaten en dat in de lidstaat waarop de aanvraag betrekking heeft, in de handel wordt gebracht; deze periode wordt op tien jaar gebracht als het gaat om een met behulp van hoogwaardige technieken vervaardigd geneesmiddel dat is toegelaten krachtens de bij artikel 2, lid 5, van Richtlijn 87/22/EEG van de Raad ⁽¹⁾ ingestelde procedure; bovendien kan een lidstaat deze periode eveneens tot tien jaar verlengen bij één enkel besluit dat betrekking heeft op alle op zijn grondgebied in de handel gebrachte geneesmiddelen, als die lidstaat zulks om redenen van volksgezondheid noodzakelijk acht. De lidstaten hebben de mogelijkheid de periode van zes jaar niet toe te passen na de vervaldatum van een octrooi dat het oorspronkelijke geneesmiddel beschermt.

Evenwel dienen, in het geval waarin het geneesmiddel bestemd is voor een ander therapeutisch gebruik of dient te worden toegediend langs andere wegen dan wel in andere doses dan de andere in de handel zijnde geneesmiddelen, de resultaten van geëigende toxicologische, farmacologische en/of klinische proeven te worden verschaft;

- b) dienen met betrekking tot een nieuw geneesmiddel met bekende, doch niet eerder met therapeutisch oogmerk samengevoegde bestanddelen de resultaten van toxicologische, farmacologische en klinische proeven met betrekking tot de samenvoeging te worden overgelegd, zonder dat het noodzakelijk is de documentatie betreffende ieder afzonderlijk bestanddeel te verschaffen.

2. Bijlage I is van overeenkomstige toepassing bij de verstrekking krachtens lid 1, punt a), ii), van een gedetailleerde wetenschappelijke bibliografie.

Artikel 11

De samenvatting van de kenmerken van het product bevat de volgende inlichtingen:

1. benaming van het geneesmiddel;
2. kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling wat werkzame stoffen en bestanddelen van het excipiëns betreft waarvan de kennis onmisbaar is voor de juiste toediening van het geneesmiddel; de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benamingen, wanneer zulke benamingen bestaan, dan wel, bij het ontbreken daarvan, de algemeen gebruikelijke benamingen, of de scheikundige benamingen moeten worden gebruikt;

⁽¹⁾ PB L 15 van 17.1.1987, blz. 38. Richtlijn ingetrokken bij Richtlijn 93/41/EEG (PB L 214 van 24.8.1993, blz. 40).

3. farmaceutische vorm;
4. farmacologische eigenschappen en, voorzover nuttig voor de therapeutische toepassing, farmacokinetische elementen;
5. klinische gegevens:
 - 5.1. therapeutische indicaties,
 - 5.2. contra-indicaties,
 - 5.3. bijwerkingen (frequentie en ernst),
 - 5.4. bijzondere voorzorgen bij gebruik en, voor immunologische geneesmiddelen, bijzondere voorzorgen die moeten worden getroffen door degenen die met immunologische geneesmiddelen omgaan en door degenen die deze aan patiënten toedienen alsmede voorzorgen die eventueel door de patiënt moeten worden getroffen,
 - 5.5. gebruik tijdens zwangerschap en lactatie,
 - 5.6. interacties met andere geneesmiddelen en andere interacties,
 - 5.7. dosering en wijze van gebruik voor volwassenen en, voorzover noodzakelijk, voor kinderen,
 - 5.8. overdosering (symptomen, spoedbehandeling tegengiften),
 - 5.9. bijzondere waarschuwingen,
 - 5.10. invloed op de bekwaamheid om een voertuig te besturen en machines te gebruiken;
6. farmaceutische gegevens:
 - 6.1. voornaamste onverenigbaarheden,
 - 6.2. houdbaarheid, zo nodig na reconstitutie van het geneesmiddel of wanneer de primaire verpakking voor het eerst wordt geopend,
 - 6.3. bijzondere voorzorgsmaatregelen bij opslag,
 - 6.4. aard en inhoud van de primaire verpakking,
 - 6.5. bijzondere voorzorgsmaatregelen bij de verwijdering van niet gebruikte geneesmiddelen of van van die geneesmiddelen afgeleide afvalstoffen, indien van toepassing;
7. naam of handelsnaam en woonplaats of maatschappelijke zetel van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen;
8. voor radiofarmaceutica, alle nadere gegevens over de interne stralingsdosimetrie;
9. voor radiofarmaceutica, bijkomende gedetailleerde voorschriften voor *extempore*-bereiding en de kwaliteitscontrole van deze bereiding, alsmede, waar dienstig, de maximale opslagtijd gedurende welke elke intermediaire bereiding, zoals een elutie of het gebruiksklare radiofarmaceuticum, voldoet aan de erop betrekking hebbende specificaties.

Artikel 12

1. De lidstaten treffen de nodige maatregelen om te bewerkstelligen dat de in artikel 8, lid 3, punten h) en i), en in artikel 10, lid 1, genoemde bescheiden en gegevens die bij de bevoegde autoriteiten worden ingediend, worden opgesteld door deskundigen die de vereiste technische capaciteiten of beroepskwalificaties bezitten. Deze bescheiden en gegevens worden door de deskundigen ondertekend.
2. Naar gelang van hun kwalificaties hebben de deskundigen tot taak:
 - a) de werkzaamheden te verrichten waarvoor zij wetenschappelijke vorming bezitten (analyse, farmacologie en soortgelijke proefondervindelijke wetenschappen, klinisch onderzoek), en de verkregen kwalitatieve en kwantitatieve resultaten objectief te beschrijven;
 - b) hun bevindingen overeenkomstig bijlage I te beschrijven en met name te verklaren:
 - wat de analist betreft, of het geneesmiddel overeenkomt met de opgegeven samenstelling en daarbij de controlemethoden welke door de fabrikant zullen worden toegepast, te rechtvaardigen,
 - wat de farmacoloog of de specialist met een soortgelijke competentie op het gebied van het uitvoeren van proeven betreft, wat de giftigheid van het geneesmiddel is en welke farmacologische eigenschappen werden geconstateerd,
 - wat de clinicus betreft, of hij bij degenen die met het geneesmiddel werden behandeld, de werking heeft kunnen waarnemen welke beantwoordt aan de inlichtingen die krachtens de artikelen 8 en 10 door de aanvrager worden gegeven, of het geneesmiddel goed wordt verdragen, welke dosering hij aanraadt en wat de eventuele contra-indicaties en bijwerkingen zijn;
 - c) wanneer gebruik wordt gemaakt van de gedetailleerde wetenschappelijke bibliografie, bedoeld in artikel 10, lid 1, punt a), ii), zulks te rechtvaardigen.
3. Het dossier dat de aanvrager aan de bevoegde autoriteiten overlegt, moet mede de uitvoerige verslagen van de deskundigen bevatten.

*HOOFDSTUK 2***Voor homeopathische geneesmiddelen geldende
bijzondere bepalingen***Artikel 13*

1. De lidstaten zien erop toe dat de in de Gemeenschap vervaardigde en aldaar in de handel gebrachte homeopathische geneesmiddelen overeenkomstig de artikelen 14, 15 en 16 worden geregistreerd of worden toegelaten, behalve wanneer

deze geneesmiddelen vallen onder een registratie of vergunning, verleend overeenkomstig de nationale wetgeving tot en met 31 december 1993 (en onafhankelijk van de verlenging van deze registratie of vergunning na deze datum). Elke lidstaat houdt naar behoren rekening met de door een andere lidstaat reeds geschiedte registraties, respectievelijk met de door deze reeds afgegeven vergunningen.

2. Een lidstaat mag ervan afzien een speciale vereenvoudigde procedure voor registratie van de in artikel 14 bedoelde homeopathische geneesmiddelen in te voeren. De lidstaat stelt de Commissie daarvan in kennis. Die lidstaat dient dan het gebruik van door andere lidstaten overeenkomstig de artikelen 14 en 15 geregistreerde geneesmiddelen op zijn grondgebied toe te staan.

Artikel 14

1. Aan een speciale vereenvoudigde registratieprocedure mogen slechts homeopathische geneesmiddelen worden onderworpen die aan alle volgende voorwaarden voldoen:

- het geneesmiddel is voor oraal of voor uitwendig gebruik bestemd,
- er is noch op het etiket noch in de informatie betreffende het geneesmiddel een specifieke therapeutische indicatie vermeld,
- de verdunningsgraad is zodanig dat de onschadelijkheid van het geneesmiddel gegarandeerd is; in het bijzonder mag het preparaat niet meer dan één deel per 10 000 van de oertinctuur bevatten en niet meer dan één honderdste van de kleinste, eventueel in de allopathische geneeskunde gebruikte dosis voor de werkzame stoffen waarvan de aanwezigheid in een allopathisch geneesmiddel met zich brengt dat een medisch recept moet worden overgelegd.

De lidstaten bepalen bij de registratie hoe het geneesmiddel met betrekking tot de aflevering wordt ingedeeld.

2. De criteria en procedurevoorschriften van artikel 4, lid 4, van artikel 17, lid 1, en van de artikelen 22 tot en met 26, 112, 116 en 125 zijn, met uitzondering van de bepalingen betreffende het bewijs van therapeutische werking, van overeenkomstige toepassing op de speciale vereenvoudigde registratieprocedure voor homeopathische geneesmiddelen.

3. Het bewijs van therapeutische werking wordt niet geëist voor homeopathische geneesmiddelen die overeenkomstig lid 1 van het onderhavige artikel worden geregistreerd of, in voorkomend geval, worden toegelaten volgens artikel 13, lid 2.

Artikel 15

Het verzoek om een speciale vereenvoudigde registratie mag betrekking hebben op een reeks geneesmiddelen die van dezelfde homeopathische grondstof of grondstoffen zijn afgeleid. Teneinde in het bijzonder de farmaceutische kwaliteit en de homogeniteit van de charges van deze geneesmiddelen aan te tonen, gaat dit verzoek vergezeld van de volgende documenten:

- de wetenschappelijke benaming of een andere in een farmacopee voorkomende benaming van de homeopathische grondstof of grondstoffen, onder vermelding van de verschillende te registreren toedieningswijzen, farmaceutische vormen en verdunningsgraden,
- een dossier waarin wordt beschreven hoe de homeopathische grondstof of grondstoffen wordt, respectievelijk worden verkregen en gecontroleerd en waarin het homeopathische karakter door een gedegen bibliografie wordt geschraagd,
- het fabricage- en controledossier voor elke farmaceutische vorm en een beschrijving van de verdunnings- en potentiëeringsmethoden,
- de fabricagevergunning voor de betrokken geneesmiddelen,
- een kopie van de voor dezelfde geneesmiddelen in andere lidstaten eventueel verkregen registraties of vergunningen,
- één of meer monsters of modellen van de buitenverpakking en van de primaire verpakking van de te registreren geneesmiddelen,
- gegevens betreffende de houdbaarheid van het geneesmiddel.

Artikel 16

1. Andere homeopathische geneesmiddelen dan die bedoeld in artikel 14, lid 1, worden toegelaten en geëtiketteerd overeenkomstig de artikelen 8, 10 en 11.

2. Een lidstaat mag op zijn grondgebied overeenkomstig de beginselen en de bijzondere kenmerken van de aldaar bedreven homeopathische geneeskunde, bijzondere voorschriften voor de toxicologische, farmacologische en klinische beproeving van andere homeopathische geneesmiddelen dan die welke bedoeld zijn in artikel 14, lid 1, invoeren of handhaven.

In dat geval stelt de lidstaat de Commissie in kennis van de geldende bijzondere voorschriften.

3. Het bepaalde in titel IX is van toepassing op homeopathische geneesmiddelen, met uitzondering van de in artikel 14, lid 1, bedoelde geneesmiddelen.

HOOFDSTUK 3

Procedure met betrekking tot de vergunning voor het in de handel brengen

Artikel 17

1. De lidstaten nemen alle passende maatregelen om te waarborgen dat de procedure voor de verlening van een vergunning voor het in de handel brengen binnen 210 dagen na indiening van een geldige aanvraag is voltooid.

2. Wanneer een lidstaat constateert dat een aanvraag voor een vergunning reeds in een andere lidstaat daadwerkelijk in behandeling is, kan de betrokken lidstaat besluiten het gedetailleerde onderzoek van de aanvraag op te schorten en het beoordelingsrapport af te wachten dat door de andere lidstaat overeenkomstig artikel 21, lid 4, wordt opgesteld.

De betrokken lidstaat stelt de andere lidstaat en de aanvrager op de hoogte van zijn besluit om het gedetailleerde onderzoek van de betrokken aanvraag op te schorten. Zodra de andere lidstaat het onderzoek van de aanvraag heeft afgerond en tot een besluit is gekomen, zendt hij naar de betrokken lidstaat een kopie van zijn beoordelingsrapport.

Artikel 18

Een lidstaat die overeenkomstig artikel 8, lid 3, punt l), ervan in kennis wordt gesteld dat een andere lidstaat een vergunning heeft afgegeven voor een geneesmiddel waarvoor in de betrokken lidstaat een aanvraag voor een vergunning is ingediend, doet aan de instantie van de lidstaat die de vergunning heeft verleend, onverwijld het verzoek om hem het in artikel 21, lid 4, genoemde beoordelingsrapport toe te zenden.

Binnen negentig dagen na ontvangst van het beoordelingsrapport erkent de betrokken lidstaat het besluit van de andere lidstaat alsmede de door deze laatste goedgekeurde samenvatting van de kenmerken van het product, of volgt hij de procedures van de artikelen 29 tot en met 34 indien hij van oordeel is dat er redenen zijn om aan te nemen dat de vergunning voor het betrokken geneesmiddel een risico voor de volksgezondheid kan opleveren.

Artikel 19

Voor het onderzoek van de overeenkomstig artikel 8 en artikel 10, lid 1, ingediende aanvraag:

1. dient de bevoegde autoriteit van een lidstaat na te gaan of het overgelegde dossier met artikel 8 en artikel 10, lid 1, in overeenstemming is en te onderzoeken of aan de voorwaarden voor de afgifte van de vergunning voor het in de handel brengen is voldaan;
2. kan de bevoegde autoriteit van een lidstaat het geneesmiddel, de grondstoffen en, indien nodig, de tussenproducten of andere bestanddelen daarvan aan een onderzoek door een laboratorium van de Staat of door een daartoe aangewezen laboratorium onderwerpen en zich ervan vergewissen dat de door de fabrikant toegepaste, overeenkomstig artikel 8, lid 3, punt h), in het dossier beschreven controlemethoden bevredigend zijn;
3. kan de bevoegde autoriteit van een lidstaat, in voorkomend geval, van de aanvrager verlangen dat hij het dossier met de in artikel 8, lid 3, en in artikel 10, lid 1, bedoelde gegevens aanvult. Wanneer de bevoegde autoriteit van deze bevoegdheid gebruik maakt, worden de in artikel 17 gestelde termijnen opgeschort totdat de verlangde aanvullende gegevens zijn verstrekt. Deze termijnen worden eveneens opgeschort voor de tijd die de aanvrager in voorkomend geval wordt gelaten om mondeling of schriftelijk toelichting te verschaffen.

Artikel 20

De lidstaten nemen de nodige maatregelen om te bewerkstelligen:

- a) dat de bevoegde autoriteiten nagaan of de fabrikanten en de importeurs van geneesmiddelen uit derde landen in staat zijn het geneesmiddel met inachtneming van de krachtens artikel 8, lid 3, punt d), verstrekte gegevens te vervaardigen, en/of de controle volgens de overeenkomstig artikel 8, lid 3, punt h), in het dossier beschreven methoden te verrichten;
- b) dat de bevoegde autoriteiten de fabrikanten en de importeurs van geneesmiddelen uit derde landen in uitzonderlijke en gerechtvaardigde gevallen kunnen toestaan bepaalde fases van de vervaardiging en/of sommige van de in punt a) bedoelde controles door derden te doen uitvoeren; in dat geval strekt het onderzoek van de bevoegde autoriteiten zich eveneens tot het aangewezen bedrijf uit.

Artikel 21

1. Bij de afgifte van de vergunning voor het in de handel brengen deelt de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat aan de vergunninghouder mede dat de samenvatting van de kenmerken van het product mede door haar is goedgekeurd.

2. De bevoegde autoriteit treft alle nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat de gegevens in de samenvatting in overeenstemming zijn met de bij of na het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen aanvaarde gegevens.

3. De bevoegde autoriteit zendt het Bureau een kopie van de vergunning, vergezeld van de samenvatting van de kenmerken van het product.

4. De bevoegde autoriteit stelt tevens een rapport op met een beoordeling van en opmerkingen over het dossier betreffende de resultaten van de analytische, farmacologisch-toxicologische en klinische proeven betreffende het betrokken geneesmiddel. Dit beoordelingsrapport wordt bijgewerkt zodra nieuwe gegevens beschikbaar komen die voor de beoordeling van de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van het geneesmiddel van belang zijn.

Artikel 22

In uitzonderlijke omstandigheden kunnen na overleg met de aanvrager aan de vergunning specifieke verplichtingen worden verbonden met als doel:

- aanvullend onderzoek na de verkrijging van de vergunning,
- kennis te geven van de bijwerkingen van het geneesmiddel.

Deze uitzonderlijke beslissingen kunnen slechts op objectieve en controleerbare gronden worden genomen en dienen te berusten op een van de redenen bedoeld in bijlage I, deel 4, rubriek G.

Artikel 23

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet, na de afgifte van de vergunning, wat de in artikel 8, lid 3, onder d) en h), genoemde fabricage- en controlemethoden betreft, rekening houden met de vooruitgang van de wetenschap en techniek en de wijzigingen aanbrengen die nodig zijn om te waarborgen dat het geneesmiddel volgens algemeen aanvaarde wetenschappelijke methoden wordt vervaardigd en gecontroleerd.

Deze wijzigingen zijn onderworpen aan goedkeuring door de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat.

Artikel 24

De vergunning is vijf jaar geldig en kan, indien de houder ervan uiterlijk drie maanden vóór de vervaldatum daarom verzoekt, na bestudering door de bevoegde autoriteit van een dossier waarin met name de stand van de gegevens van de geneesmiddelenbewaking en de overige informatie ter zake van het toezicht op het geneesmiddel zijn verwerkt, telkens met vijf jaar worden verlengd.

Artikel 25

De vergunning laat de gemeenrechtelijke aansprakelijkheid van de fabrikant en, in voorkomend geval, van de vergunninghouder onverlet.

Artikel 26

De vergunning voor het in de handel brengen wordt geweigerd, wanneer na verificatie van de in artikel 8 en in artikel 10, lid 1, vermelde gegevens en bescheiden blijkt:

- a) dat het geneesmiddel in normale gebruiksomstandigheden schadelijk is, of
- b) dat de therapeutische werking van het geneesmiddel ontbreekt, of door de aanvrager onvoldoende wordt aangetoond, dan wel
- c) dat het geneesmiddel niet de opgegeven kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit.

De vergunning wordt eveneens geweigerd wanneer de tot staving van de aanvraag verstrekte bescheiden en gegevens niet in overeenstemming zijn met artikel 8 en met artikel 10, lid 1.

*HOOFDSTUK 4***Wederzijdse vergunningerkenning***Artikel 27*

1. Om het nemen van gemeenschappelijke beslissingen door lidstaten over het verlenen van vergunningen voor geneesmiddelen op grond van de wetenschappelijke criteria kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid te vergemakkelijken en aldus het vrije verkeer van geneesmiddelen binnen de Gemeenschap mogelijk

te maken, wordt een Comité voor farmaceutische specialiteiten ingesteld, hierna „Comité” genoemd. Het Comité wordt verbonden aan het Bureau.

2. Naast de andere taken die door de communautaire wetgeving aan het Comité zijn opgedragen, onderzoekt het alle vraagstukken in verband met de verlening, wijziging, schorsing of intrekking van vergunningen voor het in de handel brengen, die overeenkomstig de bepalingen van deze richtlijn aan het Comité worden voorgelegd.

3. Het Comité stelt zijn reglement van orde vast.

Artikel 28

1. Alvorens een aanvraag om erkenning van een vergunning voor het in de handel brengen in te dienen, deelt de houder van de vergunning de lidstaat die de vergunning waarop de aanvraag is gebaseerd, heeft verleend, hierna „de referentielidstaat” genoemd, mee dat overeenkomstig deze richtlijn een aanvraag zal worden ingediend en stelt hij die lidstaat van elke toevoeging aan het oorspronkelijke dossier in kennis; deze lidstaat kan van de aanvrager alle gegevens en bescheiden verlangen die nodig zijn om te kunnen nagaan of de ingediende dossiers volledig gelijk zijn.

Daarenboven verzoekt de houder van de vergunning de referentielidstaat om een beoordelingsrapport over het betrokken geneesmiddel op te stellen of om, indien nodig, een bestaand beoordelingsrapport bij te werken. Binnen negentig dagen na de ontvangst van het verzoek stelt deze lidstaat het beoordelingsrapport op of werkt deze het bij.

Op het tijdstip waarop de aanvraag overeenkomstig lid 2 wordt ingediend, zendt de referentielidstaat het beoordelingsrapport toe aan de bij de aanvraag betrokken lidstaat, respectievelijk lidstaten.

2. Teneinde overeenkomstig de procedures van dit hoofdstuk in een of meer van de lidstaten erkenning te verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen die door een lidstaat is afgegeven, dient de houder van de vergunning bij de bevoegde instantie van de betrokken lidstaat, respectievelijk lidstaten, een aanvraag in, vergezeld van de in artikel 8, in artikel 10, lid 1, en in artikel 11 genoemde gegevens en bescheiden. Hij verklaart hierbij dat dit dossier volledig gelijk is aan het door de referentielidstaat aanvaarde dossier of geeft aan welke toevoegingen of wijzigingen daarin zijn aangebracht. In het laatste geval bevestigt hij dat de samenvatting van de kenmerken van het product die hij overeenkomstig artikel 11 heeft voorgesteld, volledig gelijk is aan die welke overeenkomstig artikel 21 door de referentielidstaat is aanvaard. Bovendien verklaart hij dat alle in het kader van deze procedure voorgelegde dossiers volledig gelijk zijn.

3. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zendt de aanvraag aan het Bureau, deelt het Bureau de betrokken lidstaten mee en de datum waarop de aanvraag is ingediend, en zendt het een kopie van de door de referentielidstaat verleende vergunning. Tevens zendt hij het Bureau de kopieën van alle vergunningen voor het in de handel brengen die door de andere lidstaten voor het betrokken geneesmiddel zijn verleend, en vermeldt hij of een vergunningaanvraag reeds in een lidstaat in behandeling is.

4. Behoudens in het in artikel 29, lid 1, bedoelde uitzonderlijke geval erkent elke lidstaat binnen negentig dagen na de ontvangst van de aanvraag en van het beoordelingsrapport de door de referentielidstaat verleende vergunning voor het in de handel brengen. Hij stelt de referentielidstaat, de overige bij de aanvraag betrokken lidstaten, het Bureau en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen hiervan in kennis.

Artikel 29

1. Wanneer een lidstaat van oordeel is dat er redenen zijn om aan te nemen dat de vergunning voor het in de handel brengen van het betrokken geneesmiddel een risico voor de volksgezondheid kan opleveren, deelt deze zulks onverwijld mee aan de aanvrager, aan de referentielidstaat, aan de overige bij de aanvraag betrokken lidstaten alsmede aan het Bureau. De lidstaat vermeldt uitvoerig zijn redenen en geeft aan welke maatregelen zouden kunnen worden genomen om eventuele tekortkomingen in de aanvraag recht te zetten.

2. Alle betrokken lidstaten stellen alles in het werk om overeenstemming te bereiken omtrent de met betrekking tot de aanvraag te nemen maatregelen. Zij bieden de aanvrager de gelegenheid zijn standpunt mondeling of schriftelijk toe te lichten. Indien de lidstaten echter binnen de in artikel 28, lid 4, genoemde termijn niet erin zijn geslaagd tot overeenstemming te komen, stellen zij onverwijld het Bureau daarvan in kennis met het oog op de voorlegging aan het Comité en wordt de in artikel 32 bedoelde procedure gevolgd.

3. Binnen de in artikel 28, lid 4, genoemde termijn verstrekken de betrokken lidstaten het Comité een gedetailleerde beschrijving van de punten waarover zij geen overeenstemming hebben kunnen bereiken en de redenen voor het verschil van inzicht. Een kopie van deze gegevens wordt aan de aanvrager verstrekt.

4. Zodra de aanvrager ervan in kennis is gesteld dat de zaak aan het Comité is voorgelegd, zendt hij het Comité een afschrift van de in artikel 28, lid 2, genoemde gegevens en bescheiden.

Artikel 30

Indien voor een bepaald geneesmiddel verscheidene aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig artikel 8, artikel 10, lid 1, en artikel 11 zijn ingediend en door lidstaten over de verlening van deze vergunning, over de schorsing of de intrekking daarvan onderling afwijkende besluiten zijn genomen, kan elke lidstaat, de Commissie of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen deze aangelegenheid aan het Comité voorleggen om de in artikel 32 bedoelde procedure te volgen.

De betrokken lidstaat, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of de Commissie geeft een duidelijke omschrijving van de aangelegenheid die aan het Comité wordt beraad wordt voorgelegd en stelt, indien nodig, de vergunninghouder hiervan in kennis.

De lidstaten en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekken het Comité alle over de bewuste aangelegenheid beschikbare gegevens.

Artikel 31

De lidstaten, de Commissie of de aanvrager of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen kunnen in bijzondere gevallen, wanneer de belangen van de Gemeenschap in het geding zijn, de zaak aan het Comité voorleggen om de in artikel 32 bedoelde procedure te volgen alvorens een beslissing wordt genomen over een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen, over de schorsing of de intrekking van een vergunning of over wijziging in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen die noodzakelijk lijkt, zulks in het bijzonder om rekening te houden met de gegevens die overeenkomstig titel IX zijn verzameld.

De betrokken lidstaat of de Commissie geeft een duidelijke beschrijving van de aangelegenheid die aan het Comité voor beraad wordt voorgelegd en stelt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen hiervan in kennis.

De lidstaten en de houder van de vergunning verstrekken het Comité alle beschikbare gegevens die met de betrokken aangelegenheid verband houden.

Artikel 32

1. Indien beroep wordt gedaan op de in dit artikel beschreven procedure, beraadslaat het Comité en brengt het, binnen een termijn van negentig dagen nadat de aangelegenheid aan het Comité is voorgelegd, een met redenen omkleed advies uit.

In de overeenkomstig de artikelen 30 en 31 aan het Comité voorgelegde gevallen kan die termijn echter met negentig dagen worden verlengd.

In spoedgevallen kan het Comité op voorstel van zijn voorzitter besluiten een kortere termijn te stellen.

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

3. In de in de artikelen 29 en 30 genoemde gevallen stelt het Comité, alvorens advies uit te brengen, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in de gelegenheid een schriftelijke of mondelinge toelichting te geven.

In het in artikel 31 genoemde geval kan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen worden verzocht een mondelinge of schriftelijke toelichting te geven.

Indien het Comité het nuttig acht, kan het andere personen uitnodigen om inlichtingen te verstrekken over de aangelegenheid die aan het Comité is voorgelegd.

Het Comité kan de in lid 1 genoemde termijn opschorten om de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de gelegenheid te bieden zijn toelichting voor te bereiden.

4. Het Bureau stelt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen onverwijld ervan in kennis, wanneer het Comité van oordeel is dat:

- de aanvraag niet aan de vergunningcriteria voldoet, of
- de overeenkomstig artikel 11 door de aanvrager ingediende samenvatting van de kenmerken van het product dient te worden gewijzigd, of
- aan de vergunning voorwaarden moeten worden verbonden die essentieel worden geacht voor het veilig en werkzaam gebruik van het geneesmiddel alsook voor de geneesmiddelenbewaking, of
- een vergunning voor het in de handel brengen dient te worden geschorst, gewijzigd of ingetrokken.

Binnen vijftien dagen na ontvangst van het advies kan de houder van de vergunning het Bureau schriftelijk kennis geven van zijn voornemen beroep aan te tekenen. In dat geval zendt hij het Bureau binnen zestig dagen na ontvangst van het advies de gedetailleerde gronden voor zijn beroep. Binnen zestig dagen na ontvangst van de gronden van het beroep beraadslaagt het Comité over een eventuele herziening van zijn advies; de redenen voor het over het beroep genomen besluit worden bij het in lid 5 genoemde beoordelingsrapport gevoegd.

5. Binnen dertig dagen na de vaststelling van het definitieve advies van het Comité zendt het Bureau dit advies, alsmede een rapport met een beschrijving van de beoordeling van het geneesmiddel en van de redenen voor de genomen besluiten, naar de lidstaten, naar de Commissie en naar de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Wanneer over de verlening of het behoud van een vergunning voor het in de handel brengen gunstig advies wordt uitgebracht, worden bij dit advies de volgende documenten gevoegd:

- a) een ontwerpsamenvatting van de kenmerken van het product, als bedoeld in artikel 11;
- b) in voorkomend geval, de voorwaarden waaraan de vergunning wordt onderworpen in de zin van lid 4.

Artikel 33

Binnen dertig dagen na ontvangst van het advies stelt de Commissie met betrekking tot de aanvraag een ontwerpbeschikking op waarbij met het Gemeenschapsrecht rekening wordt gehouden.

Indien de ontwerpbeschikking inhoudt dat een vergunning voor het in de handel brengen wordt verleend, worden de in artikel 32, lid 5, punten a) en b), bedoelde documenten bijgevoegd.

In het uitzonderlijke geval dat de ontwerp-beschikking afwijkt van het advies van het Bureau, voegt de Commissie daaraan tevens een gedetailleerde uiteenzetting toe van de redenen voor de verschillen.

De ontwerpbeschikking wordt aan de lidstaten en aan de aanvrager gezonden.

Artikel 34

1. Een definitieve beschikking over de aanvraag wordt vastgesteld overeenkomstig de in artikel 121, lid 2, bedoelde procedure.

2. Het reglement van orde van het bij artikel 121, lid 1, ingestelde Permanent Comité wordt aangepast om rekening te houden met de taken waarmee het uit hoofde van dit hoofdstuk wordt belast.

Deze wijzigingen houden in dat:

- behalve in de in artikel 33, derde alinea, bedoelde gevallen, het advies van het Permanent Comité schriftelijk wordt uitgebracht;
- de lidstaten over een termijn van ten minste 28 dagen beschikken om schriftelijke opmerkingen over de ontwerpbeschikking bij de Commissie in te dienen;
- de lidstaten, naar behoren met redenen omkleed, kunnen schriftelijk verzoeken dat het Permanent Comité de ontwerpbeschikking bespreekt.

Indien de schriftelijke opmerkingen van een lidstaat volgens de Commissie belangrijke nieuwe vragen van wetenschappelijke of technische aard doen rijzen waarop in het advies van het Bureau niet is ingegaan, schorst de voorzitter de procedure en verwijst hij de aanvraag voor verdere behandeling naar het Bureau.

De voor de uitvoering van dit lid noodzakelijke bepalingen worden door de Commissie vastgesteld volgens de in artikel 121, lid 2, bedoelde procedure.

3. De overeenkomstig lid 1 vastgestelde beschikking wordt tot de betrokken lidstaten en tot de houder van de vergunning voor het in de handel brengen gericht. Binnen dertig dagen na de kennisgeving van die beschikking verlenen de lidstaten de vergunning voor het in de handel brengen of trekken deze in of passen de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen zodanig aan dat de vergunning aan de beschikking beantwoordt. Zij stellen de Commissie en het Bureau hiervan in kennis.

Artikel 35

1. Elke aanvraag van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen tot wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen die overeenkomstig de bepalingen van dit hoofdstuk is verleend, wordt voorgelegd aan alle lidstaten die voor het betrokken geneesmiddel reeds een vergunning hebben verleend.

De Commissie treft, na overleg met het Bureau, de nodige voorzieningen om de wijzigingen in de aan de vergunning voor het in de handel brengen verbonden voorwaarden te onderzoeken.

Deze voorzieningen moeten tevens een meldingssysteem of administratieve procedures omvatten voor wijzigingen van geringe omvang, waarbij het begrip „wijziging van geringe omvang” nauwkeurig wordt omschreven.

Deze voorzieningen worden door de Commissie vastgesteld in de vorm van een uitvoeringsverordening overeenkomstig de in artikel 121, lid 2, bedoelde procedure.

2. In geval van arbitrage, onderworpen aan de Commissie, is de in de artikelen 32, 33 en 34 bedoelde procedure van overeenkomstige toepassing op de in de vergunning voor het in de handel brengen aangebrachte wijzigingen.

Artikel 36

1. Indien een lidstaat van oordeel is dat ter bescherming van de volksgezondheid de voorwaarden van een overeenkomstig dit hoofdstuk verleende vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gewijzigd of dat deze vergunning moet worden geschorst of ingetrokken, legt deze lidstaat die aangelegenheid onverwijld aan het Bureau voor en worden de in de artikelen 32, 33 en 34 bedoelde procedures gevolgd.

2. Onverminderd artikel 31 kan een lidstaat in uitzonderlijke gevallen, wanneer het ter bescherming van de volksgezondheid absoluut noodzakelijk is dringende maatregelen te nemen, het in de handel brengen en het gebruik van het betrokken geneesmiddel op zijn grondgebied opschorten totdat een definitieve beschikking wordt vastgesteld. De lidstaat stelt de Commissie en de andere lidstaten uiterlijk op de volgende werkdag van de redenen voor deze maatregel in kennis.

Artikel 37

De artikelen 35 en 36 zijn van overeenkomstige toepassing op geneesmiddelen waarvoor na een door het Comité overeenkomstig artikel 4 van Richtlijn 87/22/EEG uitgebracht advies, door de lidstaten vóór 1 januari 1995 vergunning is verleend.

Artikel 38

1. Het Bureau publiceert een jaarlijks verslag over de toepassing van de in dit hoofdstuk bedoelde procedures en zendt dit verslag ter informatie aan het Europees Parlement en aan de Raad.

2. Vóór 1 januari 2001 publiceert de Commissie een gedetailleerd overzicht van de toepassing van de in dit hoofdstuk bedoelde procedures en stelt zij de eventueel nodige wijzigingen voor om die procedures te verbeteren.

De Raad besluit, overeenkomstig het bepaalde in het Verdrag, binnen één jaar nadat het voorstel van de Commissie bij hem is ingediend.

Artikel 39

De bepalingen van de artikelen 27 tot en met 34 zijn niet van toepassing op de in artikel 16, lid 2, bedoelde homeopathische geneesmiddelen.

TITEL IV

VERVAARDIGING EN INVOER

Artikel 40

1. De lidstaten treffen de dienstige maatregelen om te bewerkstelligen dat voor de vervaardiging, op hun grondgebied, van geneesmiddelen een vergunning is vereist. Deze vergunning is ook vereist indien het geneesmiddel wordt vervaardigd met het oog op uitvoer.

2. De in lid 1 bedoelde vergunning is vereist zowel voor de gedeeltelijke of volledige vervaardiging als voor de uitverdeling, verpakking of presentatie bestaande verrichtingen.

Deze vergunning is evenwel niet vereist voor het bereiden, het verdelen en het veranderen van de verpakking of aanbiedingsvorm wanneer deze verrichtingen uitsluitend voor verstrekking in het klein worden uitgevoerd door apothekers in een apotheek of door andere personen die in de lidstaten wettelijk gerechtigd zijn genoemde verrichtingen uit te voeren.

3. De in lid 1 bedoelde vergunning is eveneens vereist voor de invoer uit derde landen in een lidstaat; hiertoe geldt het bepaalde in deze titel en in artikel 118 volgens dezelfde wijze voor dergelijke invoer als voor de vervaardiging.

Artikel 41

Ter verkrijging van de vergunning voor de vervaardiging moet de aanvrager ten minste aan de volgende eisen voldoen:

- nauwkeurig de te vervaardigen of in te voeren geneesmiddelen en farmaceutische vormen alsmede de plaats van vervaardiging daarvan en/of van de controles daarop opgeven;
- voor de vervaardiging of de invoer ervan beschikken over lokalen, technische uitrusting en controlemogelijkheden, die geschikt en voldoende zijn en die voldoen aan de wettelijke eisen van de betrokken lidstaat zowel ten aanzien van de vervaardiging en de controle als met betrekking tot de bewaring van de geneesmiddelen, zulks met inachtneming van artikel 20;
- beschikken over ten minste één bevoegd persoon in de zin van artikel 48.

De aanvrager moet in zijn aanvraag de ter staving dienende inlichtingen verschaffen.

Artikel 42

1. De bevoegde autoriteit van de lidstaat geeft de vergunning voor de vervaardiging eerst af na zich van de juistheid der overeenkomstig artikel 41 verstrekte inlichtingen te hebben vergewist door middel van een door haar personeel uit te voeren onderzoek.

2. Om de naleving van de in artikel 41 gestelde voorwaarden te garanderen, kunnen aan de vergunning bij de verlening ervan of later bepaalde verplichtingen worden verbonden.

3. De vergunning geldt slechts voor de in de aanvraag vermelde lokalen, geneesmiddelen en farmaceutische vormen.

Artikel 43

De lidstaten treffen de nodige maatregelen opdat de duur van de procedure voor het verlenen van de vergunning voor de vervaardiging negentig dagen niet te boven gaat, te rekenen vanaf de datum van ontvangst van de aanvraag door de bevoegde autoriteit.

Artikel 44

In geval van een aanvraag tot wijziging van een van de in artikel 41, eerste alinea, onder a) en b), bedoelde elementen door de houder van de vergunning voor de vervaardiging, vergt de procedure met betrekking tot dit verzoek ten hoogste dertig dagen. In uitzonderlijke gevallen kan deze termijn tot negentig dagen worden verlengd.

Artikel 45

De bevoegde autoriteit van de lidstaat kan eisen dat de aanvrager nadere inlichtingen geeft over de krachtens artikel 41 verschaft inlichtingen alsmede over de in artikel 48 bedoelde bevoegde persoon; wanneer de bevoegde autoriteit van deze mogelijkheid gebruik maakt, worden de in de artikelen 43 en 44 genoemde termijnen opgeschort totdat de verlangde nadere inlichtingen zijn verstrekt.

Artikel 46

De houder van de vergunning voor de vervaardiging is ten minste verplicht:

- a) over personeel te beschikken dat voldoet aan de wettelijke eisen die de betrokken lidstaat aan vervaardiging en controle stelt;
- b) de toegelaten geneesmiddelen slechts af te leveren in overeenstemming met de wettelijke voorschriften van de betrokken lidstaten;
- c) de bevoegde autoriteit vooraf in kennis te stellen van elke wijziging die hij in één der krachtens artikel 41 verstrekte inlichtingen zou wensen aan te brengen; in geval van onverwachte vervanging van de in artikel 48 bedoelde bevoegde persoon, wordt de bevoegde autoriteit hiervan echter onverwijld in kennis gesteld;
- d) het personeel van de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat te allen tijde toegang te verlenen tot zijn lokalen;
- e) de in artikel 48 bedoelde bevoegde persoon in staat te stellen zijn taak te vervullen, onder meer door alle noodzakelijke middelen te zijner beschikking te stellen;
- f) de in het Gemeenschapsrecht neergelegde beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen na te leven.

Artikel 47

De beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen bedoeld in artikel 46, onder f), worden vastgesteld in de vorm van een richtlijn, overeenkomstig de in artikel 121, lid 2, bedoelde procedure.

Met deze beginselen in overeenstemming zijnde gedetailleerde richtsnoeren worden door de Commissie bekendgemaakt en zo nodig herzien om rekening te houden met de wetenschappelijke en technische vooruitgang.

Artikel 48

1. De lidstaten nemen de nodige maatregelen opdat de houder van de vergunning voor de vervaardiging te allen tijde beschikt over ten minste één bevoegde persoon die voldoet aan de in artikel 49 gestelde eisen en die onder meer verantwoordelijk is voor het uitvoeren van de in artikel 51 omschreven verplichtingen.

2. Indien de houder van de vergunning persoonlijk voldoet aan de in artikel 49 gestelde eisen, mag hij zelf de in lid 1 bedoelde verantwoordelijkheid dragen.

Artikel 49

1. De lidstaten zien erop toe dat de bevoegde persoon, bedoeld in artikel 48, aan de in de leden 2 en 3 bedoelde minimumeisen voldoet.

2. De bevoegde persoon dient houder te zijn van een diploma, certificaat of ander bewijsstuk ter afsluiting van een universitaire, of van een door de betrokken lidstaat als gelijkwaardig erkende opleiding, die ten minste vier jaar theoretisch en praktisch onderwijs omvat in één der volgende exacte wetenschappen: farmacologie, geneeskunde, diergeneeskunde, scheikunde, farmaceutische scheikunde en technologie, biologie.

Evenwel mag de minimumduur van de universitaire opleiding drie en een half jaar bedragen wanneer na de opleiding een periode van theoretische en praktische opleiding volgt met een minimumduur van één jaar waarvan ten minste zes maanden stage in een voor het publiek toegankelijke apotheek, hetgeen wordt afgesloten met een examen van universitair niveau.

Wanneer in een lidstaat twee universitaire of door deze Staat als daarmee gelijkwaardig erkende opleidingen bestaan, waarvan de ene vier en de andere drie jaar bestrijkt, wordt het diploma, het certificaat of andere bewijsstukken ter afsluiting van de universitaire, of de daarmee gelijkwaardig erkende, opleiding van drie jaar geacht te voldoen aan de in de tweede alinea bedoelde eis inzake duur, voorzover de diploma's, certificaten of andere bewijsstukken ter afsluiting van de beide opleidingen door deze Staat als gelijkwaardig worden erkend.

De opleiding omvat theoretisch en praktisch onderricht in ten minste de volgende basisvakken:

- experimentele natuurkunde,
- algemene en anorganische scheikunde,

- organische scheikunde,
- analytische scheikunde,
- farmaceutische scheikunde, met inbegrip van geneesmiddelenanalyse,
- algemene en toegepaste (medische) biochemie,
- fysiologie,
- microbiologie,
- farmacologie,
- farmaceutische technologie,
- toxicologie,
- farmacognosie (studie van de samenstelling en van de werking van de natuurlijke werkzame stoffen van plantaardige of dierlijke oorsprong).

Het onderwijs in deze vakken dient zodanig te zijn gedoseerd dat de betrokkene de in artikel 51 genoemde werkzaamheden kan uitoefenen.

Indien bepaalde in de eerste alinea opgesomde diploma's, certificaten of andere bewijsstukken niet voldoen aan de in dit lid vastgestelde criteria, dient de bevoegde autoriteit van de lidstaat zich ervan te vergewissen dat de betrokkene voldoende kennis in de betrokken vakken bezit.

3. De bevoegde persoon dient gedurende minstens twee jaar in één of meer ondernemingen met een fabricagevergunning kwalitatieve analyses van geneesmiddelen, kwantitatieve analyse van de werkzame stoffen, alsmede proeven en controles die noodzakelijk zijn om de kwaliteit van geneesmiddelen te garanderen, te hebben verricht.

De duur van de praktische ervaring mag met één jaar worden verminderd wanneer de universitaire opleiding ten minste vijf jaar bestrijkt, en met anderhalf jaar wanneer deze ten minste zes jaar vergt.

Artikel 50

1. Degene die in een lidstaat de werkzaamheden van de in artikel 48 bedoelde persoon verricht ten tijde van de tenuitvoerlegging van Richtlijn 75/319/EEG, en niet voldoet aan de bepalingen van artikel 49, is bevoegd om deze werkzaamheden in die staat te blijven verrichten.

2. De houder van een diploma, certificaat of ander bewijsstuk ter afsluiting van een universitaire opleiding, of van een door de betrokken lidstaat daarmee gelijkwaardig erkende opleiding, in een exacte wetenschap die hem de bevoegdheid verleent om de taak van de in artikel 48 bedoelde persoon uit te oefenen overeenkomstig de wetgeving van deze Staat, kan, wanneer hij zijn opleiding is begonnen vóór 21 mei 1975, als bevoegd worden beschouwd om in deze Staat de taak van de in artikel 48 bedoelde persoon uit te oefenen, op voorwaarde dat hij vooraf, vóór 21 mei 1985, gedurende ten minste twee

jaar in één of meer ondernemingen met een vergunning voor de vervaardiging toezicht op de productie heeft uitgeoefend en/of kwalitatieve analyses, kwantitatieve analyses van de werkzame stoffen, alsmede tests en controles die noodzakelijk zijn om de kwaliteit van geneesmiddelen te garanderen, onder het rechtstreeks gezag van een in artikel 48 bedoelde persoon heeft verricht.

Wanneer de betrokkene de in de eerste alinea bedoelde praktische ervaring vóór 21 mei 1965 heeft verworven, wordt van hem een extra jaar praktische ervaring worden geëist, dat aan de in de eerste alinea bedoelde eisen beantwoordt en onmiddellijk vóór de uitoefening van deze werkzaamheden wordt volbracht.

Artikel 51

1. De lidstaten nemen de nodige maatregelen opdat de in artikel 48 bedoelde bevoegde persoon, los van zijn relatie tot de houder van de vergunning voor de vervaardiging in het kader van de procedures van artikel 52, de verantwoordelijkheid ervoor draagt dat:

- a) voor geneesmiddelen die in de betrokken lidstaat zijn vervaardigd, iedere partij geneesmiddelen is vervaardigd en gecontroleerd overeenkomstig de in deze lidstaat bestaande wetgeving en met inachtneming van de eisen voor de vergunning voor het in de handel brengen;
- b) voor geneesmiddelen uit derde landen, iedere ingevoerde fabricagepartij in de invoerende lidstaat een volledige kwalitatieve analyse, een kwantitatieve analyse van ten minste alle werkzame stoffen en alle andere proeven of controles heeft ondergaan die nodig zijn om de kwaliteit van de geneesmiddelen te waarborgen met inachtneming van de eisen voor de vergunning voor het in de handel brengen.

De aldus in een lidstaat gecontroleerde partijen geneesmiddelen worden vrijgesteld van controles wanneer zij in de handel worden gebracht in een andere lidstaat, vergezeld van de door de bevoegde persoon ondertekende controleverslagen.

2. Voor uit een derde land ingevoerde geneesmiddelen kan de bevoegde persoon, indien tussen de Gemeenschap en het land van uitvoer passende afspraken zijn gemaakt om te waarborgen dat de fabrikant van het geneesmiddel normen voor goede vervaardigingspraktijken volgt die ten minste gelijkwaardig zijn aan die welke door de Gemeenschap zijn vastgesteld, en dat de in lid 1, eerste alinea, onder b), genoemde controles in het land van uitvoer zijn verricht, van de verantwoordelijkheid voor het verrichten van deze controles worden ontheven.

3. In alle gevallen en in het bijzonder wanneer de geneesmiddelen voor de verkoop worden afgeleverd, dient de bevoegde persoon in een daartoe bestemd register of gelijkwaardig document te verklaren dat elke fabricagepartij aan de bepalingen van dit artikel voldoet; dit register of gelijkwaardig document moet bij iedere verrichting worden bijgehouden en

gedurende een volgens de voorschriften van de betrokken lidstaat vereiste periode en ten minste gedurende vijf jaar voor het personeel van de bevoegde instantie toegankelijk zijn.

Artikel 52

Door passende administratieve of tuchtrechtelijke maatregelen waarborgen de lidstaten dat de in artikel 48 bedoelde persoon zijn verplichtingen nakomt.

De lidstaten kunnen voorzien in de tijdelijke schorsing van die persoon, zodra een administratieve of een tuchtrechtelijke procedure tegen hem is ingesteld wegens het niet nakomen van zijn verplichtingen.

Artikel 53

De bepalingen van deze titel zijn onder andere van toepassing op homeopathische geneesmiddelen.

TITEL V

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Artikel 54

Op de buitenverpakking of, indien deze ontbreekt, op de primaire verpakking van elk geneesmiddel moeten de volgende gegevens worden vermeld:

- a) de benaming van het geneesmiddel, gevolgd door de algemene benaming wanneer het geneesmiddel slechts één werkzame stof bevat en de benaming van het geneesmiddel een fantasienaam is; wanneer van een geneesmiddel verscheidene farmaceutische vormen en/of verscheidene concentraties bestaan, moet de farmaceutische vorm en/of de concentratie (in voorkomend geval: zuigelingen, kinderen, volwassenen) in de benaming van het geneesmiddel worden vermeld;
- b) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stoffen per doseringseenheid of, afhankelijk van de toedieningsvorm, voor een bepaald volume of gewicht, waarbij de algemene benamingen worden gebruikt;
- c) de farmaceutische vorm en de inhoud naar gewicht, volume of doseringseenheden;
- d) een lijst van de excipiënten met een algemeen bekende werking of een algemeen bekend effect die in de krachtens artikel 65 te publiceren richtsnoeren nader worden omschreven. Wanneer het evenwel gaat om een injecteerbaar product, een topicum of oogwater, moeten alle excipiënten vermeld worden;
- e) de wijze van gebruik en, zo nodig, de wijze van toediening;
- f) een speciale waarschuwing dat het geneesmiddel buiten het bereik van kinderen dient te worden gehouden;

- g) een speciale waarschuwing, indien deze voor het geneesmiddel noodzakelijk is;
- h) begrijpelijke aanduiding van de uiterste gebruiksdatum (maand/jaar);
- i) zo nodig, de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor bewaring;
- j) zo nodig, de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of van de van geneesmiddelen afgeleide afvalstoffen;
- k) naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen;
- l) het nummer van de vergunning voor het in de handel brengen;
- m) het nummer van de fabricagepartij;
- n) voor geneesmiddelen voor zelfmedicatie, een gebruiksaanwijzing.

Artikel 55

1. Op andere primaire verpakkingen dan de in de leden 2 en 3 genoemde, moeten de in de artikelen 54 en 62 voorgeschreven gegevens worden vermeld.

2. Op primaire blisterverpakkingen die geplaatst zijn in een buitenverpakking welke aan de voorschriften van de artikelen 54 en 62 voldoet, moeten ten minste de volgende gegevens worden vermeld:

- de benaming van het geneesmiddel, zoals voorgeschreven in artikel 54, onder a);
- de naam van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen;
- de uiterste gebruiksdatum;
- het nummer van de fabricagepartij.

3. Op primaire kleinverpakkingen waarop het niet mogelijk is de in de artikelen 54 en 62 bedoelde informatie aan te brengen, moeten ten minste de volgende gegevens worden vermeld:

- de benaming van het geneesmiddel en, zo nodig, de concentratie en de wijze van toediening;
- de wijze van gebruik;
- de uiterste gebruiksdatum;
- het nummer van de fabricagepartij;
- de inhoud, uitgedrukt in gewicht, in volume of in eenheden.

Artikel 56

De in de artikelen 54, 55 en 62 genoemde gegevens moeten duidelijk leesbaar, goed te begrijpen en onuitwisbaar zijn.

Artikel 57

In afwijking van artikel 60 kunnen de lidstaten eisen dat voldaan wordt aan bepaalde etiketteringsvoorschriften voor het geneesmiddel die de vermelding mogelijk maken van:

- de prijs van het geneesmiddel;
- de regeling voor vergoeding door de sociale-zekerheidsinstellingen;
- het wettelijke regime voor het afleveren aan de patiënt overeenkomstig titel VI;
- gegevens ter identificatie en authenticisering.

Artikel 58

De verpakking van elk geneesmiddel dient een bijsluiter te bevatten, tenzij alle uit hoofde van de artikelen 59 en 62 vereiste informatie rechtstreeks op de buitenverpakking of op de primaire verpakking is aangebracht.

Artikel 59

1. De bijsluiter wordt opgesteld overeenkomstig de samenvatting van de kenmerken van het product en bevat, in onderstaande volgorde, de volgende gegevens:

a) ter identificatie van het geneesmiddel:

- de benaming van het geneesmiddel, gevolgd door de algemene benaming, wanneer het geneesmiddel slechts één werkzame stof bevat en de benaming van het geneesmiddel een fantasienaam is; wanneer van een geneesmiddel verscheidene farmaceutische vormen en/of verscheidene concentraties bestaan, moet de farmaceutische vorm en/of de concentratie (in voorkomend geval: zuigelingen, kinderen, volwassenen) in de benaming van het geneesmiddel worden vermeld;
- voor elke aanbiedingsvorm van het geneesmiddel, de volledige kwalitatieve samenstelling (werkzame stoffen en excipiënten) en de kwantitatieve samenstelling (werkzame stoffen) van het geneesmiddel, met vermelding van de algemene benaming;
- voor elke aanbiedingsvorm van het geneesmiddel, de farmaceutische vorm en de inhoud, uitgedrukt in gewicht, in volume of in doseringseenheden;
- de farmacotherapeutische categorie of het soort werking, in voor de patiënt gemakkelijk te begrijpen bewoordingen;
- naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en die van de fabrikant;

b) de therapeutische indicaties;

c) de informatie die noodzakelijk is voordat het geneesmiddel wordt gebruikt:

- contra-indicaties;
- de nodige voorzorgen bij gebruik;
- interacties met geneesmiddelen en andere interacties (bijvoorbeeld: alcohol, tabak, voedingsmiddelen) die de werking van het geneesmiddel kunnen beïnvloeden;
- speciale waarschuwingen.

Bij deze informatie:

- moet rekening worden gehouden met de bijzondere situatie van bepaalde gebruikersgroepen (kinderen, vrouwen tijdens de zwangerschap of de lactatie, bejaarden, personen die aan specifieke ziekten lijden);
- moeten, indien nodig, de mogelijke effecten van de behandeling op de rijvaardigheid of op het vermogen om bepaalde machines te bedienen, worden vermeld;
- moet de lijst van de excipiënten worden vermeld waarvan de kennis belangrijk is om het geneesmiddel doelmatig en veilig te kunnen gebruiken; deze lijst wordt in de krachtens artikel 65 gepubliceerde richtsnoeren nader omschreven;

d) de aanwijzingen die nodig en gebruikelijk zijn voor een goed gebruik, in het bijzonder:

- de dosering;
- de wijze van gebruik en, zo nodig, de wijze van toediening;
- de toedieningsfrequentie, waarbij zo nodig het juiste tijdstip waarop het geneesmiddel kan of moet worden toegediend, wordt vermeld;

en, in voorkomend geval, afhankelijk van de aard van het product:

- de duur van de behandeling, indien hiervoor een beperking geldt;
- maatregelen in geval van overdosering (bijvoorbeeld symptomen, eerste hulp);
- maatregelen indien een of meer doses niet zijn toegediend;
- aanduiding, indien nodig, dat er ontweningsverschijnselen kunnen optreden;

e) een beschrijving van de bijwerkingen die kunnen optreden bij een normaal gebruik van het geneesmiddel en, in voorkomend geval, van de maatregelen die dan moeten worden getroffen; de patiënt wordt uitdrukkelijk verzocht zijn arts

of apotheker elke bijwerking mede te delen die niet in de bijsluiter wordt genoemd;

- f) een verwijzing naar de uiterste gebruiksdatum op de verpakking met:
- een waarschuwing tegen overschrijding van deze datum,
 - zo nodig, bijzondere voorzorgsmaatregelen in verband met de bewaring,
 - in voorkomend geval, een waarschuwing tegen bepaalde zichtbare tekenen van bederf;
- g) de datum waarop de bijsluiter voor het laatst herzien is.

2. In afwijking van lid 1, onder b), kan de bevoegde autoriteit besluiten dat bepaalde therapeutische indicaties niet in de bijsluiter worden vermeld, indien verspreiding van deze informatie voor de patiënt ernstige nadelige gevolgen kan hebben.

Artikel 60

De lidstaten mogen het in de handel brengen van geneesmiddelen op hun grondgebied om redenen die verband houden met de etikettering of de bijsluiter, verbieden noch verhinderen, indien de etikettering en de bijsluiter aan de bepalingen van deze titel voldoen.

Artikel 61

1. Aan de op het gebied van vergunningen voor het in de handel brengen bevoegde autoriteit worden bij de aanvraag van vergunningen voor het in de handel brengen een of meer monsters of maquettes van de buitenverpakking en van de primaire verpakking alsmede het ontwerp van de bijsluiter voorgelegd.

2. De bevoegde autoriteit verzet zich niet tegen het in de handel brengen van een geneesmiddel, indien de etikettering en/of de bijsluiter voldoen aan de bepalingen van deze titel en in overeenstemming zijn met de gegevens die in de samenvatting van de kenmerken van het product zijn vermeld.

3. Aan de op het gebied van vergunningen voor het in de handel brengen bevoegde autoriteit wordt elk ontwerp van wijziging van een onder deze titel vallend element van de etikettering of van de bijsluiter voorgelegd die geen verband houdt met de samenvatting van de kenmerken van het product. Indien de bevoegde autoriteit binnen een termijn van negentig dagen na de indiening van de aanvraag zich niet tegen de voorgestelde wijzigingen heeft uitgesproken, mag de aanvrager tot wijziging overgaan.

4. Het feit dat de bevoegde autoriteit zich niet heeft verzet tegen het in de handel brengen van een geneesmiddel op grond van lid 2, of tegen een wijziging van de etikettering of van de bijsluiter op grond van lid 3, laat de uit het gemeen recht voortvloeiende aansprakelijkheid van de fabrikant of, in voorkomend geval, van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, onverlet.

Artikel 62

De buitenverpakking en de bijsluiter kunnen ter verduidelijking van de in artikel 54 en in artikel 59, lid 1, genoemde gegevens tekens of pictogrammen bevatten, alsmede andere informatie die strookt met de samenvatting van de kenmerken van het product en tot de gezondheidsvoorlichting bijdraagt, met uitzondering van al hetgeen een afzetbevorderend karakter kan hebben.

Artikel 63

1. De in de artikelen 54, 59 en 62 genoemde gegevens voor de etikettering moeten worden gesteld in de officiële taal of talen van de lidstaat waar in de handel wordt gebracht.

De bepaling van de eerste alinea belet niet dat deze gegevens in meer talen worden gesteld, mits in alle talen dezelfde gegevens worden vermeld.

2. De bijsluiter moet gemakkelijk leesbaar in voor de gebruiker duidelijke en begrijpelijke bewoordingen worden opgesteld in de officiële taal of talen van de lidstaat waar in de handel wordt gebracht.

De bepaling van de eerste alinea belet niet dat de bijsluiter in meer talen wordt opgesteld, mits in alle talen dezelfde gegevens worden vermeld.

3. Wanneer het geneesmiddel niet bestemd is om aan de patiënt te worden geleverd voor zelfmedicatie, kan de bevoegde autoriteit ontheffing verlenen van de verplichting om bepaalde gegevens op het etiket en in de bijsluiter van het betrokken geneesmiddel te vermelden en van die om de bijsluiter op te stellen in de officiële taal of talen van de lidstaat waar het geneesmiddel in de handel wordt gebracht.

Artikel 64

Indien de bepalingen van deze titel niet worden nageleefd, kunnen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten, na de betrokkene zonder resultaat te hebben aangemaand, besluiten tot schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen, totdat de etikettering en de bijsluiter van het betrokken geneesmiddel met de bepalingen van deze titel in overeenstemming zijn gebracht.

Artikel 65

Zo nodig publiceert de Commissie richtsnoeren voor, met name:

- de formulering van bepaalde speciale waarschuwingen voor bepaalde categorieën geneesmiddelen,
- de bijzondere informatiebehoefte in verband met zelfmedicatie,
- de leesbaarheid van de vermeldingen op het etiket en in de bijsluiter,

- de methodes ter identificatie en authenticisering van geneesmiddelen,
- de lijst van de excipiënten die moeten voorkomen in de etikettering van geneesmiddelen, alsmede de wijze waarop deze vermeld moeten worden.

Deze richtsnoeren worden aangenomen in de vorm van een richtlijn, overeenkomstig de in artikel 121, lid 2, bedoelde procedure.

Artikel 66

1. De buitenverpakking en de recipiënt waarin zich geneesmiddelen bevinden die radionucliden bevatten, moeten worden geëtiketteerd in overeenstemming met de voorschriften voor het veilig vervoer van radioactieve stoffen, die zijn vastgesteld door het Internationaal Agentschap voor Atoomenergie. Daarenboven moet de etikettering aan de bepalingen van de leden 2 en 3 voldoen.

2. Het etiket op de beschermende verpakking moet de in artikel 54 genoemde gegevens bevatten. Daarenboven moet op dit etiket een volledige toelichting worden gegeven op de codes die op de ampul worden gebruikt en moet, zo nodig, voor een bepaalde tijd en datum, worden vermeld welke de hoeveelheid radioactiviteit per dosis of per ampul is alsook hoeveel capsules of, voor vloeistoffen, hoeveel millimeter zich in het recipiënt bevindt.

3. Op de ampul moet een etiket zijn aangebracht met de volgende informatie:

- de naam of de code van het geneesmiddel, daarbij inbegrepen de naam of het scheikundig symbool van de radionuclide,
- de identificatie en uiterste gebruiksdatum van de partij,
- het internationale symbool voor radioactiviteit,
- de naam van de fabrikant,
- de hoeveelheid radioactiviteit, zoals aangegeven in lid 2.

Artikel 67

De bevoegde autoriteit vergewist zich ervan dat een gedetailleerde bijsluiter is gevoegd bij de verpakking van radiofarmaceutica, radionuclidegeneratoren, radionuclidekits en uitgangsstoffen voor radiofarmaceutica. De tekst van deze bijsluiter wordt opgesteld overeenkomstig het bepaalde in artikel 59. Daarenboven moeten op de bijsluiter alle voorzorgsmaatregelen zijn vermeld die door de gebruiker en de patiënt gedurende de bereiding en toediening van het geneesmiddel moeten worden getroffen alsook speciale voorzorgsmaatregelen voor de vernietiging van de verpakking en van de niet gebruikte inhoud ervan.

Artikel 68

Onverminderd artikel 69 moeten homeopathische geneesmiddelen geëtiketteerd worden overeenkomstig deze titel en moet op het etiket duidelijk leesbaar worden vermeld dat het om een homeopathisch geneesmiddel gaat.

Artikel 69

1. Op het etiket en, in voorkomend geval, in de bijsluiter van de in artikel 14, lid 1, bedoelde geneesmiddelen worden, behalve de zeer duidelijke vermelding „homeopathisch geneesmiddel”, verplicht en uitsluitend de volgende vermeldingen aangebracht:

- de wetenschappelijke benaming van de homeopathische grondstof of grondstoffen, gevolgd door de verdunningsgraad, waarvoor gebruik wordt gemaakt van de symbolen van een overeenkomstig artikel 1, punt 5, gebruikte farmacopee,
- naam en adres van de titularis van de registratie en, in voorkomend geval, van de fabrikant,
- de wijze van gebruik en, indien noodzakelijk, die van toediening,
- een begrijpelijke aanduiding van de uiterste gebruiksdatum (maand, jaar),
- de farmaceutische vorm,
- de inhoud van het handelsspecimen,
- zo nodig de bijzondere voorzorgen voor bewaring,
- zo nodig een bijzondere waarschuwing,
- het chargenummer,
- het registratienummer,
- „homeopathisch geneesmiddel zonder goedgekeurde therapeutische indicaties”,
- een waarschuwing waarbij de gebruiker wordt geadviseerd een arts te raadplegen indien de klachten aanhouden gedurende het gebruik van het geneesmiddel.

2. In afwijking van lid 1 kunnen de lidstaten eisen dat voldaan wordt aan bepaalde etiketteringsvoorschriften die de vermelding mogelijk maken van:

- de prijs van het geneesmiddel,
- de regeling voor vergoeding door de sociale-zekerheidsinstellingen.

TITEL VI

INDELING VAN DE GENEESMIDDELEN

Artikel 70

1. In de vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel vermelden de bevoegde autoriteiten de indeling van het geneesmiddel als:

- aan medisch recept onderworpen geneesmiddel,
- niet aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

Zij passen daarbij de in artikel 71, lid 1, vermelde criteria toe.

2. Voor geneesmiddelen die alleen op medisch recept mogen worden afgeleverd, kunnen de bevoegde autoriteiten subcategorieën vaststellen. Zij baseren zich op de onderstaande indeling:

- a) geneesmiddelen op, al dan niet verlengbaar, medisch recept;
- b) geneesmiddelen die aan een bijzonder medisch recept zijn onderworpen;
- c) geneesmiddelen op beperkt medisch recept die voor bepaalde groepen specialisten zijn gereserveerd.

Artikel 71

1. Geneesmiddelen worden aan medisch recept onderworpen indien zij:

- ook bij normaal gebruik, direct of indirect gevaar kunnen opleveren wanneer zij zonder toezicht van een arts worden gebruikt, of
- vaak en in zeer ruime mate onder abnormale omstandigheden gebruikt worden, en daardoor de gezondheid direct of indirect in gevaar kan komen, of
- substanties of bereidingen op basis van dergelijke substanties bevatten waarvan de werking en/of bijwerkingen nader bestudeerd moeten worden, of
- behoudens uitzondering, door een arts worden voorgeschreven om parenteraal te worden toegediend.

2. Wanneer de lidstaten in de subcategorie van aan een bijzonder medisch recept onderworpen geneesmiddelen voorzien, houden zij rekening met het volgende:

- het geneesmiddel bevat, in een dosis waarvoor geen vrijstelling is verleend, een substantie welke volgens de internationale verdragen, zoals die van de Verenigde Naties van 1961 en 1971 als verdovend middel of psychotrope stof is ingedeeld, of
- het geneesmiddel kan, bij abnormaal gebruik, belangrijke risico's van geneesmiddelenmisbruik, geneesmiddelenverslafdheid of oneigenlijk gebruik voor onwettige doeleinden opleveren, of
- het geneesmiddel bevat een substantie die vanwege haar nieuwheid of eigenschappen uit voorzorg als behorend tot de in het tweede streepje bedoelde groep zou kunnen worden beschouwd.

3. Wanneer de lidstaten in de subcategorie aan een beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddelen voorzien, houden zij rekening met het volgende:

- het geneesmiddel wordt, wegens zijn farmacologische eigenschappen, zijn nieuwheid, of om redenen van volksgezondheid, gereserveerd voor behandelingen die alleen in een ziekenhuismilieu kunnen worden gevolgd, of
- het geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van ziektes waarvan de diagnose moet worden gesteld in een ziekenhuismilieu, of in instellingen die beschikken over adequate diagnostische middelen, hoewel de toediening en de begeleiding buiten het ziekenhuis kunnen gebeuren, of
- het geneesmiddel is bestemd voor ambulante patiënten, maar het gebruik ervan kan ernstige bijwerkingen opleveren, zodat een zo nodig door een specialist voorgeschreven recept vereist is en bijzondere waakzaamheid tijdens de behandeling geboden is.

4. Een bevoegde instantie kan afwijkingen toestaan voor de toepassing van de leden 1, 2 en 3 ten aanzien van:

- a) de eenmalige of dagelijkse maximale dosis, de dosering, de farmaceutische vorm, bepaalde verpakkingen en/of
- b) andere toepassingsvoorwaarden die zij heeft omschreven.

5. Indien een bevoegde autoriteit een geneesmiddel niet indeelt in een van de in artikel 70, lid 2, genoemde subcategorieën, moet zij evenwel rekening houden met de in de leden 2 en 3 van het onderhavige artikel bedoelde criteria om te bepalen of een geneesmiddel moet worden ingedeeld in de categorie van de alleen op medisch recept afgeleverde geneesmiddelen.

Artikel 72

Niet aan een recept onderworpen geneesmiddelen zijn geneesmiddelen die niet aan de in artikel 71 vermelde criteria voldoen.

Artikel 73

De bevoegde autoriteiten stellen de lijst op van geneesmiddelen die op hun grondgebied uitsluitend op medisch recept mogen worden afgeleverd en geven daarbij zo nodig de indelingscategorie aan. Deze lijst wordt door hen jaarlijks bijgewerkt.

Artikel 74

Bij de vijfjaarlijkse hernieuwing van de vergunning voor het in de handel brengen of wanneer nieuwe gegevens ter kennis van de bevoegde autoriteiten worden gebracht, onderzoeken deze de indeling van het betrokken geneesmiddel opnieuw en gaan in voorkomend geval tot wijziging van die indeling over, waarbij zij de in artikel 71 vermelde criteria toepassen.

Artikel 75

Jaarlijks delen de lidstaten de Commissie en de andere lidstaten de wijzigingen mee die zij in de in artikel 73 bedoelde lijst hebben aangebracht.

TITEL VII

GROOTHANDEL IN GENEESMIDDELEN*Artikel 76*

Onverminderd artikel 6 nemen de lidstaten de nodige maatregelen opdat op hun grondgebied slechts geneesmiddelen worden gedistribueerd waarvoor overeenkomstig het Gemeenschapsrecht een vergunning voor het in de handel brengen is verleend.

Artikel 77

1. De lidstaten nemen de nodige maatregelen om te bewerkstelligen dat de groothandel in geneesmiddelen wordt onderworpen aan het bezit van een vergunning voor het uitoefenen van de activiteit van groothandelaar in geneesmiddelen, waarin de plaats waarvoor die vergunning geldt, wordt vermeld.

2. Wanneer de personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren, krachtens hun nationale wetgeving ook de activiteit van groothandelaar mogen uitoefenen, moeten zij de in lid 1 bedoelde vergunning bezitten.

3. Het bezit van een vergunning voor de vervaardiging omvat tevens die voor de uitoefening van de groothandel in de onder die vergunning vallende geneesmiddelen. De bezitter van een vergunning voor de uitoefening van de activiteit van groothandelaar in geneesmiddelen is niet ontheven van de verplichting een vergunning voor de vervaardiging te bezitten en de terzake vastgestelde voorwaarden na te leven, ook indien vervaardiging of invoer als bijberoep wordt uitgeoefend.

4. Op verzoek van de Commissie of een lidstaat moeten de lidstaten alle relevante gegevens verstrekken over de door hen krachtens lid 1 verleende individuele vergunningen.

5. De controle op de personen die gemachtigd zijn de activiteit van groothandelaar in geneesmiddelen uit te oefenen, en de inspectie van de bedrijfsruimten waarover zij beschikken, worden uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van de lidstaat die de vergunning heeft verleend.

6. De lidstaat die de in lid 1 bedoelde vergunning heeft verleend, schorst deze of trekt deze in, wanneer niet meer aan de vergunningsvoorwaarden wordt voldaan. Hij stelt de andere lidstaten en de Commissie daarvan onverwijld in kennis.

7. Indien een lidstaat oordeelt dat met betrekking tot de houder van een door een andere lidstaat op grond van lid 1 verleende vergunning niet of niet meer aan de vergunningsvoorwaarden wordt voldaan, stelt hij de Commissie en de betrokken lidstaat daarvan onverwijld in kennis. Laatst-

genoemde lidstaat neemt de nodige maatregelen en deelt de Commissie en de eerste lidstaat de genomen besluiten en de redenen daarvan mede.

Artikel 78

De lidstaten dragen er zorg voor dat de procedure voor de behandeling van de aanvraag van de groothandelsvergunning niet meer dan negentig dagen in beslag neemt, te rekenen vanaf de ontvangst van de aanvraag door de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat.

In voorkomend geval kan de bevoegde autoriteit van de aanvrager eisen dat hij alle noodzakelijke informatie verstrekt met betrekking tot de vergunningsvoorwaarden. Wanneer de bevoegde autoriteit gebruik maakt van deze mogelijkheid, wordt de in de eerste alinea gestelde termijn opgeschort totdat de gevraagde aanvullende gegevens zijn verstrekt.

Artikel 79

Om de groothandelsvergunning te verkrijgen moet de aanvrager ten minste aan de volgende eisen voldoen:

- a) beschikken over gepaste en voldoende bedrijfsruimten, installaties en uitrusting, zodat een goede bewaring en een goede distributie van de geneesmiddelen wordt gewaarborgd;
- b) beschikken over gekwalificeerd personeel en met name een gekwalificeerde persoon die de verantwoordelijkheid draagt, volgens de voorwaarden die in de wetgeving van de betrokken lidstaat zijn voorgeschreven;
- c) zich ertoe verbinden de uit artikel 80 voortvloeiende verplichtingen na te leven.

Artikel 80

De houder van een groothandelsvergunning moet ten minste aan de volgende eisen voldoen:

- a) de in artikel 79, onder a), bedoelde bedrijfsruimten, installaties en uitrusting te allen tijde toegankelijk stellen voor de met de inspectie daarvan belaste ambtenaren;
- b) zijn geneesmiddelen slechts bij personen betrekken die hetzij zelf de groothandelsvergunning bezitten, hetzij krachtens artikel 77, lid 3, van die vergunning zijn vrijgesteld;
- c) geneesmiddelen slechts aan personen leveren die hetzij zelf de groothandelsvergunning bezitten, hetzij in de betrokken lidstaat gemachtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren;

- d) over een urgentieplan beschikken waardoor de daadwerkelijke tenuitvoerlegging van elke actie tot het uit de handel nemen op last van de bevoegde autoriteiten of in samenwerking met de fabrikant van het betrokken geneesmiddel of de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van dat geneesmiddel, wordt gewaarborgd;
- e) een documentatie bewaren, die in gecomputeriseerde vorm dan wel in de vorm van aankoop- en verkoopfacturen of in enige andere vorm mag worden bijgehouden, waarin voor elke tot in- en uitslag van geneesmiddelen leidende transactie ten minste de volgende gegevens zijn opgenomen:
- datum,
 - benaming van het geneesmiddel,
 - ontvangen of geleverde hoeveelheid,
 - naam en adres van de leverancier of de ontvanger naar gelang van het geval;
- f) de in onder e) bedoelde documentatie gedurende vijf jaar voor inspectie ter beschikking houden van de bevoegde autoriteiten;
- g) zich richten naar de beginselen en richtsnoeren inzake goede distributiepraktijken als bedoeld in artikel 84.

Artikel 81

Voor het leveren van geneesmiddelen aan apothekers en personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren, leggen de lidstaten, met name wat de verplichtingen inzake openbare dienstverlening betreft, aan de houder van een door een andere lidstaat verleende groothandelsvergunning geen strengere verplichtingen op dan aan personen die zij zelf gemachtigd hebben om een overeenkomstige activiteit uit te oefenen.

Deze verplichtingen moeten bovendien, in overeenstemming met het Verdrag, gerechtvaardigd zijn, gelet op de bescherming van de volksgezondheid, en in verhouding staan tot het met die bescherming beoogde doel.

Artikel 82

Voor elke leverantie van geneesmiddelen aan een persoon die gemachtigd is in de betrokken lidstaat geneesmiddelen aan het publiek af te leveren, moet de in het bezit van een vergunning zijnde groothandelaar alle documenten bijvoegen waaraan de onderstaande gegevens kunnen worden ontleend:

- de datum,
- de benaming en farmaceutische vorm van het geneesmiddel,
- de geleverde hoeveelheid,
- de naam en het adres van de leverancier en de ontvanger.

De lidstaten nemen de nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat de personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen aan het publiek af te leveren, de informatie kunnen verstrekken

waarmee de distributieroute van elk geneesmiddel kan worden gereconstrueerd.

Artikel 83

Het bepaalde in deze titel doet geen afbreuk aan de strengere eisen die door de lidstaten worden toegepast op de groothandel in:

- narcotische of psychotrope stoffen op hun grondgebied,
- uit bloed bereide geneesmiddelen,
- immunologische geneesmiddelen,
- radiofarmaceutica.

Artikel 84

De Commissie maakt richtsnoeren bekend inzake goede distributiepraktijken. Daartoe raadpleegt zij het Comité voor farmaceutische specialiteiten en het Geneesmiddelencomité, ingesteld bij Beschikking 75/320/EEG van de Raad ⁽¹⁾.

Artikel 85

Het bepaalde in deze titel is van toepassing op homeopathische geneesmiddelen, met uitzondering van de in artikel 14, lid 1, bedoelde geneesmiddelen.

TITEL VIII

RECLAME

Artikel 86

1. Voor de doeleinden van deze titel wordt onder „reclame voor geneesmiddelen” verstaan, alle vormen van colportage, marktverkenning of stimulering, die bedoeld zijn ter bevordering van het voorschrijven, het afleveren, de verkoop of het verbruik van geneesmiddelen. Deze reclame houdt met name in:

- reclame voor geneesmiddelen, die gericht is op het publiek,
- reclame voor geneesmiddelen, die gericht is op degenen die gemachtigd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren,
- bezoeken van artsenbezoekers aan personen die gemachtigd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren,
- verstrekking van monsters,

⁽¹⁾ PB L 187 van 9.6.1975, blz. 23.

- aansporing om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren door voordelen in geld of in natura toe te kennen, aan te bieden of in het vooruitzicht te stellen, tenzij de intrinsieke waarde van die voordelen zeer gering is,
 - sponsoring van bijeenkomsten voor verkoopbevordering die worden bijgewoond door personen die gemachtigd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren,
 - sponsoring van wetenschappelijke congressen waaraan wordt deelgenomen door personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren, met name de vergoeding van hun reis- en verblijfkosten in dit verband.
2. Niet onder deze titel begrepen zijn:
- de etikettering en de bijsluiter, welke onder titel V vallen,
 - brieven, eventueel vergezeld van documentatie waarmee geen reclamedoeleinden worden nagestreefd, ter inwilliging van een specifiek verzoek om informatie over een bepaald geneesmiddel,
 - concrete informatie en de bijbehorende documentatie, bijvoorbeeld over wijziging van de verpakking, waarschuwingen voor ongewenste bijwerkingen in het kader van de geneesmiddelenbewaking, en over verkoopcatalogi en prijslijsten, voorzover daarin geen gegevens over het geneesmiddel staan,
 - informatie betreffende de volksgezondheid of menselijke ziekten, voorzover die geen verwijzing, zelfs niet indirect, naar een geneesmiddel bevat.

Artikel 87

1. De lidstaten verbieden reclame voor een geneesmiddel waarvoor geen vergunning voor het in de handel brengen volgens de communautaire wetgeving is afgegeven.
2. Alle aspecten van de reclame voor een geneesmiddel moeten in overeenstemming zijn met de gegevens die in de samenvatting van de kenmerken van het product worden verstrekt.
3. Reclame voor een geneesmiddel:
 - moet het rationele gebruik van een geneesmiddel bevorderen door het objectief voor te stellen zonder de eigenschappen ervan te overdrijven,
 - mag niet misleidend zijn.

Artikel 88

1. De lidstaten verbieden publieksreclame voor geneesmiddelen:
 - die overeenkomstig titel VI uitsluitend op medisch recept mogen worden afgeleverd,

- die psychotrope stoffen of verdovende middelen in de zin van de internationale verdragen zoals die van de Verenigde Naties van 1961 en 1971, bevatten,
- waarvoor geen publieksreclame overeenkomstig lid 2, tweede alinea, kan worden gemaakt.

2. Publieksreclame kan worden gemaakt voor geneesmiddelen die qua samenstelling en doel zijn bedoeld en ontwikkeld om zonnodig met het advies van de apotheker maar zonder diagnose, voorschrift of toezicht van een arts te worden gebruikt.

De lidstaten verbieden de vermelding in publieksreclame van therapeutische indicaties, zoals:

- tuberculose,
- seksueel overdraagbare ziekten,
- andere ernstige infectieziekten,
- kanker en andere tumorziekten,
- chronische slapeloosheid,
- diabetes en andere stofwisselingsziekten.

3. De lidstaten kunnen verbieden dat op hun grondgebied publieksreclame wordt gemaakt voor geneesmiddelen die voor vergoeding in aanmerking komen.

4. Het in lid 1 bedoelde verbod geldt niet voor door het bedrijfsleven gevoerde inentingscampagnes die door de bevoegde autoriteiten van de lidstaten zijn goedgekeurd.

5. Het in lid 1 bedoelde verbod geldt onverminderd artikel 14 van Richtlijn 89/552/EEG.

6. De lidstaten verbieden dat geneesmiddelen door het bedrijfsleven rechtstreeks aan het publiek worden verstrekt voor verkoopbevorderende doeleinden; zij kunnen in uitzonderingsgevallen deze verstrekking wel voor andere doeleinden toestaan.

Artikel 89

1. Onverminderd artikel 88 moet publieksreclame voor een geneesmiddel:
 - a) zodanig worden opgezet dat de boodschap als reclame overkomt en het product duidelijk als geneesmiddel wordt onderkend;
 - b) ten minste de volgende gegevens bevatten:
 - de benaming van het geneesmiddel en de algemeen gebruikelijke benaming, indien het geneesmiddel slechts één werkzame stof bevat,

- de gegevens die voor een goed gebruik van het geneesmiddel onontbeerlijk zijn,
- een uitdrukkelijk en leesbaar verzoek om aandachtig de aanwijzingen op, naar gelang van het geval, de bijsluiters of de buitenverpakking te lezen.

2. De lidstaten kunnen bepalen dat publieksreclame voor een geneesmiddel in afwijking van lid 1 slechts de benaming van het geneesmiddel behoeft te behelzen, indien de reclame uitsluitend ten doel heeft deze benaming in herinnering te brengen.

Artikel 90

Publieksreclame voor een geneesmiddel mag geen enkel gegeven bevatten:

- a) waaruit zou blijken dat een medisch onderzoek of chirurgische ingreep overbodig is, in het bijzonder door een diagnose aan te bieden of een behandeling per briefwisseling aan te bevelen;
- b) dat suggereert dat de werking van het geneesmiddel niet met bijwerking gepaard gaat en beter is dan of gelijk is aan de werking van een andere behandeling of van een ander geneesmiddel;
- c) dat suggereert dat de normale goede gezondheid van een persoon door gebruik van het geneesmiddel kan worden verbeterd;
- d) dat suggereert dat de normale goede gezondheid van een persoon kan worden aangetast wanneer het geneesmiddel niet wordt gebruikt; dit verbod geldt niet voor de in artikel 88, lid 4, bedoelde inentingcampagnes;
- e) dat uitsluitend of voornamelijk op kinderen is gericht;
- f) waarbij wordt verwezen naar een aanbeveling door wetenschappers, beroepsbeoefenaren uit de gezondheidssector of personen die weliswaar geen wetenschappers of beroepsbeoefenaren uit de sector gezondheidszorg zijn, maar toch door hun reputatie het gebruik van geneesmiddelen zouden kunnen stimuleren;
- g) dat het geneesmiddel gelijkstelt met een voedingsmiddel, een cosmetisch product of andere consumptiegoederen;
- h) dat suggereert dat de veiligheid of de werkzaamheid van het geneesmiddel te danken is aan het feit dat het om een natuurlijke stof gaat;
- i) dat door een beschrijving of een gedetailleerde uitbeelding van de anamnese tot een verkeerde autodiagnose kan leiden;
- j) waarin ten onrechte op afschrikwekkende of bedrieglijke wijze wordt verwezen naar genezenverklaringen;

k) waarin ten onrechte op afschrikwekkende of bedrieglijke wijze gebruik wordt gemaakt van uitbeeldingen van veranderingen van het menselijk lichaam ten gevolge van ziekte of letsel of van de werking van een geneesmiddel in het menselijk lichaam of in delen daarvan;

- l) waarin wordt gemeld dat voor het geneesmiddel een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven.

Artikel 91

1. Reclame voor een geneesmiddel die gericht is op personen die gerechtigd zijn om het voor te schrijven of af te leveren, moet de volgende gegevens inhouden:

- de essentiële gegevens die verenigbaar zijn met de samenvatting van de kenmerken van het product,
- de indeling van het geneesmiddel met betrekking tot de aflevering.

De lidstaten kunnen tevens eisen dat deze reclame de verkoopprijs of het indicatieve tarief van de verschillende aanbiedingen en de voorwaarden voor terugbetaling door instellingen voor sociale zekerheid inhoudt.

2. De lidstaten kunnen bepalen dat reclame voor een geneesmiddel die gericht is op personen die gerechtigd zijn om het voor te schrijven of af te leveren, in afwijking van lid 1, slechts de benaming van het geneesmiddel behoeft te behelzen, indien de reclame uitsluitend ten doel heeft deze benaming in herinnering te brengen.

Artikel 92

1. In alle documentatie betreffende een geneesmiddel die in het kader van de bevordering van de verkoop van dat geneesmiddel wordt verstrekt aan personen die gerechtigd zijn om het voor te schrijven of af te leveren, moeten ten minste de in artikel 91, lid 1, bedoelde gegevens zijn opgenomen en moet tevens worden vermeld op welke datum de documentatie is opgesteld of voor het laatst werd herzien.

2. Alle gegevens die in de in lid 1 bedoelde documentatie zijn opgenomen, moeten exact, actueel, verifieerbaar en voldoende volledig zijn om de ontvanger in staat te stellen zich een eigen oordeel over de therapeutische waarde van het geneesmiddel te vormen.

3. Citaten, tabellen en andere illustraties die aan medische tijdschriften of wetenschappelijke werken zijn ontleend en die in de in lid 1 bedoelde documentatie worden gebruikt, moeten getrouw worden weergegeven met de juiste bronvermelding.

Artikel 93

1. Artsenbezoekers moeten door de firma waar zij in dienst zijn, adequaat worden opgeleid en moeten over voldoende wetenschappelijke kennis beschikken om over de geneesmiddelen die zij aanbieden, nauwkeurige en zo volledig mogelijke inlichtingen te verstrekken.

2. Bij elk bezoek dienen artsenbezoekers voor elk geneesmiddel dat zij aanbieden, de samenvatting van de kenmerken van het product, aangevuld, indien dit in de betrokken lidstaat wettelijk is toegestaan, met de in artikel 91, lid 1, bedoelde gegevens over de prijs en de voorwaarden voor terugbetaling, aan de bezochte persoon ter hand te stellen of tot diens beschikking te houden.

3. Artsenbezoekers zijn verplicht aan de in artikel 98, lid 1, bedoelde wetenschappelijke dienst alle hun door de bezochte personen meegedeelde informatie, in het bijzonder met betrekking tot bijwerkingen, te melden die op het gebruik van de geneesmiddelen waarvoor zij reclame maken, betrekking heeft.

Artikel 94

1. In het kader van de bevordering van de verkoop van geneesmiddelen aan personen die gerechtigd zijn om deze voor te schrijven of af te leveren, is het verboden hun premies of voordelen in geld of in natura toe te kennen, aan te bieden of in het vooruitzicht te stellen, tenzij deze een zeer geringe waarde hebben of relevant zijn voor de uitoefening van de geneeskunde of de farmacie.

2. De gastvrijheid die in het kader van manifestaties voor verkoopbevordering wordt geboden, moet steeds binnen redelijke perken blijven en ondergeschikt zijn aan het hoofddoel van de bijeenkomst; zij mag zich niet uitstrekken tot anderen dan de beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector.

3. Het aannemen van of vragen om zaken die verboden zijn krachtens lid 1 of strijdig zijn met lid 2, is aan personen die gerechtigd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren, niet toegestaan.

4. De leden 1, 2 en 3 doen geen afbreuk aan de bestaande maatregelen of handelspraktijken in de lidstaten inzake prijzen, marges en kortingen.

Artikel 95

De bepalingen van artikel 94, lid 1, vormen geen belemmering voor de gastvrijheid die direct of indirect wordt geboden tijdens manifestaties met een uitsluitend beroepsmatig en wetenschappelijk karakter; deze gastvrijheid dient steeds binnen redelijke perken te blijven en bijkomstig te zijn ten opzichte van het wetenschappelijke hoofddoel van de bijeenkomst; zij mag zich niet uitstrekken tot anderen dan de beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector.

Artikel 96

1. Gratis monsters mogen aan personen die gerechtigd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven, alleen bij uitzondering en onder de volgende voorwaarden worden verstrekt:

- a) het aantal monsters voor elk geneesmiddel per jaar en per persoon die mag voorschrijven dient beperkt te zijn;
- b) aan elke levering van monsters moet een schriftelijk, getuigd en ondertekend verzoek van de persoon die mag voorschrijven, vooraf zijn gegaan;

- c) degene die de monsters levert moet hiervoor een passend controlesysteem hebben en is terzake verantwoording schuldig;
- d) elk monster moet identiek zijn met de kleinste verpakking die in de handel is;
- e) op elk monster moet de vermelding „gratis medisch monster — mag niet worden verkocht” of enige andere vermelding met een overeenkomstige betekenis voorkomen;
- f) bij elk monster moet een exemplaar van de samenvatting van de kenmerken van het product zijn gevoegd;
- g) van geneesmiddelen die psychotrope stoffen of verdovende middelen in de zin van de internationale verdragen, zoals die van de Verenigde Naties van 1961 en 1971 bevatten, mag geen enkel monster worden afgeleverd.

2. De lidstaten kunnen de verspreiding van monsters van bepaalde geneesmiddelen verder beperken.

Artikel 97

1. De lidstaten zorgen voor passende en doeltreffende middelen om toezicht uit te oefenen op reclame voor geneesmiddelen. Deze middelen, die gebaseerd kunnen zijn op een stelsel van voorafgaande controle, dienen in elk geval bepalingen te behelzen op grond waarvan personen of organisaties die volgens de nationale wetgeving bij het verbieden van met deze titel strijdige reclame een rechtmatig belang hebben, tegen dergelijke reclame in rechte kunnen optreden of deze reclame kunnen voorleggen aan een administratief orgaan dat bevoegd is zelf uitspraak te doen over een klacht dan wel een passende gerechtelijke procedure in te leiden.

2. In het kader van de in lid 1 bedoelde bepalingen verlenen de lidstaten aan rechterlijke of administratieve instanties bevoegdheden om, ingeval zij deze maatregelen, rekening houdend met alle belangen die op het spel staan en met name het algemeen belang, nodig achten:

- te bevelen dat de misleidende reclame wordt gestaakt dan wel een gerechtelijke procedure in te leiden ter verkrijging van dat bevel, of
- indien de misleidende reclame nog niet onder het publiek is gebracht, doch zulks op het punt staat te gebeuren, de publicatie te verbieden of een gerechtelijke procedure in te leiden ter verkrijging van dat verbod,

ook zonder bewijs van daadwerkelijk geleden verlies of schade dan wel van opzet of onachtzaamheid van de adverteerder.

3. De lidstaten bepalen dat de in lid 2 bedoelde maatregelen in het kader van een versnelde procedure kunnen worden getroffen bij wege van voorlopige voorziening of bij wege van definitieve voorziening.

Elke lidstaat dient te bepalen welke van de in de eerste alinea genoemde twee mogelijkheden wordt gekozen.

4. De lidstaten kunnen aan rechterlijke of administratieve instanties bevoegdheden verlenen om, ter ondervanging van het voortdurende effect van misleidende reclame, waarvan de staking bij een definitieve beslissing is bevolen:

- de volledige of gedeeltelijke bekendmaking van die beslissing te gelasten in een door hen passend geachte vorm,
- bovendien de publicatie van een rechtzetting te gelasten.

5. De leden 1 tot en met 4 sluiten vrijwillig toezicht op reclame voor geneesmiddelen door zelfreguleringsorganen en het inschakelen van deze organen niet uit, indien naast de in lid 1 bedoelde rechterlijke of administratieve procedures de mogelijkheid van behandeling door zulke organen bestaat.

Artikel 98

1. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen richt binnen zijn onderneming een wetenschappelijke dienst op die wordt belast met de voorlichting betreffende de geneesmiddelen die hij in de handel brengt.

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

- houdt een exemplaar van elke reclameboodschap die van de onderneming is uitgegaan met vermelding van de ontvangers, de wijze van verspreiding en de datum van eerste verspreiding, ter beschikking van de autoriteiten of lichamen die met het toezicht op reclame voor geneesmiddelen zijn belast, of zendt hun dit toe,
- vergewist zich ervan dat de reclame die zijn onderneming voor geneesmiddelen maakt, in overeenstemming is met de voorschriften van deze titel,
- controleert of de artsenbezoekers die voor zijn onderneming werken, over een adequate opleiding beschikken en de hun krachtens artikel 93, leden 2 en 3, opgelegde verplichtingen nakomen,
- verleent de autoriteiten of lichamen die met het toezicht op reclame voor geneesmiddelen zijn belast, de informatie en bijstand die zij nodig hebben om hun bevoegdheden uit te oefenen,
- ziet erop toe dat de besluiten die worden genomen door de autoriteiten of lichamen die met het toezicht op reclame voor geneesmiddelen zijn belast, onmiddellijk en volledig in acht worden genomen.

Artikel 99

De lidstaten treffen passende maatregelen om de toepassing van de bepalingen van deze titel te waarborgen, en stellen met

name de sancties vast die in geval van inbreuk op de ter uitvoering van deze titel aangenomen bepalingen moeten worden toegepast.

Artikel 100

Reclame voor de in artikel 13, lid 2, en in artikel 14, lid 1, bedoelde homeopathische geneesmiddelen is onderworpen aan de bepalingen van deze titel, met uitzondering van artikel 87, lid 1.

In reclame voor deze geneesmiddelen mogen echter alleen de in artikel 69, lid 1, genoemde gegevens worden gebruikt.

Bovendien kan een lidstaat op zijn grondgebied alle reclame voor de in artikel 13, lid 2, en in artikel 14, lid 1, bedoelde homeopathische geneesmiddelen verbieden.

TITEL IX

GENEESMIDDELENBEWAKING

Artikel 101

De lidstaten nemen alle nodige maatregelen om artsen en andere beroepsbeoefenaren in de sector gezondheidszorg ertoe aan te zetten vermoedelijke bijwerkingen bij de bevoegde autoriteit te melden.

De lidstaten kunnen aan artsen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg specifieke eisen stellen ten aanzien van de melding van vermoedelijke ernstige of onverwachte bijwerkingen, met name wanneer deze melding een voorwaarde is van de vergunning voor het in de handel brengen.

Artikel 102

Teneinde te waarborgen dat inzake binnen de Gemeenschap toegelaten geneesmiddelen de geëigende administratieve besluiten worden genomen, rekening houdend met de verkregen gegevens over bijwerkingen van geneesmiddelen bij normaal gebruik, voeren de lidstaten een systeem voor geneesmiddelenbewaking in. Dit systeem zal worden gebruikt voor de verzameling van voor het toezicht op geneesmiddelen nuttige gegevens, met name over bijwerkingen van geneesmiddelen bij de mens en voor de wetenschappelijke beoordeling van deze gegevens.

De verzamelde gegevens moeten gerelateerd worden aan de gegevens over de geneesmiddelenconsumptie.

Dit systeem dient ook rekening te houden met alle beschikbare informatie over verkeerd gebruik en misbruik van geneesmiddelen die gevolgen kan hebben voor de beoordeling van hun baten en risico's.

Artikel 103

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen wordt voortdurend en zonder onderbreking bijgestaan door een terzake gekwalificeerde, voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon.

Deze laatste is belast met:

- a) de totstandbrenging en het beheer van een systeem dat waarborgt dat gegevens over alle vermoedelijke bijwerkingen die aan het personeel van de onderneming, waaronder het verkooppersoneel en de artsenbezoekers, worden gemeld, zodanig worden verzameld en geordend dat zij op ten minste één plaats in de Gemeenschap toegankelijk zijn;
- b) de voorbereiding van de in artikel 104 genoemde verslagen voor de bevoegde autoriteiten in de vorm die door deze autoriteiten wordt voorgeschreven, overeenkomstig de in artikel 106, lid 1, bedoelde richtsnoeren;
- c) de taak ervoor te zorgen dat aan elk verzoek van de bevoegde autoriteiten om verstrekking van voor de beoordeling van de aan een geneesmiddel verbonden voordelen en risico's benodigde aanvullende gegevens, snel en volledig wordt voldaan, met inbegrip van gegevens over het afzetvolume van of het aantal recepten voor het betrokken geneesmiddel;
- d) de verstrekking aan de bevoegde instanties van alle andere informatie die relevant is voor de beoordeling van de baten en risico's van een geneesmiddel, met inbegrip van relevante informatie over veiligheidsonderzoek na toelating.

Artikel 104

1. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is verplicht alle vermoedelijke bijwerkingen die zich in de Gemeenschap of in een derde land voordoen, gedetailleerd te registreren.
2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is verplicht alle vermoedelijke ernstige bijwerkingen waarvan hij door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg in kennis wordt gesteld, te registreren en deze onmiddellijk en uiterlijk binnen 15 kalenderdagen na ontvangst van de informatie te melden aan de bevoegde instantie van de lidstaat op welks grondgebied het voorval zich heeft voorgedaan.
3. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is verplicht alle andere vermoedelijke ernstige bijwerkingen die overeenkomstig de in artikel 106, lid 1, bedoelde richtsnoeren aan de rapportagecriteria voldoen en waarvan redelijkerwijs kan worden verwacht dat hij daarvan op de hoogte is, te registreren en deze onmiddellijk en uiterlijk binnen 15 kalenderdagen na ontvangst van de informatie te melden aan de bevoegde instantie van de lidstaat op welks grondgebied het voorval zich heeft voorgedaan.
4. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zorgt ervoor dat alle vermoedelijke ernstige onverwachte bijwerkingen die zich op het grondgebied van een derde land voordoen en waarvan hij door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg in kennis wordt gesteld, onmiddellijk en uiterlijk binnen 15 kalenderdagen na ontvangst van de informatie overeenkomstig de in artikel 106, lid 1, bedoelde richtsnoeren worden gemeld, zodat deze informatie beschikbaar is voor het Bureau en de bevoegde instanties van de lidstaten waar het geneesmiddel is toegelaten.
5. Wanneer het gaat om geneesmiddelen die worden geacht binnen het toepassingsgebied van Richtlijn 87/22/EEG te vallen of waarvoor de wederzijdse erkenningsprocedure, bedoeld in

de artikelen 17 en 18 van deze richtlijn en artikel 28, lid 4, van deze richtlijn, is gevolgd of om geneesmiddelen waarvoor de procedures van de artikelen 32, 33 en 34 van deze richtlijn zijn gevolgd, zorgt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen er bovendien voor dat alle vermoedelijke ernstige bijwerkingen die zich in de Gemeenschap voordoen, worden gemeld in de vorm en met de frequentie die worden overeengekomen met de referentie-lidstaat of een bevoegde instantie die als referentie-lidstaat optreedt, en wel zodanig dat de informatie toegankelijk is voor de referentie-lidstaat.

6. Tenzij als voorwaarde voor de verlening van de vergunning of nadien in de in artikel 106, lid 1, bedoelde richtsnoeren andere eisen zijn vastgesteld, worden meldingen van alle bijwerkingen in de vorm van een periodiek veiligheidsverslag bij de bevoegde instanties ingediend, hetzij onmiddellijk op verzoek, hetzij periodiek volgens het volgende schema: de eerste twee jaar na de toelating om de zes maanden, de volgende twee jaar om de twaalf maanden en bij de eerste verlenging. Daarna wordt het periodieke veiligheidsverslag tegelijk met de aanvraag voor verlenging van de vergunning om de vijf jaar ingediend. In het periodieke veiligheidsverslag wordt een wetenschappelijke beoordeling van de baten en risico's van het geneesmiddel opgenomen.

7. Na de verlening van een vergunning voor het in de handel brengen kan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen volgens de procedure van Verordening (EG) nr. 541/95 van de Commissie ⁽¹⁾ verzoeken de in dit artikel bedoelde periodes te wijzigen.

Artikel 105

1. Het Bureau zet in samenwerking met de lidstaten en de Commissie een netwerk voor gegevensverwerking op om de uitwisseling van informatie over geneesmiddelenbewaking ten aanzien van in de Gemeenschap in de handel gebrachte geneesmiddelen te vergemakkelijken, dat bedoeld is om het mogelijk te maken dat alle bevoegde instanties tegelijkertijd over dezelfde informatie beschikken.
2. Via het in lid 1 bedoelde netwerk zorgen de lidstaten ervoor dat meldingen van vermoedelijke ernstige bijwerkingen die zich op hun grondgebied hebben voorgedaan, onmiddellijk en uiterlijk binnen 15 kalenderdagen na de kennisgeving ter beschikking van het Bureau en de andere lidstaten worden gesteld.
3. De lidstaten zorgen ervoor dat meldingen van vermoedelijke ernstige bijwerkingen die zich op hun grondgebied hebben voorgedaan, onmiddellijk en uiterlijk binnen 15 kalenderdagen na de kennisgeving ter beschikking van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen worden gesteld.

⁽¹⁾ PB L 55 van 11.3.1995, blz. 7. Verordening gewijzigd bij Verordening (EG) nr. 1146/98 (PB L 159 van 3.6.1998, blz. 31).

Artikel 106

1. Om de uitwisseling van gegevens over geneesmiddelenbewaking in de Gemeenschap te vergemakkelijken stelt de Commissie, in overleg met het Bureau, de lidstaten en de betrokken partijen, richtsnoeren op voor de verzameling, de verifiëring en de presentatie van de verslagen over bijwerkingen en voor technische voorschriften voor de elektronische uitwisseling van informatie over geneesmiddelenbewaking overeenkomstig een internationaal overeengekomen lay-out en publiceert zij een verwijzing naar internationaal overeengekomen medische terminologie.

Deze richtsnoeren worden gepubliceerd in deel 9 van de Voorchriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap en bij de opstelling wordt rekening gehouden met internationale harmonisatiewerkzaamheden op het gebied van de geneesmiddelenbewaking.

2. Voor de interpretatie van de in artikel 1, punten 11 tot en met 16, gegeven definities en de in deze titel vermelde principes, worden de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de bevoegde instanties verwezen naar de in lid 1 bedoelde richtsnoeren.

Artikel 107

1. Indien een lidstaat op grond van de beoordeling van gegevens over geneesmiddelenbewaking van mening is dat een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig de in artikel 106, lid 1, bedoelde richtsnoeren dient te worden geschorst, ingetrokken of gewijzigd, stelt hij het Bureau, de andere lidstaten en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen hiervan onmiddellijk in kennis.

2. In noodgevallen kan de betrokken lidstaat de vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel schorsen, mits het Bureau, de Commissie en de andere lidstaten daarvan uiterlijk op de volgende werkdag in kennis worden gesteld.

Artikel 108

Alle wijzigingen die ter aanpassing van de bepalingen van de artikelen 101 tot en met 107 aan de wetenschappelijke en technische vooruitgang noodzakelijk kunnen zijn worden vastgesteld overeenkomstig de in artikel 121, lid 2, bedoelde procedure.

TITEL X

BIJZONDERE BEPALINGEN BETREFFENDE VAN MENSELIJK BLOED OF VAN MENSELIJK PLASMA BEREIDE GENEESMIDDELEN*Artikel 109*

1. Wat betreft het gebruik van menselijk bloed of menselijk plasma als grondstof voor het vervaardigen van geneesmiddelen nemen de lidstaten de noodzakelijke maatregelen om de overdracht van besmettelijke ziekten te voorkomen. Voorzover zulks valt onder de in artikel 121, lid 1, bedoelde wijzigingen, omvatten deze maatregelen, naast de toepassing van de monografieën van de *Europese Farmacopee* inzake bloed en plasma, de maatregelen die worden aanbevolen door de Raad van Europa

en de Wereldgezondheidsorganisatie, inzonderheid met betrekking tot de selectie en het uittesten van bloed- en plasmadonors.

2. De lidstaten nemen alle nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat donors en centra voor afname van menselijk bloed en menselijk plasma steeds duidelijk te identificeren zijn.

3. Alle in de leden 1 en 2 genoemde veiligheidsgaranties moeten ook worden gegeven door de importeurs van menselijk bloed en menselijk plasma afkomstig uit derde landen.

Artikel 110

De lidstaten nemen alle dienstige maatregelen om te bevorderen dat de Gemeenschap zelf in haar behoeften aan menselijk bloed en menselijk plasma voorziet. Daartoe stimuleren zij de vrijwillige en gratis afgifte van bloed en plasma en nemen alle nodige maatregelen voor de ontwikkeling van de productie en het gebruik van producten die zijn bereid uit menselijk bloed of menselijk plasma dat van vrijwillige en gratis afgiften afkomstig is. Zij delen de genomen maatregelen aan de Commissie mede.

TITEL XI

TOEZICHT EN SANCTIES*Artikel 111*

1. De bevoegde autoriteit van de lidstaat ziet er door middel van herhaalde inspecties op toe dat de wettelijke voorschriften betreffende geneesmiddelen worden nageleefd.

Deze inspecties worden verricht door personeel van de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat, dat gemachtigd moet zijn om:

- a) inspecties te verrichten in de inrichtingen voor de vervaardiging en de handel alsmede in de laboratoria, die door de houder van de vergunning voor de vervaardiging met de uitvoering van controles krachtens artikel 20 zijn belast;
- b) monsters te nemen;
- c) kennis te nemen van alle documenten die betrekking hebben op hetgeen wordt geïnspecteerd, onder voorbehoud van de op 21 mei 1975 in de lidstaten van kracht zijnde bepalingen die deze bevoegdheid met betrekking tot de omschrijving van het bereidingsprocédé beperken.

2. De lidstaten treffen alle dienstige maatregelen opdat de fabricageprocessen die bij de vervaardiging van immunologische geneesmiddelen worden toegepast, deugdelijk worden gevalideerd en toelaten te waarborgen dat de partijen ononderbroken conform zijn.

3. Het personeel van de bevoegde autoriteit brengt na iedere inspectie bedoeld in lid 1, verslag uit over de naleving door de fabrikant van de beginselen en richtsnoeren inzake goede prak-

tijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen, bedoeld in artikel 47. De inhoud van deze verslagen wordt medegedeeld aan de aan inspectie onderworpen fabrikant.

Artikel 112

De lidstaten treffen alle nodige maatregelen opdat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en, in voorkomend geval, de houder van de vergunning voor de vervaardiging het bewijs leveren dat de controles op het geneesmiddel en/of op de bestanddelen en op de tussenproducten tijdens de vervaardiging, zijn verricht volgens de methoden die voor de vergunning voor het in de handel brengen, bedoeld in artikel 8, lid 3, onder h), zijn aanvaard.

Artikel 113

Voor de toepassing van artikel 112 kunnen de lidstaten van de fabrikanten van immunologische geneesmiddelen en uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen eisen dat zij aan de bevoegde autoriteiten afschriften voorleggen van alle door de bevoegde persoon ondertekende controleverslagen, in overeenstemming met artikel 51.

Artikel 114

1. Wanneer hij zulks in het belang van de volksgezondheid nodig oordeelt, kan een lidstaat van een houder van een vergunning voor het in de handel brengen van:

- levende vaccins,
- immunologische geneesmiddelen die bij de eerste vaccinatie van jonge kinderen of van andere risicogroepen worden gebruikt,
- immunologische geneesmiddelen die bij immuniseringsprogramma's in het kader van de volksgezondheid worden gebruikt, of
- nieuwe immunologische geneesmiddelen of geneesmiddelen die met behulp van nieuwe of gewijzigde technieken worden vervaardigd of die voor een bepaalde fabrikant nieuw zijn, zulks gedurende een in de regel in de vergunning voor het in de handel brengen vastgelegde overgangsperiode,

verlangen dat zij voor controle monsters van elke partij van het product in onverpakte vorm en/of van het geneesmiddel aan een laboratorium van de Staat of aan een daartoe aangewezen laboratorium verschaffen, vóór het in het verkeer brengen ervan, tenzij in geval van een in een andere lidstaat vervaardigde partij de bevoegde autoriteit van die lidstaat de betrokken partij reeds heeft onderzocht en heeft verklaard dat deze in overeenstemming is met de goedgekeurde specificaties. De lidstaten zorgen ervoor dat het desbetreffende onderzoek binnen zestig dagen na de ontvangst van de monsters is voltooid.

2. Indien in het belang van de volksgezondheid de wettelijke bepalingen van een lidstaat hierin voorzien, kunnen de bevoegde autoriteiten van de houder van een vergunning voor het in de handel brengen van uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen eisen dat zij van elke partij van de onverpakte hoeveelheid en/of van het geneesmiddel mon-

sters voorleggen voor onderzoek door een laboratorium van de Staat of door een daartoe aangeduid laboratorium alvorens in het verkeer te worden gebracht, tenzij de bevoegde autoriteiten van een andere lidstaat de desbetreffende partij reeds hebben onderzocht en verklaard dat zij in overeenstemming is met de goedgekeurde specificaties. De lidstaten zorgen ervoor dat dit onderzoek binnen zestig dagen na de ontvangst van de monsters is voltooid.

Artikel 115

De lidstaten zorgen ervoor dat de fabricage- en zuiveringsprocessen die worden toegepast bij de vervaardiging van uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen degelijk worden gevalideerd, dat de door hen geproduceerde partijen voortdurend aan elkaar gelijkwaardig zijn en dat de afwezigheid van specifieke virale besmettingen is gewaarborgd, voorzover dit op grond van de stand van de techniek mogelijk is. De fabrikant dient daartoe de bevoegde autoriteiten mee te delen welke methode hij hanteert ter beperking of uitschakeling van ziekteverwekkende virussen die door uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen kunnen worden overgebracht. De bevoegde autoriteiten kunnen monsters van de onverpakte hoeveelheid en/of van het geneesmiddel aan een onderzoek onderwerpen door een laboratorium van de Staat of door een daartoe aangewezen laboratorium tijdens het onderzoek van de aanvraag overeenkomstig artikel 19 of nadat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend.

Artikel 116

De bevoegde autoriteiten van de lidstaten schorsen de vergunning voor het in de handel brengen of trekken deze in, wanneer blijkt dat het geneesmiddel bij normaal gebruik schadelijk is, of dat de therapeutische werking ontbreekt dan wel dat het geneesmiddel niet de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit die is opgegeven. De therapeutische werking ontbreekt, wanneer is aangetoond dat het geneesmiddel geen therapeutische resultaten mogelijk maakt.

De vergunning wordt eveneens geschorst of ingetrokken, wanneer blijkt dat de krachtens artikel 8, artikel 10, lid 1, en artikel 11 in het dossier voorkomende gegevens onjuist zijn, of niet zijn gewijzigd in overeenstemming met artikel 23 of wanneer de in artikel 112 bedoelde controles niet hebben plaatsgevonden.

Artikel 117

1. Onverminderd de maatregelen bedoeld in artikel 116, treffen de lidstaten de nodige maatregelen om te bewerkstelligen dat de aflevering van het geneesmiddel verboden wordt en het geneesmiddel uit de handel wordt genomen wanneer:

- a) blijkt dat het geneesmiddel bij normaal gebruik schadelijk is, of
- b) de therapeutische werking van het geneesmiddel ontbreekt, of
- c) het geneesmiddel niet de opgegeven kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit, of

d) de controles op het geneesmiddel en/of op de bestanddelen en op de tussenproducten tijdens de vervaardiging, niet zijn verricht of wanneer een andere eis of verplichting met betrekking tot het verlenen van de vergunning voor de vervaardiging niet in acht is genomen.

2. De bevoegde autoriteiten kan het afleveringsverbod en de verplichting tot het uit de markt nemen beperken tot de charges die betwist worden.

Artikel 118

1. De bevoegde autoriteit schorst de vergunning voor de vervaardiging voor een categorie preparaten of voor alle preparaten of trekt deze in wanneer niet meer wordt voldaan aan één van de in artikel 41 gestelde eisen.

2. Behoudens de in artikel 117 genoemde maatregelen kan de bevoegde autoriteit bij niet-naleving van de artikelen 42, 46, 51 en 112 de vervaardiging van of de invoer van geneesmiddelen uit derde landen voor een categorie preparaten of voor alle preparaten tijdelijk doen beëindigen of de vergunning voor de vervaardiging schorsen of intrekken.

Artikel 119

De bepalingen van deze titel zijn van toepassing op homeopathische geneesmiddelen onder voorbehoud van de bepalingen van artikel 14, lid 3.

TITEL XII

PERMANENT COMITÉ

Artikel 120

De ter aanpassing van bijlage I aan de wetenschappelijke en technische vooruitgang noodzakelijke wijzigingen worden vastgesteld volgens de in artikel 121, lid 2, bedoelde procedure.

Artikel 121

1. De Commissie wordt voor de aanpassing aan de technische vooruitgang van de richtlijnen voor de opheffing van de technische handelsbelemmeringen in de sector geneesmiddelen bijgestaan door een Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (hierna het „Permanente Comité” genoemd).

2. In de gevallen waarin naar dit lid wordt verwezen, zijn de artikelen 5 en 7 van Besluit 1999/468/EG van toepassing, met inachtneming van artikel 8 van dat besluit.

De in artikel 5, lid 6, van Besluit 1999/468/EG bedoelde termijn wordt op drie maanden vastgesteld.

3. Het Permanente Comité stelt zijn reglement van orde vast.

TITEL XIII

ALGEMENE BEPALINGEN

Artikel 122

De lidstaten treffen de nodige maatregelen om te bewerkstelligen dat de betrokken bevoegde autoriteiten elkaar de nodige inlichtingen verstrekken om te waarborgen dat aan de eisen voor de verlening van de vergunning voor de vervaardiging of voor die van de vergunning voor het in de handel brengen wordt voldaan.

De lidstaten leggen, op een met redenen omkleed verzoek, onmiddellijk de in artikel 111, lid 3, bedoelde verslagen voor aan de bevoegde autoriteiten van een andere lidstaat. Indien de lidstaat die de verslagen ontvangt, na kennisneming ervan, van oordeel is dat hij de conclusies van de bevoegde autoriteiten van de lidstaat waar het verslag werd opgemaakt, niet kan aanvaarden, stelt hij de desbetreffende bevoegde autoriteiten onder opgave van de redenen op de hoogte en kan hij om nadere informatie verzoeken. De betrokken lidstaten beijveren zich tot overeenstemming te geraken. Indien nodig, wordt bij ernstige meningsverschillen de Commissie door een van de betrokken lidstaten op de hoogte gebracht.

Artikel 123

1. Iedere lidstaat treft de nodige maatregelen om de besluiten tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen, tot weigering of tot intrekking van een vergunning voor het in de handel brengen, tot vernietiging van het besluit tot weigering of intrekking van een vergunning voor het in de handel brengen, tot het verbieden van de aflevering en tot het uit de handel nemen, alsmede de redenen voor die besluiten onverwijld ter kennis van het Bureau te brengen.

2. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen is verplicht de betrokken lidstaten onverwijld in kennis te stellen van elke stap die door hem is ondernomen om het in de handel brengen van een geneesmiddel op te schorten of een product uit te handel te nemen onder opgave van de redenen van deze stap indien deze betrekking heeft op de werkzaamheid van het geneesmiddel of op de bescherming van de volksgezondheid. De lidstaten zien erop toe dat deze informatie ter kennis van het Bureau wordt gebracht.

3. De lidstaten vergewissen zich ervan dat de passende informatie over de stappen die worden ondernomen overeenkomstig de leden 1 en 2 en die een weerslag kunnen hebben op de bescherming van de volksgezondheid in derde landen, onverwijld ter kennis wordt gebracht van de Wereldgezondheidsorganisatie, met een aan het Bureau gerichte kopie.

4. De Commissie publiceert elk jaar een lijst van de in de Gemeenschap verboden geneesmiddelen.

Artikel 124

Teneinde de kwaliteit en onschadelijkheid van in de Gemeenschap vervaardigde en in de handel gebrachte homeopathische geneesmiddelen te waarborgen, verstrekken de lidstaten elkaar de nodige inlichtingen, in het bijzonder die bedoeld in de artikelen 122 en 123.

Artikel 125

Elk in deze richtlijn bedoeld besluit van de bevoegde autoriteiten van de lidstaten moet nauwgezet met redenen worden omkleed.

Van het besluit wordt de betrokkene kennis gegeven met opgave van de volgens de geldende wetgeving openstaande middelen van beroep en van de termijn waarbinnen beroep kan worden aangetekend.

Elke lidstaat maakt de vergunningen voor het in de handel brengen, alsmede de besluiten tot intrekking in zijn officiële blad bekend.

Artikel 126

De vergunning voor het in de handel brengen kan alleen worden geweigerd, geschorst of ingetrokken om de in deze richtlijn vermelde redenen.

Beslissingen tot tijdelijke stopzetting van de vervaardiging of van de invoer van geneesmiddelen uit derde landen, tot het verbieden van de aflevering of tot het uit de handel nemen van een geneesmiddel mogen alleen worden genomen op de in de artikelen 117 en 118 genoemde gronden.

Artikel 127

1. Op verzoek van de fabrikant, van de exporteur, of van de autoriteiten van een derde land van invoer, certificeren de lidstaten dat een fabrikant van geneesmiddelen in het bezit is van de vergunning voor de vervaardiging. Voor het afgeven van dergelijke certificaten is vereist dat de lidstaten:

- a) rekening houden met de geldende administratieve voorschriften van de Wereldgezondheidsorganisatie;

- b) wat de voor uitvoer bestemde en op hun grondgebied reeds toegestane geneesmiddelen betreft, een overeenkomstig artikel 21 goedgekeurde samenvatting van de kenmerken van het product verstrekken.

- 2. Indien de fabrikant niet in het bezit is van een vergunning voor het in de handel brengen, legt hij voor het opstellen van het in lid 1 bedoelde certificaat aan de bevoegde autoriteiten een verklaring voor, waarin wordt uiteengezet waarom een dergelijke vergunning niet beschikbaar is.

TITEL XIV

SLOTBEPALINGEN*Artikel 128*

De Richtlijnen 65/65/EEG, 75/318/EEG, 75/319/EEG, 89/342/EEG, 89/343/EEG, 89/381/EEG, 92/25/EEG, 92/26/EEG, 92/27/EEG, 92/28/EEG en 92/73/EEG, zoals gewijzigd bij de in bijlage II, deel A, vermelde richtlijnen, worden ingetrokken, onverminderd de verplichtingen van de lidstaten wat de in bijlage II, deel B, opgenomen termijn voor de omzetting van de richtlijnen in nationaal recht betreft.

Verwijzingen naar de ingetrokken richtlijnen gelden als verwijzingen naar de onderhavige richtlijn en worden gelezen volgens de in bijlage III opgenomen concordantietabel.

Artikel 129

Deze richtlijn treedt in werking op de twintigste dag volgende op die van haar bekendmaking in het *Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen*.

Artikel 130

Deze richtlijn is gericht tot de lidstaten.

Gedaan te Brussel, 6 november 2001.

Voor het Europees Parlement

De Voorzitter

N. FONTAINE

Voor de Raad

De Voorzitter

D. REYNERS

BIJLAGE I

**ANALYTISCHE, TOXICOLOGISCH-FARMACOLOGISCHE EN KLINISCHE NORMEN EN PROTOCOLLEN
BETREFFENDE PROEVEN OP GENEESMIDDELEN**

INLEIDING

De gegevens en bescheiden waarvan een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen krachtens artikel 8 en artikel 10, lid 1, vergezeld moet gaan, dienen in vier delen te worden ingediend in overeenstemming met de in deze bijlage beschreven eisen en rekening houdend met de door de Commissie gepubliceerde richtsnoeren in *Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap*, deel 2: *Mededeling aan aanvragers van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik in de lidstaten van de Europese Gemeenschap*.

Bij de samenstelling van het dossier voor een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen dient de aanvrager rekening te houden met de richtsnoeren van de Gemeenschap ten aanzien van de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen, die door de Commissie zijn gepubliceerd in *Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap*, deel 3 en de supplementen daarop: *Richtsnoeren inzake kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen voor menselijk gebruik*.

Alle informatie die van belang is voor de beoordeling van het betrokken geneesmiddel, ongeacht of deze voor het geneesmiddel gunstig dan wel ongunstig is, dient bij de aanvraag te worden gevoegd. In het bijzonder dienen alle relevante gegevens omtrent elk bij onvolledig(e) of gestaakt(e) farmacologisch-toxicologisch(e) of klinisch(e) proef of onderzoek met betrekking tot het geneesmiddel te worden vermeld. Bovendien moeten, om na de verlening van de vergunning voor het in de handel brengen, continu een voordelen/risico-beoordeling te kunnen uitvoeren, alle veranderingen van de gegevens in het dossier, alle informatie die niet in het oorspronkelijke dossier is opgenomen en alle farmacovigilantieverslagen aan de bevoegde instanties worden meegegeed.

Het algemene gedeelte van deze bijlage bevat de eisen voor alle categorieën geneesmiddelen; daarnaast zijn er gedeelten met aanvullende bijzondere eisen voor radiofarmaceutica en voor biologische geneesmiddelen zoals de immunologische geneesmiddelen en de uit menselijk bloed of menselijk plasma afgeleide geneesmiddelen. De aanvullende bijzondere eisen voor biologische geneesmiddelen zijn tevens van toepassing op geneesmiddelen die worden vervaardigd via procédés die zijn genoemd in deel A en deel B, eerste streepje, van de bijlage bij Verordening (EEG) nr. 2309/93.

De lidstaten zorgen ervoor dat alle dierproeven in overeenstemming met Richtlijn 86/609/EEG van de Raad van 24 november 1986 inzake de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten betreffende de bescherming van dieren die voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt ⁽¹⁾ worden uitgevoerd.

DEEL 1

SAMENVATTING VAN HET DOSSIER**A. Gegevens van administratieve aard**

Van het geneesmiddel waarvoor de aanvraag wordt ingediend, dienen de naam en de naam/namen van de werkzame stof(fen) te worden vermeld, alsmede de farmaceutische vorm, de wijze van toediening, de dosering en de uiteindelijke aanbestedingsvorm van het geneesmiddel met het oog op de verkoop ervan, met inbegrip van de verpakking.

Verder dienen naam en adres van de aanvrager te worden vermeld, alsmede naam en adres van de fabrikant(en) en van de locaties die betrokken zijn bij de verschillende fasen van de vervaardiging (met inbegrip van de fabrikant van het eindproduct en de fabrikant(en) van de werkzame stof(fen)), alsmede, in voorkomend geval, naam en adres van de invoerder.

De aanvrager dient het aantal delen ter ondersteuning van de aanvraag ingediende documentatie te vermelden en de in voorkomend geval verstrekte monsters op te geven.

Bij de inlichtingen van administratieve aard dient door de aanvrager een kopie te worden gevoegd van de vergunning voor de fabricage, zoals gedefinieerd in artikel 40, alsmede een lijst van landen waar een vergunning is verleend, kopieën van alle samenvattingen van de kenmerken van het product overeenkomstig artikel 11, zoals deze door de lidstaten zijn goedgekeurd, en een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend.

B. Samenvatting van de kenmerken van het product

De aanvrager dient overeenkomstig artikel 11 een samenvatting van de kenmerken van het product over te leggen.

⁽¹⁾ PB L 358 van 18.12.1986, blz. 1.

Daarnaast verstrekt de aanvrager monsters of maquettes van de verpakking, van de etikettering en van de bijsluiters voor het betrokken geneesmiddel.

C. Rapporten van deskundigen

Overeenkomstig artikel 12, lid 2, moeten rapporten van deskundigen worden verstrekt over, respectievelijk, de chemische, farmaceutische en biologische documentatie, de toxicologisch-farmacologische documentatie en de klinische documentatie.

Het deskundigenrapport dient te bestaan uit een kritische beoordeling van de kwaliteit van het product en het onderzoek dat bij mensen en dieren is uitgevoerd, waarbij alle voor beoordeling relevante gegevens moeten worden vermeld. Het dient zo te worden geformuleerd dat de lezer een goed inzicht kan krijgen in de eigenschappen, de kwaliteit, de voorgestelde specificaties en controlemethodes, de veiligheid, de werkzaamheid, de voor- en de nadelen van het geneesmiddel.

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

Elk deskundigenrapport dient te worden opgesteld door een persoon met voldoende kwalificaties en ervaring. Het rapport wordt door de deskundige gedateerd en getekend en dient vergezeld te gaan van beknopte informatie omtrent de diploma's, de opleiding en de beroepsactiviteiten van de deskundige. Banden die er beroepshalve tussen de deskundige en de aanvrager mochten bestaan, dienen te worden vermeld.

DEEL 2

CHEMISCH, FARMACEUTISCH EN BIOLOGISCH ONDERZOEK VAN GENEESMIDDELEN

Alle onderzoekprocedures dienen in overeenstemming te zijn met de stand van de wetenschappelijke vooruitgang op dat moment en dienen te zijn gevalideerd; er moeten resultaten van validatieonderzoek worden verstrekt.

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

A. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de bestanddelen

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 8, lid 3, onder c), bij de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

1. Kwalitatieve samenstelling

1.1. Onder „kwalitatieve samenstelling” van alle bestanddelen van het geneesmiddel moet worden verstaan, de benaming of de beschrijving van:

- de werkzame stoffen,
- 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 de patiënt worden toegediend, zoals capsules, gelatinecapsules, capsules voor rectale toediening enz.

Deze gegevens worden aangevuld met alle dienstige inlichtingen 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 geneesmiddel zullen worden verstrekt.

1.2. In de context van een radiofarmaceutische kit, waarbij radioactieve labeling plaatsvindt na levering door de fabrikant, wordt onder „de werkzame stof” verstaan, dat deel van de formulering dat is bedoeld om de radionuclide te dragen of daaraan te binden. Er moeten details worden vermeld omtrent de bron van de radionuclide. Daarnaast moet worden aangegeven welke stoffen essentieel zijn voor de radioactieve labeling.

Bij een generator worden zowel de moeder- als de dochter-radionuclide als werkzame stof beschouwd.

2. Onder „algemeen gebruikelijke termen” ter aanduiding van de bestanddelen van geneesmiddelen worden, onverminderd de overige gegevens bedoeld in artikel 8, lid 3, onder c), verstaan:
- bij producten welke voorkomen in de *Europese Farmacopee* of, indien zulks niet het geval is, in de nationale farmacopee van een van de lidstaten: de hoofdbenaming in de titel van de desbetreffende monografie, waarbij wordt verwezen naar de betrokken farmacopee,
 - bij andere producten: de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming, die gecombineerd kan worden met een andere algemene benaming of, zo deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; producten zonder algemene internationale benaming of zonder exacte wetenschappelijke benaming dienen te worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van verkrijging, zo nodig aangevuld met alle andere dienstige vermeldingen,
 - bij kleurstoffen: het „E-nummer”, zoals dat aan deze stoffen is toegekend in Richtlijn 78/25/EEG van de Raad van 12 december 1977 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lidstaten inzake stoffen die kunnen worden toegevoegd aan geneesmiddelen om deze te kleuren ⁽¹⁾.

3. *Kwantitatieve samenstelling*

- 3.1. Ter aanduiding van de „kwantitatieve samenstelling” van alle werkzame stoffen van geneesmiddelen dient, al naar gelang van de farmaceutische vorm, voor elke werkzame stof het gewicht of het aantal eenheden van biologische activiteit te worden aangegeven, hetzij per doseringseenheid 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 ondubbelzinnige informatie wordt verstrekt over de activiteit van de stoffen.

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

Deze gegevens dienen te worden aangevuld:

- bij injecteerbare preparaten: met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elke werkzame stof per recipiënt, rekening houdend met het volume dat, eventueel na reconstitutie e.d., kan worden gebruikt,
 - bij geneesmiddelen, die in druppelvorm worden toegediend: met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elke werkzame stof 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 elke werkzame stof per maateenheid.
- 3.2. Werkzame stoffen 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 molecuulgedeelten.
- 3.3. Voor geneesmiddelen die een werkzame stof bevatten, waarvoor voor het eerst in een lidstaat van de Europese Gemeenschap een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend, dient de kwantitatieve samenstelling voor een werkzame stof die een zout of een hydraat is, systematisch te worden uitgedrukt in de massa van het werkzame deel of de werkzame delen van het molecuul. Voor alle later in de lidstaten toegelaten geneesmiddelen moet de kwantitatieve samenstelling voor dezelfde werkzame stof op dezelfde wijze worden vermeld.
- 3.4. Voor allergenen dienen de kwantitatieve gegevens te worden uitgedrukt in eenheden van biologische activiteit, behalve voor goed gedefinieerde allergenen, waarvoor de concentratie kan worden uitgedrukt in massa/volume-eenheid.
- 3.5. De eis dat het gehalte aan werkzame stoffen moet worden uitgedrukt in de massa van de werkzame delen, zoals beschreven in punt 3.3, is voor radiofarmaceutica eventueel niet van toepassing. Voor radionucliden dient de radioactiviteit te worden uitgedrukt in becquerel op een bepaalde datum en indien nodig op een bepaald tijdstip, met vermelding van de tijdzone. Tevens dient de aard van de straling te worden vermeld.

4. *Farmaceutisch onderzoek*

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

⁽¹⁾ PB L 11 van 14.1.1978, blz. 18, Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij de Akte van toetreding van 1985.

- 4.2. Voor radiofarmaceutica dient hierbij ook aandacht te worden geschonken aan de chemische en radiochemische zuiverheid en de relatie hiervan met de biologische distributie.

B. Beschrijving van de fabricagewijze

1. In de krachtens artikel 8, lid 3, onder d), bij de aanvraag om een vergunning gevoegde beschrijving van de fabricagewijze 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 vormgeving gebruikte methodes niet kunnen leiden tot verslechtering van de bestanddelen,
- in geval van continuproductie, alle inlichtingen over de waarborgen betreffende de homogeniteit van het geneesmiddel-eindproduct,
- het daadwerkelijk gebruikte fabricagevoorschrift, met kwantitatieve opgaven van alle gebruikte stoffen, waarbij de hoeveelheden excipiënten evenwel bij benadering kunnen opgegeven, voorzover de farmaceutische vorm dit nodig maakt; producten die gedurende de fabricage verdwijnen, moeten worden vermeld; een overdosering moet worden vermeld en gerechtvaardigd,
- de opgave van de fabricagestadia waarin monsternemingen plaatsvinden met het oog op procesbewaking, wanneer dit blijkt uit andere gegevens uit het dossier noodzakelijk is voor 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 geneesmiddelen moeten details worden opgenomen ten aanzien van de gebruikte sterilisatieprocedures en/of aseptische procedures.

2. Voor radiofarmaceutische kits dienen in de beschrijving van de fabricagewijze naast bijzonderheden omtrent de fabricage van de kit bijzonderheden te worden opgenomen omtrent de aanbevolen definitieve bewerkingen voor de *ex tempore*-bereiding van het radioactieve geneesmiddel.

Voor radionucliden moeten de nucleaire reacties die zich afspelen, nader worden verklaard.

C. Controle van de grondstoffen

1. In de zin van deze rubriek wordt onder „grondstoffen” verstaan, alle bestanddelen van het geneesmiddel en, indien nodig, van de recipiënt, zoals genoemd in rubriek A, punt 1.

Wanneer een werkzame stof,

- die niet wordt beschreven in de *Europese Farmacopee* noch in de farmacopee van een lidstaat, of
- die wel wordt beschreven in de *Europese Farmacopee* of in de farmacopee van een lidstaat, maar wordt bereid volgens een methode die ertoe kan leiden dat 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 de werkzame stof aan de bevoegde instanties 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 fabricageprocédé 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 bevoegde instanties te worden verstrekt.

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 8, lid 3, onder h) en i), en artikel 10, lid 1, bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, omvatten met name de resultaten van de proeven, met inbegrip van chargeanalyses, die betrekking hebben 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* zijn bindend voor alle daarin voorkomende producten.

Voor de overige producten kan iedere lidstaat, voor fabricages die op zijn grondgebied plaatsvinden, de naleving van zijn nationale farmacopee voorschrijven.

Voor de toepassing van het bepaalde in artikel 8, lid 3, onder h), is het voldoende dat de bestanddelen in overeenstemming zijn met de voorschriften van de *Europese Farmacopee* of van de farmacopee van één der lidstaten. 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 lidstaten 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 beschreven.

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 aangetoond 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 lidstaat onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van het product te waarborgen, kunnen de bevoegde autoriteiten van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een meer passende specificatie eisen.

Zij stellen de voor de betrokken farmacopee verantwoordelijke autoriteiten hiervan op de hoogte. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verschaft de voor deze farmacopee verantwoordelijke autoriteiten 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 lidstaat 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, van 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 syntheseseweg te bevatten. Bij stoffen die slechts door hun vervaardigingswijze kunnen worden gedefinieerd, moet deze voldoende nauwkeurig worden beschreven om een in samenstelling en werking constante stof te kunnen karakteriseren.
- c) De identificatieproeven kunnen worden onderverdeeld in volledige technieken, zoals deze werden gebezigd voor de afwerking van het product, en in proeven die bij wijze van routine dienen te worden verricht.
- d) De zuiverheidsproeven dienen te worden beschreven afhankelijk van alle te verwachten verontreinigingen, met name van die welke een schadelijke werking kunnen hebben, en, zo nodig, van die welke, gezien de geneeskrachtige verbinding waarop de aanvraag betrekking heeft, de stabiliteit van het geneesmiddel of de resultaten van het analytisch onderzoek ongunstig kunnen beïnvloeden.
- e) Bij samengestelde producten van plantaardige of dierlijke dan wel menselijke oorsprong moet onderscheid worden gemaakt tussen het geval waarin een meervoudige farmacologische werking een chemische, fysische of biologische controle van de voornaamste bestanddelen nodig maakt, en het geval van producten die één of meer groepen of bestanddelen met soortgelijke werking bevatten die als één geheel mogen worden bepaald.
- f) Wanneer materiaal van menselijke of dierlijke oorsprong wordt gebruikt, moeten maatregelen worden beschreven om de afwezigheid van mogelijk pathogeen materiaal te garanderen.
- g) Voor radionucliden moeten de aard van de radionuclide, de identiteit van de isotoop, mogelijke verontreinigingen, de drager, het gebruik en de specifieke activiteit worden vermeld.
- h) Eventuele bijzondere voorzorgen die tijdens de bewaring 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,
- hydratatietoestand,
- verdelingscoëfficiënt voor olie/water ⁽¹⁾.

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

2. Voor biologische geneesmiddelen zoals immunologische geneesmiddelen, en uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen, gelden de in dit hoofdstuk vermelde eisen.

In de zin van dit hoofdstuk wordt onder „grondstoffen” verstaan, alle stoffen die bij de fabricage van het geneesmiddel worden gebruikt; dit omvat alle bestanddelen van het geneesmiddel en, indien nodig, van de recipiënt, zoals genoemd in rubriek A, punt 1, alsmede uitgangsstoffen zoals micro-organismen, weefsels van plantaardige of dierlijke oorsprong, cellen of vloeistoffen (met inbegrip van bloed) van menselijke of dierlijke oorsprong en biotechnologische celpreparaten. De herkomst en de bewerking van de grondstoffen dient te worden beschreven en gedocumenteerd.

Bij de beschrijving van de grondstoffen dient het fabricageprocédé 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 worden gebruikt, moet worden aangetoond dat de celkarakteristieken bij de overgang naar het productieprocédé en daarna onveranderd zijn gebleven.
- 2.2. Entmaterialen, celbanken, collecties serum of plasma en andere materialen van biologische oorsprong en, indien mogelijk, de uitgangsmaterialen waaruit deze zijn verkregen, dienen te worden onderzocht op vreemd materiaal.

Indien de aanwezigheid van mogelijk pathogeen vreemd materiaal onvermijdelijk is, mag het overeenkomstig 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.

- 2.3. Indien mogelijk dient de productie van vaccins te gebeuren met behulp van een zaailotsysteem en op basis van bekende celbanken; voor serums moeten gedefinieerde collecties grondstoffen worden gebruikt.

Voor bacteriële en virale vaccins moeten de kenmerken van de infectiebron bij het entmateriaal worden aangetoond. Daarnaast moet voor levende vaccins de stabiliteit van de verzwakkingskarakteristieken bij het entmateriaal worden aangetoond; als dit niet afdoende kan gebeuren, moeten de verzwakkingskarakteristieken tevens tijdens de productiefase worden aangetoond.

- 2.4. Voor allergenen dienen de specificaties en controlemethoden voor het uitgangsmateriaal op een zo gedetailleerd mogelijke wijze te worden beschreven. Deze beschrijving dient bijzonderheden te bevatten omtrent de wijze waarop het materiaal is verkregen, de voorbehandeling en de bewaring.
- 2.5. Voor uit menselijk bloed of uit menselijk plasma bereide geneesmiddelen dienen de herkomst en de criteria en procedures voor verzameling, vervoer en bewaring van het uitgangsmateriaal te worden beschreven en gedocumenteerd.

Er moet gebruik worden gemaakt van gespecificeerde collecties uitgangsmateriaal.

3. Voor radiofarmaceutica valt onder grondstoffen ook het materiaal dat bedoeld is om te worden bestraald.

D. Specifieke maatregelen ter voorkoming van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën

De aanvrager moet aantonen dat het geneesmiddel wordt vervaardigd met inachtneming van de richtsnoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën door geneesmiddelen tot een minimum te beperken, en de aanpassingen daarvan, die door de Europese Commissie in deel 3 van de door haar gepubliceerde *Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap* worden gepubliceerd.

⁽¹⁾ De bevoegde instanties kunnen ook de pK- en pH-waarden vragen, indien zij deze gegevens onontbeerlijk achten.

E. Controles op de tussenproducten tijdens de fabricage

1. De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 8, lid 3, onder h) en i), en artikel 10, lid 1, bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles die men op de tussenproducten tijdens de fabricage kan verrichten teneinde zich van de bestendigheid van de technologische eigenschappen en het regelmatige verloop van de fabricage 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 stoffen (of van alle bestanddelen van het excipieënt waarvoor dezelfde eisen gelden als voor de werkzame stoffen) omvat.

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

2. Voor biologische geneesmiddelen zoals immunologische geneesmiddelen, dienen de als aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie gepubliceerde procedures en aanvaardbaarheidscriteria (*Requirements for biological substances*) als richtsnoeren voor alle controles van productiefasen die niet in de *Europese Farmacopee* of, in andere gevallen, in de nationale farmacopee van een lidstaat zijn gespecificeerd.

Voor geïnactiveerde of gedetoxificeerde vaccins moet tijdens elke productiecycclus worden gecontroleerd of de inactivering of detoxificatie effectief is, tenzij deze controle moet worden uitgevoerd via een onderzoek waarvoor gevoelige dieren in beperkte hoeveelheden beschikbaar zijn. In dat geval dient het onderzoek te worden uitgevoerd totdat is aangetoond dat de productie constant is en er een correlatie is gelegd met afdoende procesbewaking, en daarna te worden vervangen door afdoende procesbewaking.

3. Voor gewijzigde of geadsorbeerde allergenen dienen deze tijdens een tussenfase, en wel zo laat mogelijk in het productieproces, kwalitatief en kwantitatief te worden gekarakteriseerd.

F. Controle op het eindproduct

1. Voor de controle van het eindproduct omvat een charge van een geneesmiddel 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 charge van het eindproduct worden uitgevoerd. Voor onderzoeken die niet bij elke charge worden uitgevoerd, dient de frequentie te worden aangegeven. Ook tijdslimieten voor vrijgeving dienen te worden vermeld.

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 8, lid 3, onder h) en i), en artikel 10, lid 1, 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 monografieën voor farmaceutische vormen, immunologische serums, vaccins en radiofarmaceutische preparaten van de *Europese Farmacopee* of, in andere gevallen, van de farmacopee van een lidstaat zijn van toepassing op alle daarin gedefinieerde producten. Voor alle controles op biologische geneesmiddelen zoals immunologische geneesmiddelen, die niet in de *Europese Farmacopee* of, in andere gevallen, in de farmacopee van een lidstaat zijn gespecificeerd, dienen de als aanbevelingen in de *Requirements for biological substances* van de Wereldgezondheidsorganisatie gepubliceerde procedures en aanvaardbaarheidsriteria als richtsnoeren.

Indien andere onderzoekprocedures en grenswaarden worden gebruikt dan zijn vermeld in de monografieën van de *Europese Farmacopee* of, in andere gevallen, in de nationale farmacopee van een lidstaat, dient te worden aangetoond dat het eindproduct, als het volgens deze monografieën zou worden onderzocht, zou voldoen aan de kwaliteitseisen van die 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, 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 lidstaten; 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 stoffen; dit onderzoek wordt ook uitgevoerd in geval van toediening langs een andere weg, indien de bevoegde autoriteiten van de betrokken lidstaat dit nodig achten.

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

De kwalitatieve en de kwantitatieve analyse van de werkzame stof(fen) dienen te worden uitgevoerd bij een voor de charge representatief gemiddeld monster of bij een aantal afzonderlijk geanalyseerde gebruikseenheden.

De maximaal toelaatbare afwijkingen van de werkzame stoffen 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 van het eindproduct aan de werkzame stoffen, 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 stoffen, doordat er veel zijn of hun gehalte gering is, een gecompliceerd onderzoek vereist, dat bezwaarlijk voor elke charge uitvoerbaar is, wordt toegestaan dat een of meer werkzame stoffen niet in het eindproduct worden bepaald, onder de uitdrukkelijke voorwaarde evenwel dat deze gehaltebepalingen plaatsvinden in tussenproducten 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 de bevoegde autoriteiten 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 betrouwbaarheids grenzen mogelijk is. Indien deze bepalingen niet bij het eindproduct kunnen worden gedaan, kunnen zij bij een tussenstap, zo laat mogelijk in het fabricageproces, worden uitgevoerd.

Wanneer uit de in rubriek B vermelde gegevens blijkt dat bij de vervaardiging van het geneesmiddel een aanzienlijke overmaat van een werkzame stof 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 afbraakproducten.

1.3. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de bestanddelen van het excipiënt

Voorzover zulks noodzakelijk is, dienen de bestanddelen van het excipiënt tenminste kwalitatief te worden bepaald.

Met de voor de kwalitatieve analyse van kleurstoffen voorgestelde onderzoekprocedure moet kunnen worden nagegaan of zij voorkomen in de lijst die is opgenomen in de bijlage van Richtlijn 78/25/EEG.

De bepaling van de bovenste en de onderste grenswaarden is verplicht voor conserveermiddelen en van de bovenste grenswaarde voor alle andere bestanddelen van het excipiënt die organische functies ongunstig kunnen beïnvloeden; de bepaling van de bovenste en onderste grenswaarden voor het excipiënt 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

1. 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 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 product.
2. Voor alle controles op biologische geneesmiddelen zoals immunologische geneesmiddelen, die niet in de *Europese Farmacopee* of, in andere gevallen, in de nationale farmacopee van een lidstaat worden gespecificeerd, dienen de als aanbevelingen in de *Requirements for biological substances* van de Wereldgezondheidsorganisatie gepubliceerde procedures en aanvaardbaarheids criteria als richtsnoeren.

3. Voor radiofarmaceutica moeten de zuiverheid van de radionucliden, de radiochemische zuiverheid en de specifieke activiteit worden beschreven. Wat het radioactiviteitsgehalte betreft, mag de afwijking van het op het etiket vermelde gehalte niet groter zijn dan $\pm 10\%$.

Voor generatoren moeten bijzonderheden worden verstrekt omtrent het onderzoek van moeder- en dochterradianucliden. Bij generator-eluat moet er onderzoek worden gedaan naar de aanwezigheid van moederradianucliden en andere componenten van het generatorsysteem.

Voor kits moet onderzoek naar de werking van producten na radioactieve labeling worden opgenomen in de specificaties van het eindproduct. Daarbij moet de radiochemische zuiverheid en de zuiverheid van de radionucliden van de radioactieve gelabelde stof afdoende worden gecontroleerd. Alle materialen die voor de radioactieve labeling van essentieel belang zijn, moeten kwalitatief en kwantitatief worden bepaald.

G. Houdbaarheidsproeven

1. De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 8, lid 3, onder g) en h), 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 bewaaromstandigheden en de specificaties aan het eind van de door de aanvrager voorgestelde houdbaarheidstermijn te bepalen.

Wanneer een eindproduct afbraakproducten kan opleveren, dient de aanvrager daarvan opgave te doen en analysemethoden en onderzoekprocedures te vermelden.

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

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

Een beschrijving van de interactie tussen het product 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.

2. Indien voor biologische geneesmiddelen zoals immunologische geneesmiddelen houdbaarheidsonderzoeken niet bij het eindproduct kunnen worden uitgevoerd, is het aanvaardbaar onderzoeken die aanwijzingen omtrent de houdbaarheid opleveren, tijdens een tussenfase van de productie, zo laat mogelijk in het fabricageproces, uit te voeren. Daarnaast moet de houdbaarheid van het eindproduct met behulp van secundaire onderzoeken op een of andere wijze worden beoordeeld.
3. Voor radiofarmaceutica moet informatie worden verstrekt over de houdbaarheid van radionuclidegeneratoren, radionuclidekits en radioactief gelabelde producten. Daarnaast moet de houdbaarheid tijdens het gebruik van radiofarmaceutica in recipiënten met meer dan één dosis worden gedocumenteerd.

DEEL 3

TOXICOLOGISCH EN FARMACOLOGISCH ONDERZOEK

I. Inleiding

1. De gegevens en bescheiden, die overeenkomstig artikel 8, lid 3, onder i), en artikel 10, lid 1, bij de aanvraag voor een vergunning moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende voorschriften verstrekt.

De lidstaten zorgen ervoor dat het veiligheidsonderzoek wordt uitgevoerd in overeenstemming met de bepalingen ten aanzien van goede laboratoriumpraktijken die zijn vastgelegd in de Richtlijnen 87/18/EEG ⁽¹⁾ en 88/320/EEG ⁽²⁾ van de Raad.

Uit het toxicologisch en farmacologisch onderzoek moeten blijken:

- a) de mogelijke toxiciteit van het product en eventuele gevaarlijke of ongewenste toxische effecten die bij de voorgestelde gebruiksvoorwaarden bij de mens kunnen optreden; bij de beoordeling hiervan moet rekening worden gehouden met de betrokken pathologische aandoening;

⁽¹⁾ PB L 15 van 17.1.1987, blz. 29.

⁽²⁾ PB L 145 van 11.6.1988, blz. 35. Richtlijn gewijzigd bij Richtlijn 90/18/EEG van de Commissie (PB L 11 van 13.1.1990, blz. 37).

- b) de farmacologische eigenschappen ten opzichte van gebruikswijze door de mens in het kader van de dosering en de farmacologische activiteit. Alle resultaten moeten betrouwbaar zijn en algemene geldigheid bezitten. Voorzover 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.

Bovendien is het noodzakelijk de klinisten voor te lichten omtrent de mogelijke bruikbaarheid van het product in de therapie.

2. Ingeval een farmaceutische specialiteit voor lokale toepassing is bestemd, dient men de resorptie te bestuderen, waarbij eveneens rekening dient te worden gehouden met een eventuele toepassing van het product op de beschadigde huid en resorptie via ander in aanmerking komend oppervlakteweefsel. Uitsluitend wanneer is bewezen dat de systemische resorptie onder deze omstandigheden verwaarloosbaar is, kan worden afgezien van onderzoek naar de systemische toxiciteit bij herhaalde toediening, onderzoek naar de toxiciteit voor de foetus en onderzoek van de voortplantingsfunctie.

Indien evenwel bij de klinische proefneming systemische resorptie wordt aangetoond, moet toxicologisch onderzoek bij dieren worden verricht, inclusief, indien nodig, onderzoek naar de toxiciteit voor de foetus.

In alle gevallen moet het onderzoek tot vaststelling van de lokale verdraagzaamheid na herhaalde toediening bijzonder zorgvuldig worden uitgevoerd en histologische controles omvatten; de mogelijkheid van sensibilisatie moet worden nagegaan en in de in dit deel, hoofdstuk II, rubriek E, genoemde gevallen moet de carcinogene werking worden onderzocht.

3. Voor biologische geneesmiddelen en immunologische geneesmiddelen kan het nodig zijn de in dit deel vermelde eisen voor bepaalde producten aan te passen; de aanvrager dient dan ook een motivering te geven voor het uitgevoerde onderzoeksprogramma.

Bij de vaststelling van het onderzoeksprogramma dient rekening te worden gehouden met de volgende aspecten:

- Alle onderzoeken waarbij herhaalde toediening van het product nodig is, dienen zodanig te worden opgezet dat rekening wordt gehouden met de mogelijke inductie van en storing door antilichamen.
 - Bestudering van de voortplantingsfunctie, van embryonale/foetale en perinatale toxiciteit, van een mogelijke mutagene werking en van een mogelijke carcinogene werking dient te worden overwogen. Wanneer de verdachte stof niet een werkzame stof, maar een ander bestanddeel is, kan het onderzoek worden vervangen door validatie van de verwijdering van deze stof.
4. Voor radiofarmaceutica wordt aangenomen dat toxiciteit kan samenhangen met een stralingsdosis. Bij diagnose is dit ten gevolge van het gebruik van radiofarmaceutica en bij therapie is dit de gewenste eigenschap. Bij de beoordeling van de veiligheid en de werkzaamheid van radiofarmaceutica moet dan ook aandacht worden besteed aan de eisen die aan geneesmiddelen worden gesteld en stralingsdosimetrie-aspecten. De blootstelling van organen/weefsels aan straling dient te worden gedocumenteerd. Er moeten ramingen worden opgesteld van de geabsorbeerde stralingsdosis volgens een gespecificeerd internationaal erkend systeem via een bepaalde toedieningsweg.
5. De toxicologische en farmacokinetische eigenschappen van een voor het eerst op farmaceutisch gebied gebruikte excipiënt dienen te worden bestudeerd.
6. Wanneer een mogelijkheid bestaat dat het geneesmiddel tijdens de opslag in aanzienlijke mate wordt afgebroken, moet rekening worden gehouden met de toxicologische eigenschappen van afbraakproducten.

II. UITVOERING VAN ONDERZOEKEN

A. Toxiciteit

1. Toxiciteit bij eenmalige toediening

Onderzoek naar de acute toxiciteit is een kwalitatieve en kwantitatieve bestudering van de toxiciteitsverschijnselen die zich kunnen voordoen na eenmalige toediening van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen in het geneesmiddel in de mengverhouding en de fysisch-chemische toestand waarin zij in het product aanwezig zijn.

Het onderzoek naar de acute toxiciteit moet op twee of meer soorten zoogdieren van een bekende stam worden uitgevoerd, behalve wanneer het gebruik van één enkele soort gerechtvaardigd is. Normaliter dient het product langs ten minste twee wegen te worden toegediend; de ene dient gelijk of gelijkwaardig te zijn aan die welke voor menselijk gebruik wordt aanbevolen, terwijl de andere zekerheid moet geven dat er systemische blootstelling aan de stof optreedt.

Deze studie moet betrekking hebben op waargenomen verschijnselen, waaronder de lokale verschijnselen. De periode van observatie van de proefdieren moet door de deskundige zodanig worden bepaald, dat de schade aan of het herstel van weefsels of organen aan het licht komt: doorgaans zal dat een periode van veertien dagen zijn, maar zij mag niet minder dan zeven dagen bedragen, zonder de dieren evenwel aan een langdurig lijden bloot te

stellen. Dieren die gedurende de observatieperiode sterven, dienen aan een autopsie te worden onderworpen, evenals alle dieren die tot het eind van de observatieperiode in leven blijven. Wanneer een orgaan bij de autopsie macroscopische veranderingen vertoont, moet het verrichten van histopathologisch onderzoek worden overwogen. Uit de bij het onderzoek betrokken dieren dient zoveel mogelijk informatie te worden verkregen.

Het onderzoek naar de toxiciteit bij eenmalige toediening dient zo te worden uitgevoerd dat verschijnselen van acute toxiciteit aan het licht komen en de wijze van sterven zoveel mogelijk wordt vastgesteld. Bij geschikte soorten moet een kwantitatieve evaluatie van de approximatieve letale dosis worden verricht en moeten gegevens betreffende het verband tussen dosis en werking worden verkregen, hoewel een hoog niveau van nauwkeurigheid niet is vereist.

Deze studies kunnen een aanwijzing geven omtrent de vermoedelijke effecten van acute overdosering bij de mens en kunnen nuttig zijn voor de opzet van toxiciteitsstudies, waarbij herhaalde toediening bij geschikte diersoorten is vereist.

In geval van combinatie van werkzame bestanddelen moet worden nagegaan of de toxiciteit al dan niet is toegenomen dan wel of er zich nieuwe toxische effecten voordoen.

2. Toxiciteit bij herhaalde toediening („subacute” of „chronische” toxiciteit)

De toxiciteitsproeven bij herhaalde toediening hebben ten doel de fysiologische en/of anatomisch-pathologische veranderingen bij herhaalde toediening van het onderzochte werkzame bestanddeel of van combinaties van werkzame bestanddelen vast te stellen en te bepalen welke relatie er bestaat tussen het optreden van deze veranderingen en de dosering.

In het algemeen is het wenselijk twee onderzoeken te doen: een kort onderzoek, van twee tot vier weken, en een langer, waarvan de duur afhankelijk is van de klinische toepassingsomstandigheden. Laatstgenoemd onderzoek heeft ten doel de experimentele onschadelijkheidsgrenzen van het onderzochte product vast te stellen en duurt gewoonlijk drie tot zes maanden.

Voor geneesmiddelen die in één enkele dosis aan de mens moeten worden toegediend, dient een enkel onderzoek van twee tot vier weken te worden uitgevoerd.

Indien de onderzoeker het in verband met de te verwachten gebruiksduur bij de mens dienstig acht voor het onderzoek een andere — hetzij langere hetzij kortere — duur te kiezen dan die welke hierboven zijn vermeld, is hij verplicht zulks voldoende te motiveren.

Hij moet eveneens de gekozen doses verantwoorden.

Het onderzoek naar de toxiciteit bij herhaalde toediening moet op twee soorten zoogdieren worden uitgevoerd, waarvan er één niet tot de orde der knaagdieren mag behoren. Bij de keuze van de wijzen van toediening moet rekening worden gehouden met het voorgenomen therapeutische gebruik en met de systemische resorptiemogelijkheden. De wijze en het tijdschema van toediening moeten duidelijk worden aangegeven.

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

Indien mogelijk en in elk geval bij experimenten op kleine knaagdieren moet bij de opzet van de proef en bij de controles rekening worden gehouden met het belang van het betrokken probleem en moeten betrouwbaarheids­grenzen kunnen worden vastgesteld.

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

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens de voorschriften van deze richtlijn bestudeerde stoffen kan het onderzoek naar de chronische toxiciteit op gepaste en door de onderzoeker verantwoorde wijze worden veranderd, behalve wanneer bij het onderzoek naar de acute en sub-acute toxiciteit potentialisatieverschijnselen of nieuwe toxische effecten aan de dag zijn getreden.

B. Onderzoek van de voortplantingsfunctie

Indien de resultaten van ander onderzoek aanwijzingen bevatten op grond waarvan schadelijke gevolgen voor de nakomelingen of voor de voortplantingsfunctie van man of vrouw kunnen worden vermoed, dient dit op adequate wijze te worden onderzocht.

C. Embryonale/foetale en perinatale toxiciteit

Bij dit onderzoek wordt nagegaan welke toxische, en met name teratogene, effecten zich na de conceptie voordoen, wanneer het onderzochte geneesmiddel aan het wijfje is toegediend tijdens de dracht.

Hoewel dit onderzoek tot dusver slechts een beperkte prognostische waarde heeft bij extrapolatie van de resultaten naar de mens, wordt aangenomen dat het belangrijke gegevens kan opleveren wanneer er zich bijvoorbeeld resorptie, anomalieën enz. voordoen.

Het achterwege laten van dit onderzoek, hetzij voor geneesmiddelen die normaliter niet worden gebruikt door vrouwen die kinderen kunnen krijgen, hetzij in andere gevallen, moet adequaat worden gerechtvaardigd.

Onderzoek naar embryonale en foetale toxiciteit dient in normale gevallen bij twee zoogdiersoorten te worden uitgevoerd, waarvan er één geen knaagdiersoort is. Peri- en postnataal onderzoek dient bij ten minste één soort te worden uitgevoerd. Wanneer bekend is dat het metabolisme van een geneesmiddel bij een bepaalde soort te vergelijken is met dat bij de mens, is het gewenst in elk geval deze soort te gebruiken. Tevens is het wenselijk dat een van de soorten dezelfde is als bij het onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening.

De bijzonderheden van het onderzoek (aantal dieren, doses, ogenblik van toediening en criteria voor de beoordeling van de resultaten) mogen worden vastgesteld aan de hand van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend en van de statistische significantie die de resultaten moeten hebben.

D. Mutagene werking

Het onderzoek naar de mutagene werking heeft tot doel veranderingen aan het licht te brengen die door een substantie teweeg worden gebracht in het erfelijke materiaal van individuen of cellen, met als gevolg dat de nakomelingen hiervan blijvende, erfelijke verschillen met hun voorgangers vertonen. Dit onderzoek is verplicht voor elke nieuwe substantie.

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

E. Carcinogene werking

Onderzoek waarbij een eventuele carcinogene werking blijkt, is in de regel verplicht bij:

- a) producten die een nauwe chemische verwantschap vertonen met verbindingen waarvan is gebleken dat zij carcinogeen of cocarcinogeen zijn;
- b) producten die bij het toxicologische onderzoek op lange termijn verdachte verschijnselen hebben teweeggebracht;
- c) producten die verdachte resultaten hebben opgeleverd bij onderzoek naar de mutagene werking of bij ander kortlopend onderzoek naar de carcinogene werking.

Ook kan dergelijk onderzoek worden verlangd voor stoffen die worden opgenomen in geneesmiddelen die mogelijk gedurende een lange levensperiode van de patiënt regelmatig zullen worden toegediend.

Bij de vaststelling van de wijze waarop het onderzoek wordt uitgevoerd, wordt rekening gehouden met de stand van de wetenschap op het tijdstip van de indiening van het dossier.

F. Farmacodynamica

Onder „farmacodynamica” wordt verstaan, het onderzoek naar de door het geneesmiddel teweeggebrachte veranderingen in de functies van het fysiologische systeem, ongeacht of deze functies normaal zijn of experimenteel worden gewijzigd.

Dit onderzoek moet op tweeërlei wijze worden verricht.

In de eerste plaats moeten op toereikende wijze de werkingen worden omschreven die aan de aanbevolen praktische toepassingen ten grondslag liggen, waarbij de resultaten in kwantitatieve vorm worden uitgedrukt (dosis-effect-curves, tijd-effect-curves enz.) en, zoveel mogelijk, in vergelijking met een product waarvan de werkzaamheid goed bekend is. Indien voor een product een hogere therapeutische werkzaamheid wordt aangegeven, moeten het verschil en de statistische significantie worden aangetoond.

In de tweede plaats moet een algemene farmacologische karakterisering van het product worden verstrekt, waarbij bijzondere aandacht dient te worden geschonken aan de mogelijkheid van bijwerkingen. In het algemeen behoren de voornaamste functies te worden onderzocht, zowel deze van het plantenleven als deze van het omgangseven, en dit des te grondiger naarmate de doses die secundaire bijwerkingen kunnen teweegbrengen, dichter liggen bij die welke de hoofdwerkingen veroorzaken, waarvoor het product wordt aanbevolen.

De bij het onderzoek gebruikte technieken moeten, wanneer zij ongebruikelijk zijn, zodanig worden beschreven dat zij reproduceerbaar zijn en de onderzoeker dient hun heuristische waarde aan te tonen. De experimentele gegevens moeten duidelijk worden uiteengezet en indien dit relevant is voor het onderzoek, moet de statistische significantie ervan worden aangegeven.

Behoudens aannemelijke motivering moet men ook de eventuele kwantitatieve wijzigingen van de werking na herhaalde toediening der doses onderzoeken.

Combinaties van werkzame stoffen kunnen worden onderzocht op grond van hetzij farmacologische premissen hetzij klinische indicaties.

In het eerste geval moeten bij het farmacodynamische onderzoek de interacties worden aangetoond die de combinatie als zodanig voor klinisch gebruik aanbevelenswaardig maken.

In het tweede geval, waarin de wetenschappelijke rechtvaardiging van de combinatie op het klinische onderzoek gebaseerd moet zijn, dient te worden nagegaan of de van de combinatie verwachte effecten kunnen worden aangetoond bij dieren en moet ten minste het belang van eventuele neveneffecten worden onderzocht.

Indien een combinatie een nieuwe werkzame stof bevat, moet dit vooraf grondig zijn bestudeerd.

G. **Farmacokinetica**

Onder „farmacokinetica” wordt verstaan, het onderzoek naar de verandering die de werkzame stof in het organisme ondergaat. Zij omvat het onderzoek naar de absorptie, de verdeling, de biologische omzetting en de uitscheiding van de stof.

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

De gegevens betreffende de verdeling en de eliminatie (d.w.z. biologische omzetting en uitscheiding) zijn noodzakelijk voor producten waarbij deze gegevens onmisbaar zijn om de dosering bij de mens te bepalen, voor chemotherapeutische producten (antibiotica enz.) en voor producten waarvan het gebruik op niet-farmacodynamische effecten berust (met name talrijke middelen voor het stellen van de diagnose enz.).

Bij producten met farmacodynamische effecten is farmacokinetisch onderzoek noodzakelijk.

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens de bepalingen van deze richtlijn bestudeerde stoffen kan het farmacokinetische onderzoek achterwege blijven, indien het toxicologische onderzoek en het klinische onderzoek zulks rechtvaardigen.

H. **Lokale tolerantie**

Het doel van onderzoek naar lokale tolerantie is om na te gaan of geneesmiddelen (zowel werkzame stoffen als excipiënten) worden getolereerd op plaatsen in het lichaam die na toediening bij klinisch gebruik met het product in contact kunnen komen. De onderzoekstrategie moet zodanig worden opgezet dat alle mechanische effecten van toediening of de zuiver fysisch-chemische werking van het product kunnen worden onderscheiden van de toxicologische of farmacodynamische effecten.

I. **Reeds lang in de medische praktijk gebruikt**

Om overeenkomstig artikel 10, lid 1, onder a), punt ii), aan te tonen dat het bestanddeel of de bestanddelen van een geneesmiddel reeds lang in de medische praktijk wordt of worden gebruikt en een aanvaardbaar veiligheidsniveau biedt of bieden, zijn de volgende specifieke voorschriften van toepassing:

- a) Factoren waarmee rekening moet worden gehouden bij de bepaling of een bestanddeel van een geneesmiddel „reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt”, zijn de tijd gedurende welke de stof is gebruikt, kwantitatieve aspecten van het gebruik van de stof, de mate van wetenschappelijke belangstelling voor het gebruik van de stof (zoals die tot uiting komt in de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur) en de samenhang in de wetenschappelijke beoordeling. De periode die nodig is om te bepalen of een stof „reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt”, kan derhalve van geval tot geval verschillen. De periode die nodig is om te bepalen of een bestanddeel van een geneesmiddel „reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt”, kan in geen geval korter zijn dan één decennium, gerekend vanaf het eerste systematische en gedocumenteerde gebruik van die stof als geneesmiddel in de Gemeenschap.

- b) De door de indiener van de aanvraag verstrekte documentatie moet alle aspecten van de veiligheidsbeoordeling bestrijken en (een verwijzing naar) een overzicht van de relevante literatuur bevatten, waarbij rekening wordt gehouden met de resultaten van onderzoek voor en na het in de handel brengen en de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur over de opgedane ervaring in de vorm van epidemiologisch onderzoek en met name vergelijkend epidemiologisch onderzoek. Hierbij moet alle documentatie worden ingediend, ongeacht of deze positief of negatief is.
- c) Bijzondere aandacht moet worden besteed aan eventuele ontbrekende informatie en indien wordt gesteld dat een aanvaardbaar veiligheidsniveau ondanks het ontbreken van bepaalde onderzoekresultaten kan worden aangetoond, moet hiervan een motivering worden gegeven.
- d) In het deskundigenrapport moet worden uiteengezet wat de relevantie is van eventuele ingediende gegevens die betrekking hebben op een ander product dan hetgeen in de handel zal worden gebracht. Er moet worden geëvalueerd of het onderzochte geneesmiddel ondanks de bestaande verschillen als vergelijkbaar kan worden beschouwd met het product waarvoor een vergunning wordt verleend.
- e) Ervaring na het in de handel brengen met andere producten die dezelfde bestanddelen bevatten is bijzonder belangrijk en de aanvrager dient uitdrukkelijk rekening te houden met dit aspect.

DEEL 4

KLINISCHE DOCUMENTATIE

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 8, lid 3, onder i), en artikel 10, lid 1, bij de aanvraag voor een vergunning moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende bepalingen ingediend.

Een klinisch onderzoek is een systematische bestudering van geneesmiddelen bij menselijke proefpersonen, patiënten of gezonde vrijwilligers, om van experimentele producten de effecten te weten te komen of te controleren en/of eventuele bijwerkingen te signaleren en/of de absorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding te bestuderen om de werkzaamheid en de veiligheid van deze producten vast te stellen.

De beoordeling van de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen wordt gebaseerd op klinisch onderzoek, met inbegrip van klinisch farmacologisch onderzoek, opgezet om, gelet op de therapeutische indicaties voor gebruik bij de mens, de werkzaamheid en veiligheid van het product bij normaal gebruik te bepalen. De therapeutische voordelen moeten zwaarder wegen dan de mogelijke gevaren.

A. Algemene eisen

De krachtens artikel 8, lid 3, onder i), en artikel 10, lid 1, over te leggen klinische gegevens moeten een voldoende gefundeerd en wetenschappelijk verantwoord oordeel mogelijk maken over de vraag of het geneesmiddel voldoet aan de criteria voor het afgeven van een vergunning voor het in de handel brengen. Een eerste vereiste is dan ook dat de resultaten van alle uitgevoerde klinische onderzoeken, zowel de positieve als de negatieve, worden overgelegd.

Klinisch onderzoek moet altijd worden voorafgegaan door adequaat farmacologisch en toxicologisch onderzoek, dat in overeenstemming met de eisen van deel 3 van deze bijlage bij dieren is uitgevoerd. De onderzoeker moet kennis nemen van de conclusies die uit het farmacologische en toxicologische onderzoek zijn getrokken en de aanvrager moet hem dan ook ten minste het onderzoekersdossier ter beschikking stellen, waarin alle relevante informatie is opgenomen die voor het begin van een klinisch onderzoek bekend is, zoals chemische, farmaceutische en biologische gegevens, toxicologische, farmacokinetische en farmacodynamische gegevens bij dieren en de resultaten van eerder uitgevoerd klinisch onderzoek, alsmede afdoende gegevens om de aard, de omvang en de duur van het voorgestelde onderzoek te motiveren; op verzoek moet het volledige farmacologische en toxicologische rapport ter beschikking worden gesteld. Voor materiaal van menselijke of dierlijke oorsprong dienen alle beschikbare middelen te worden gebruikt om ervoor te zorgen dat er vóór het begin van het onderzoek geen infectueus materiaal wordt overgedragen.

B. Uitvoering van het onderzoek

1. Goede klinische praktijken

- 1.1. Het ontwerp, de uitvoering en de rapportage van alle fasen van het klinische onderzoek, met inbegrip van het onderzoek naar de biologische beschikbaarheid en de biologische equivalentie, moeten in overeenstemming met de goede klinische praktijken gebeuren.
- 1.2. Al het klinische onderzoek dient in overeenstemming met de in de huidige herziening van de Verklaring van Helsinki vastgelegde ethische beginselen te worden uitgevoerd. Als regel moet elke proefpersoon, na te zijn voorgelicht, uit vrije wil ook toestemming geven en deze toestemming moet worden vastgelegd.

Het protocol van proefneming (met inbegrip van de statistische opzet), de procedure van inwerkingstelling en de documentatie van het onderzoek worden door de opdrachtgever en/of de onderzoeker voor advies voorgelegd aan de desbetreffende ethische commissie. Het onderzoek mag niet beginnen, voordat het schriftelijke advies van deze commissie is ontvangen.

- 1.3. Er moeten vooraf vastgestelde, systematisch schriftelijk vastgelegde procedures zijn voor de organisatie, de uitvoering, de verzameling van de gegevens, de documentatie en de verificatie bij klinisch onderzoek.
- 1.4. Voor radiofarmaceutica dient klinisch onderzoek te worden uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van een arts met een vergunning voor het gebruik van radionucliden voor medische doeleinden.

2. *Archivering*

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel, treft voorzieningen voor de archivering van documentatie:

- a) De onderzoeker zorgt ervoor dat de identificatiecodes van de patiënt gedurende ten minste vijftien jaar na de voltooiing of stopzetting van het onderzoek worden bewaard.
- b) Patiëntbestanden en andere brongegevens worden bewaard gedurende de maximale periode die in het ziekenhuis, de instelling of de particuliere praktijk wordt toegestaan.
- c) De opdrachtgever of andere eigenaar van de gegevens bewaart alle andere documentatie over het onderzoek zolang het product in de handel is. Dit geldt voor:
 - het protocol, met inbegrip van de beweegredenen, de doelstellingen en de statistische opzet en methodologie van het onderzoek, alsmede de omstandigheden waaronder het is uitgevoerd en beheerd, en bijzonderheden omtrent het gebruikte onderzoekproduct, het geneesmiddel dat als referentie werd gebruikt en/of de placebo,
 - de standaardwerkvoorschriften,
 - alle schriftelijke adviezen over het protocol en de procedures,
 - het onderzoekersdossier,
 - statussen voor alle proefpersonen,
 - het eindrapport,
 - indien beschikbaar, het/de audit-certificaat/certificaten.
- d) Het eindrapport wordt door de opdrachtgever of de latere eigenaar gedurende vijf jaar nadat het geneesmiddel niet meer in de handel is, bewaard.

Elke verandering in het eigendomsrecht van de gegevens moet worden gedocumenteerd.

Alle gegevens en documenten moeten op verzoek ter beschikking van de bevoegde instanties worden gesteld.

C. **Weergave van de resultaten**

1. De gegevens over elk klinisch onderzoek moeten voldoende gedetailleerd zijn om een objectief oordeel mogelijk te maken:
 - het protocol, met inbegrip van de beweegredenen, de doelstellingen en de statistische opzet en methodologie van het onderzoek, alsmede de omstandigheden waaronder het is uitgevoerd en beheerd, en bijzonderheden omtrent het onderzochte geneesmiddel,
 - indien beschikbaar, het/de audit-certificaat/certificaten,
 - de lijst van onderzoekers, waarbij elke onderzoeker zijn naam, adres, aanstellingen, kwalificaties en klinische taken vermeldt, aangeeft waar het experiment werd uitgevoerd en de informatie voor elke patiënt, met inbegrip van statussen voor elke proefpersoon, individueel verzamelt,
 - het eindrapport, getekend door de onderzoeker, en in geval van een in verschillende centra uitgevoerd onderzoek, door alle onderzoekers of door de coördinerende (hoofd)onderzoeker.
2. Bovengenoemde gegevens over klinische onderzoeken worden naar de bevoegde autoriteiten gezonden. In overleg met de bevoegde autoriteiten kan de aanvrager echter een deel van deze informatie weglaten. Op verzoek dient onmiddellijk de volledige documentatie te worden verstrekt.

3. De klinische bevindingen moeten voor elk onderzoek worden samengevat; hierbij moeten worden vermeld:
 - a) het aantal behandelde patiënten en het geslacht van deze patiënten;
 - b) de wijze van selectie voor en de leeftijdsverdeling van de groepen patiënten waarbij het onderzoek is uitgevoerd, en de vergelijkingsproeven;
 - c) het aantal patiënten wier deelname aan het onderzoek voortijdig is gestaakt en de redenen hiervoor;
 - d) wanneer gecontroleerde proeven volgens de hierboven genoemde voorwaarden zijn uitgevoerd, een mededeling of de controlegroep:
 - niet aan enige therapie onderworpen is geweest,
 - een placebo heeft ontvangen,
 - een geneesmiddel heeft ontvangen waarvan de werking bekend is,
 - een andere behandeling dan therapie met geneesmiddelen heeft gekregen;
 - e) de frequentie van de waargenomen bijwerkingen;
 - f) nadere gegevens over proefpersonen met een zekere gevoeligheid voor bepaalde aandoeningen (bejaarden, kinderen, zwangere of menstruerende vrouwen) of waarvan de fysiologische of pathologische toestand in aanmerking moet worden genomen;
 - g) parameters of beoordelingscriteria voor de werkzaamheid en de resultaten, uitgedrukt in deze parameters;
 - h) een statistische beoordeling van de resultaten, indien de opzet van het onderzoek en de variabiliteit hiertoe nopen.
4. De onderzoeker moet in zijn conclusies aan de hand van de onderzoekresultaten een uitspraak doen over de veiligheid bij normaal gebruik, de tolerantie en de werkzaamheid van het product, met alle nuttige bijzonderheden over indicaties en contra-indicaties, dosering, gemiddelde duur van de behandeling, alsmede eventuele bijzondere voorzorgen bij het gebruik en klinische symptomen bij overdosering. Bij rapportage van de resultaten van een in verschillende centra uitgevoerd onderzoek moet de hoofdonderzoeker in zijn conclusies namens alle centra een uitspraak doen over de veiligheid en werkzaamheid van het onderzoekproduct.
5. Daarnaast moet de onderzoeker steeds de gedane waarnemingen vermelden ten aanzien van:
 - a) eventuele verschijnselen van gewenning, toxicomanie of ontwenning;
 - b) de geconstateerde interacties met gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen;
 - c) de criteria op grond waarvan sommige patiënten van het onderzoek zijn uitgesloten;
 - d) eventuele sterfgevallen die zich tijdens het onderzoek of gedurende de controleperiode daarna hebben voorgedaan.
6. Voor een nieuwe combinatie van geneeskrachtige stoffen moeten dezelfde gegevens worden overgelegd als voor nieuwe geneesmiddelen en voor die combinatie moeten de onschadelijkheid en de werkzaamheid ervan worden aangetoond.
7. Wanneer gegevens geheel of gedeeltelijk ontbreken, moeten de redenen hiervoor worden gegeven. Als in de loop van het onderzoek onvoorziene resultaten aan het licht komen, moet nader preklinisch, toxicologisch en farmacologisch onderzoek worden uitgevoerd en bestudeerd.

Als het geneesmiddel is bestemd voor langdurige toediening, moeten gegevens worden vermeld omtrent eventuele wijziging van de farmacologische werking na herhaalde toediening en over de vaststelling van de dosering op lange termijn.

D. **Klinische farmacologie**

1. *Farmacodynamica*

De farmacodynamische werking die is gecorreleerd aan de werkzaamheid, dient te worden aangetoond met inbegrip van:

- de dosis/respons-relatie en het tijdsverloop hiervan,
- een rechtvaardiging van de dosering en de wijze van toediening,
- indien mogelijk, de werkingswijze.

De farmacodynamische werking die niet is gecorreleerd aan de werkzaamheid, moet worden beschreven.

Om conclusies omtrent een mogelijke therapeutische werking te rechtvaardigen, is het op zich niet voldoende dat er bij de mens farmacodynamische effecten worden aangetoond.

2. *Farmacokinetica*

De volgende farmacokinetische kenmerken moeten worden beschreven:

- absorptie (snelheid en mate),
- distributie,
- metabolisme,
- uitscheiding.

Klinisch significante kenmerken, zoals de gevolgen van de kinetische gegevens voor het doseringsschema, vooral voor risicopatiënten, en verschillen tussen de mens en de bij het preklinische onderzoek gebruikte diersoorten moeten worden beschreven.

3. *Interacties*

Als het geneesmiddel normaal gelijk met andere geneesmiddelen wordt toegediend, moeten gegevens worden vermeld over onderzoek bij gelijktijdige toediening, dat is uitgevoerd om een mogelijke verandering van de farmacologische werking aan te tonen.

Als er farmacodynamische/farmacokinetische interacties zijn tussen de stof en andere geneesmiddelen of stoffen als alcohol, cafeïne, tabak of nicotine, waarvan kan worden aangenomen dat zij gelijktijdig worden gebruikt, of als dergelijke interacties waarschijnlijk zijn, moeten deze worden beschreven en besproken; het gaat hierbij vooral om de klinische relevantie en de samenhang met de vermelding van interacties in de samenvatting van de kenmerken van het product die overeenkomstig artikel 11, punt 5.6, wordt ingediend.

E. **Biologische beschikbaarheid/biologische equivalentie**

Wanneer dit nodig is, bijvoorbeeld wanneer de therapeutische dosis in de buurt ligt van de toxische dosis of uit vorige onderzoeken afwijkingen zijn gebleken die verband kunnen houden met farmacodynamische eigenschappen, zoals een variabele absorptie, moet de biologische beschikbaarheid worden onderzocht.

Daarnaast moet de biologische beschikbaarheid worden onderzocht wanneer dit nodig is om biologische equivalentie aan te tonen voor de geneesmiddelen die worden genoemd in artikel 10, lid 1, onder a).

F. **Klinische werkzaamheid en veiligheid**

1. In het algemeen dient klinisch onderzoek te worden uitgevoerd met controlegroepen en, indien mogelijk, met aselechte indeling; voor een andere opzet moet een motivering worden gegeven. De behandeling van de controlegroepen zal van geval tot geval variëren en zal mede worden bepaald door ethische overwegingen; zo kan het in bepaalde gevallen zinvoller zijn de werkzaamheid van een nieuw geneesmiddel te vergelijken met die van een bestaand geneesmiddel waarvan de therapeutische waarde is aangetoond, dan deze te vergelijken met de werking van een placebo.

Zoveel mogelijk, en vooral wanneer het criterium voor evaluatie een subjectieve beoordeling uitmaakt, moeten maatregelen worden genomen om vertekening te voorkomen, zoals methoden voor aselechte indeling en blind onderzoek.

2. Het protocol van het onderzoek moet een uitvoerige beschrijving van de te gebruiken statistische methoden bevatten, alsmede een vermelding van het aantal patiënten en de redenen waarom zij in het onderzoek zijn opgenomen (met inbegrip van berekeningen van de statistische waarde van het onderzoek), het te gebruiken significantieniveau en een beschrijving van de statistische eenheid. Maatregelen om vertekening te vermijden, in het bijzonder de methoden voor de aselechte indeling, moeten worden gedocumenteerd. Het betrekken van een groot aantal proefpersonen bij een onderzoek mag niet worden beschouwd als een adequate vervanging voor een onderzoek met een deugdelijke controleopzet.
3. Klinische verklaringen over de werkzaamheid of veiligheid van een geneesmiddel bij normaal gebruik, die niet wetenschappelijk zijn gestaafd, mogen niet als geldig bewijs worden aanvaard.

4. De waarde van gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid van een geneesmiddel bij normaal gebruik wordt sterk verhoogd als deze gegevens afkomstig zijn van verschillende bevoegde, onafhankelijk van elkaar werkende onderzoekers.
5. Voor vaccins en serums zijn de immunologische status en de leeftijd van de onderzoekpopulatie en de lokale epidemiologie van essentieel belang en deze moeten tijdens het onderzoek worden gevolgd en in bijzonderheden worden beschreven.

Voor levende, verzwakte vaccins moet het klinische onderzoek zodanig worden opgezet dat een mogelijke overdracht van het immuniserende agens van gevaccineerde naar niet-gevaccineerde proefpersonen wordt geconstateerd. Indien overdracht mogelijk is, moeten de genotypische en de fenotypische stabiliteit van het immuniserende agens worden bestudeerd.

Voor vaccins en allergenen dienen de vervolgonderzoeken in geschikte immunologische studies te voorzien, zo mogelijk door de hoeveelheid opgewekte antilichamen vast te stellen.

6. De relevantie van de verschillende onderzoeken voor de beoordeling van de veiligheid en de correctheid van de beoordelingsmethoden dienen in het deskundigenrapport te worden besproken.
7. Alle ongewenste voorvallen, zoals abnormale waarden van klinische biologie, moeten afzonderlijk worden vermeld en besproken, met name:
 - op algemene wijze en
 - gerelateerd aan de aard, de ernst en het oorzakelijke verband van de effecten.
8. Er dient een kritische beoordeling te worden gegeven van de relatieve veiligheid, rekening houdend met bijwerkingen en gerelateerd aan:
 - de te behandelen ziekte,
 - andere therapeutische benaderingen,
 - specifieke kenmerken bij subgroepen patiënten,
 - preklinische gegevens op het gebied van toxicologie en farmacologie.
9. Er moeten aanbevelingen worden gedaan voor de wijze van gebruik om het optreden van bijwerkingen zoveel mogelijk te beperken.

G. Documentatie voor aanvragen in uitzonderlijke omstandigheden

Wanneer de aanvrager voor bepaalde therapeutische indicaties kan aantonen dat hij geen volledige gegevens over de werkzaamheid en de onschadelijkheid bij normaal gebruik kan verschaffen omdat:

- de indicaties waarvoor het desbetreffende product is bedoeld, zo zelden voorkomen dat van de aanvrager niet redelijkerwijs kan worden verwacht dat hij volledige gegevens verstrekt, of
- volledige gegevens vanwege de stand van de wetenschappelijke kennis op dat moment niet kunnen worden verstrekt, of
- het verzamelen van deze informatie zou indruisen tegen algemeen aanvaarde beginselen van de medische ethiek,

kan de vergunning voor het in de handel brengen worden afgegeven op de volgende voorwaarden:

- a) de aanvrager voltooit een gespecificeerd onderzoekprogramma binnen een bepaalde termijn, die door de bevoegde instantie wordt vastgesteld; op basis van dit programma wordt het baten/risico-profiel opnieuw beoordeeld;
- b) het desbetreffende geneesmiddel mag alleen op medisch recept worden verstrekt en mag in bepaalde gevallen alleen onder streng medisch toezicht, eventueel in een ziekenhuis, en voor radiofarmaceutica door een bevoegd persoon worden toegediend;
- c) in de bijsluiter en alle overige medische informatie moet de arts erop attent worden gemaakt dat er over het desbetreffende geneesmiddel tot op heden in bepaalde gespecificeerde opzichten nog onvoldoende gegevens beschikbaar zijn.

H. Ervaringen na het in de handel brengen

1. Als het geneesmiddel al in andere landen is toegelaten, moet informatie worden verstrekt over bijwerkingen van het betrokken geneesmiddel en van geneesmiddelen die dezelfde werkzame stof(fen) bevatten, indien mogelijk gerelateerd aan de gebruikte hoeveelheid. Ook informatie over wereldwijd onderzoek naar de veiligheid van het geneesmiddel dient te worden vermeld.

Onder „bijwerking” wordt hier verstaan, een reactie die schadelijk en niet voorzien is en die optreedt bij doses die normaal bij de mens worden gebruikt voor profylaxe, het stellen van een diagnose of de behandeling van een ziekte of voor de wijziging van een fysiologische functie.

2. Voor vaccins die al in andere landen zijn toegelaten, moet, indien deze beschikbaar is, informatie worden verstrekt over de controle van gevaccineerden, om te kunnen beoordelen in hoeverre de desbetreffende ziekte bij dezen voorkomt in vergelijking met niet-gevaccineerden.
3. Voor allergenen dient de reactie in perioden met een verhoogde blootstelling aan antigeen te worden gespecificeerd.

I. Reeds lang in de medische praktijk gebruikt

Om overeenkomstig artikel 10, lid 1, onder a), punt ii), aan te tonen dat het bestanddeel of de bestanddelen van een geneesmiddel reeds lang in de medische praktijk wordt of worden gebruikt en een erkende werkzaamheid biedt of bieden, zijn de volgende specifieke voorschriften van toepassing:

- a) Factoren waarmee rekening moet worden gehouden bij de bepaling of een bestanddeel van een geneesmiddel „reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt”, zijn de tijd gedurende welke de stof is gebruikt, kwantitatieve aspecten van het gebruik van de stof, de mate van wetenschappelijke belangstelling voor het gebruik van de stof (zoals die tot uiting komt in de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur) en de samenhang in de wetenschappelijke beoordeling. De periode die nodig is om te bepalen of een stof „reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt”, kan derhalve van geval tot geval verschillen. De periode die nodig is om te bepalen of een bestanddeel van een geneesmiddel „reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt”, kan in geen geval korter zijn dan één decennium, gerekend vanaf het eerste systematische en gedocumenteerde gebruik van die stof als geneesmiddel in de Gemeenschap.
- b) De door de indiener van de aanvraag verstrekte documentatie moet alle aspecten van de beoordeling van de werkzaamheid bestrijken en (een verwijzing naar) een overzicht van de relevante literatuur bevatten, waarbij rekening wordt gehouden met de resultaten van onderzoek voor en na het in de handel brengen en de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur over de opgedane ervaring in de vorm van epidemiologisch onderzoek en met name vergelijkend epidemiologisch onderzoek. Hierbij moet alle documentatie worden ingediend, ongeacht of deze positief of negatief is.
- c) Bijzondere aandacht moet worden besteed aan eventuele ontbrekende informatie en indien wordt gesteld dat de werkzaamheid ondanks het ontbreken van bepaalde onderzoekresultaten kan worden aangetoond, moet hiervan een motivering worden gegeven.
- d) In het deskundigenrapport moet worden uiteengezet wat de relevantie is van eventuele ingediende gegevens die betrekking hebben op een ander product dan hetgeen in de handel zal worden gebracht. Er moet worden geëvalueerd of het onderzochte geneesmiddel ondanks de bestaande verschillen als vergelijkbaar kan worden beschouwd met het product waarvoor een vergunning wordt verleend.
- e) Ervaring na het in de handel brengen met andere producten die dezelfde bestanddelen bevatten is bijzonder belangrijk en de aanvrager dient uitdrukkelijk rekening te houden met dit aspect.

BIJLAGE II

DEEL A

**Ingetrokken richtlijnen en de opeenvolgende wijzigingen ervan
(bedoeld in artikel 128)**

Richtlijn 65/65/EEG van de Raad (PB 22 van 9. 2. 1965, S. 369/65)

Richtlijn 66/454/EEG van de Raad (PB 144 van 5. 8. 1966, S. 2658/66)

Richtlijn 75/319/EEG van de Raad (PB L 147 van 9. 6. 1975, S. 13)

Richtlijn 83/570/EEG van de Raad (PB L 332 van 28. 11. 1983, S. 1)

Richtlijn 87/21/EEG van de Raad (PB L 15 van 17. 1. 1987, S. 36)

Richtlijn 89/341/EEG van de Raad (PB L 142 van 25. 5. 1989, S. 11)

Richtlijn 92/27/EEG van de Raad (PB L 113 van 30. 4. 1992, S. 8)

Richtlijn 93/39/EEG van de Raad (PB L 214 van 24. 8. 1993, S. 22)

Richtlijn 75/318/EEG van de Raad (PB L 147 van 9. 6. 1975, S. 1)

Richtlijn 83/570/EEG van de Raad

Richtlijn 87/19/EEG van de Raad (PB L 15 van 17. 1. 1987, S. 31)

Richtlijn 89/341/EEG van de Raad

Richtlijn 91/507/EEG van de Commissie (PB L 270 van 26. 9. 1991, S. 32)

Richtlijn 93/39/EEG van de Raad

Richtlijn 1999/82/EG van de Commissie (PB L 243 van 15. 9. 1999, S. 7)

Richtlijn 1999/83/EG van de Commissie (PB L 243 van 15. 9. 1999, S. 9)

Richtlijn 75/319/EEG van de Raad

Richtlijn 78/420/EEG van de Raad (PB L 123 van 11. 5. 1978, S. 26)

Richtlijn 83/570/EEG van de Raad

Richtlijn 89/341/EEG van de Raad

Richtlijn 92/27/EEG van de Raad

Richtlijn 93/39/EEG van de Raad

Richtlijn 2000/38/EG van de Commissie (PB L 139 van 10. 6. 2000, S. 28)

Richtlijn 89/342/EEG van de Raad (PB L 142 van 25. 5. 1989, S. 14)

Richtlijn 89/343/EEG van de Raad (PB L 142 van 25. 5. 1989, S. 16)

Richtlijn 89/381/EEG van de Raad (PB L 181 van 28. 6. 1989, S. 44)

Richtlijn 92/25/EEG van de Raad (PB L 113 van 30. 4. 1992, S. 1)

Richtlijn 92/26/EEG van de Raad (PB L 113 van 30. 4. 1992, S. 5)

Richtlijn 92/27/EEG van de Raad

Richtlijn 92/28/EEG van de Raad (PB L 113 van 30. 4. 1992, S. 13)

Richtlijn 92/73/EEG van de Raad (PB L 297 van 13. 10. 1992, S. 8)

DEEL B

**Lijst van de voor omzetting in nationaal recht vastgestelde termijnen
(bedoeld in artikel 128)**

Richtlijn	Uiterste datum voor omzetting
Richtlijn 65/65/EEG	31 december 1966
Richtlijn 66/454/EEG	—
Richtlijn 75/318/EEG	21 november 1976
Richtlijn 75/319/EEG	21 november 1976
Richtlijn 78/420/EEG	—
Richtlijn 83/570/EEG	31 oktober 1985
Richtlijn 87/19/EEG	1 juli 1987
Richtlijn 87/21/EEG	1 juli 1987
	1 januari 1992 ⁽¹⁾
Richtlijn 89/341/EEG	1 januari 1992
Richtlijn 89/342/EEG	1 januari 1992
Richtlijn 89/343/EEG	1 januari 1992
Richtlijn 89/381/EEG	1 januari 1992
Richtlijn 91/507/EEG	1 januari 1992 ⁽²⁾
	1 januari 1995 ⁽³⁾
Richtlijn 92/25/EEG	1 januari 1993
Richtlijn 92/26/EEG	1 januari 1993
Richtlijn 92/27/EEG	1 januari 1993
Richtlijn 92/28/EEG	1 januari 1993
Richtlijn 92/73/EEG	31 december 1993
Richtlijn 93/39/EEG	1 januari 1994 ⁽⁴⁾
	1 januari 1998 ⁽⁵⁾
Richtlijn 1999/82/EG	1 januari 2000
Richtlijn 1999/83/EG	1 maart 2000
Richtlijn 2000/38/EG	5 december 2001

⁽¹⁾ Uiterste datum voor omzetting voor wat betreft Griekenland, Spanje en Portugal.

⁽²⁾ Uitgezonderd rubriek A, punt 3.3, van deel 2 van de bijlage.

⁽³⁾ Uiterste datum voor omzetting voor wat betreft rubriek A, punt 3.3, van deel 2 van de bijlage.

⁽⁴⁾ Uitgezonderd artikel 1, punt 6.

⁽⁵⁾ Uiterste datum voor omzetting voor wat betreft artikel 1, punt 7.

BIJLAGE III

CONCORDANTIETABEL

Onderhavige richtlijn	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
Art. 1, punten 1, 2 en 3	art. 1, punten 1, 2 en 3										
Art. 1, punt 4			bijlage	art. 1, leden 1 en 2							
Art. 1, punt 5											art. 1
Art. 1, punt 6 t/m 9					art. 1, lid 2						
Art. 1, punt 10						art. 1, lid 1					
Art. 1, punten 11 t/m 16			art. 29 <i>ter</i> , 1 ^{ste} alinea								
Art. 1, punten 17 en 18							art. 1, lid 2				
Art. 1, punt 19								art. 1, lid 2, tweede zin			
Art. 1, punten 20 t/m 26									art. 1, lid 2		
Art. 1, punt 27			art. 8, 1 ^{ste} alinea								
Art. 1, punt 28			art. 10, lid 1								
Art. 2	art. 2, lid 1										
Art. 3, punten 1 en 2	art. 1, punten 4 en 5 art. 2, lid 3, 1 ^{ste} streepje										
Art. 3, punten 3 en 4	art. 2, lid 3, 2 ^{de} en 3 ^{de} streepje										
Art. 3, punt 5					art. 1, lid 1						
Art. 3, punt 6						art. 1, lid 2					
Art. 4, lid 1					art. 1, lid 3						
Art. 4, lid 2						art. 1, lid 3					

Art. 4, lid 3	art. 3, 2 ^{de} alinea										
Art. 4, lid 4	art. 6										
Art. 5	art. 2, lid 4										
Art. 6, lid 1	art. 3, 1 ^{ste} alinea										
Art. 6, lid 2					art. 2, 1 ^{ste} zin						
Art. 7					art. 2, 2 ^{de} zin						
Art. 8, leden 1 en 2	art. 4, 1 ^{ste} en 2 ^{de} alinea										
Art. 8, lid 3 punten a) t/m e)	art. 4, 3 ^{de} alinea, punten 1 t/m 5	art. 1, 1 ^{ste} alinea									
Art. 8, lid 3, punten f) t/m i)	art. 4, 3 ^{de} alinea, punten 6 t/m 8.1										
Art. 8, lid 3, punten j), k) en l)	art. 4, 3 ^{de} alinea, punten 9, 10 en 11										
Art. 9					art. 3						
Art. 10, lid 1	art. 4, 3 ^{de} alinea, punt 8, 2 ^{de} alinea										
Art. 10, lid 2		art. 1, 2 ^{de} alinea									
Art. 11, punten 1 t/m 5.3	art. 4 bis, punten 1 t/m 5.3										
Art. 11, punt 5.4	art. 4 bis, punt 5.4.			art. 3							
Art. 11, punten 5.5. t/m 6.4.	art. 4 bis, punten 5.5. t/m 6.4.										
Art. 11, punt 6.5	art. 4 bis, punt 6.6										
Art. 11, punt 7	art. 4 bis, punt 6.5										
Art. 11, punten 8 en 9					art. 4						
Art. 12, lid 1			art. 1								

Onderhavige richtlijn	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
Art. 12, leden 2 en 3			art. 2								
Art. 13											art. 6, leden 1 en 2
Art. 14, leden 1 en 2											art. 7, leden 1 en 4
Art. 14, lid 3											art. 4, 2 ^{de} alinea
Art. 15											art. 8
Art. 16											art. 9
Art. 17	art. 7										
Art. 18	art. 7 bis										
Art. 19			art. 4								
Art. 20			art. 5								
Art. 21	art. 4 <i>ter</i>										
Art. 22	art. 10, lid 2										
Art. 23	art. 9 bis										
Art. 24	art. 10, lid 1										
Art. 25	art. 9										
Art. 26	art. 5										
Art. 27			art. 8								
Art. 28, lid 1			art. 9, lid 3								
Art. 28, lid 2			art. 9, lid 1								
Art. 28, lid 3			art. 9, lid 2								
Art. 28, lid 4			art. 9, lid 4								
Art. 29			art. 10								
Art. 30			art. 11								
Art. 31			art. 12								
Art. 32			art. 13								
Art. 33			art. 14, lid 1								
Art. 34			art. 14, lid 2 t/m 4								
Art. 35			art. 15								

Art. 36			art. 15 <i>bis</i>								
Art. 37			art. 15 <i>ter</i>								
Art. 38			art. 15 <i>quater</i>								
Art. 39			art. 14, lid 5								
Art. 40			art. 16								
Art. 41			art. 17								
Art. 42			art. 18								
Art. 43			art. 20, lid 1								
Art. 44			art. 20, lid 2								
Art. 45			art. 20, lid 3								
Art. 46			art. 19								
Art. 47			art. 19 <i>bis</i>								
Art. 48			art. 21								
Art. 49			art. 23								
Art. 50			art. 24								
Art. 51, leden 1 en 2			art. 22, lid 1								
Art. 51, lid 3			art. 22, lid 2								
Art. 52			art. 25								
Art. 53											art. 3
Art. 54									art. 2, lid 1		
Art. 55									art. 3		
Art. 56									art. 4, lid 1		
Art. 57									art. 5, lid 2		
Art. 58									art. 6		
Art. 59									art. 7, leden 1 en 2		
Art. 60									art. 5, lid 1 en art. 9		
Art. 61									art. 10, leden 1 t/m 4		
Art. 62									art. 2, lid 2 en art. 7, lid 3		

Onderhavige richtlijn	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
Art. 63, lid 1									art. 4, lid 2		
Art. 63, lid 2									art. 8		
Art. 63, lid 3									art. 10, lid 5		
Art. 64									art. 11, lid 1		
Art. 65									art. 12		
Art. 66					art. 5						
Art. 67					art. 6, lid 1						
Art. 68											art. 2, lid 2
Art. 69											art. 7, leden 2 en 3
Art. 70								art. 2			
Art. 71								art. 3			
Art. 72								art. 4			
Art. 73								art. 5, lid 1			
Art. 74								art. 5, lid 2			
Art. 75								art. 6, lid 2			
Art. 76							art. 2				
Art. 77							art. 3				
Art. 78							art. 4, lid 1				
Art. 79							art. 5				
Art. 80							art. 6				
Art. 81							art. 7				
Art. 82							art. 8				
Art. 83							art. 9				
Art. 84							art. 10				
Art. 85											art. 9
Art. 86										art. 1, leden 3 en 4	
Art. 87										art. 2	
Art. 88										art. 3, leden 1 t/m 6	

Art. 89										art. 4	
Art. 90										art. 5	
Art. 91										art. 6	
Art. 92										art. 7	
Art. 93										art. 8	
Art. 94										art. 9	
Art. 95										art. 10	
Art. 96										art. 11	
Art. 97, leden 1 t/m 4										art. 12, leden 1 en 2	
Art. 97, lid 5										art. 12, lid 4	
Art. 98										art. 13	
Art. 99										art. 14	
Art. 100											art. 6, lid 3
Art. 101			art. 29 <i>sexies</i>								
Art. 102			art. 29 <i>bis</i>								
Art. 103			art. 29 <i>quater</i>								
Art. 104			art. 29 <i>quinquies</i>								
Art. 105			art. 29 <i>septies</i>								
Art. 106, lid 1			art. 29 <i>octies</i>								
Art. 106, lid 2			art. 29 <i>ter</i> , 2 ^{de} alinea								
Art. 107			art. 29 <i>nonies</i>								
Art. 108			art. 29 <i>decies</i>								
Art. 109						art. 3, punten 1, 2 en 3					
Art. 110						art. 3, punt 4					
Art. 111, lid 1			art. 26, 1 ^{ste} en 2 ^{de} alinea								
Art. 111, lid 2				art. 4, lid 1							
Art. 111, lid 3			art. 26, 3 ^{de} ali- nea								

Onderhavige richtlijn	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
Art. 112	art. 8		art. 27								
Art. 113				art. 4, lid 2		art. 4, lid 2					
Art. 114, lid 1				art. 4, lid 3							
Art. 114, lid 2						art. 4, lid 3					
Art. 115						art. 4, lid 1					
Art. 116	art. 11										
Art. 117			art. 28								
Art. 118			art. 29								
Art. 119											art. 4, 1 ^{ste} alinea
Art. 120		art. 2 bis, 1 ^{ste} alinea									
Art. 121		art. 2 ter	art. 37 bis								
Art. 122			art. 30								
Art. 123			art. 33								
Art. 124											art. 5
Art. 125	art. 12		art. 31				art. 4, lid 2		art. 11, lid 2	art. 12, lid 3	
Art. 126, 1 ^{ste} alinea	art. 21										
Art. 126, 2 ^{de} ali- nea			art. 32								
Art. 127			art. 28 bis								
Art. 128	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Art. 129	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Art. 130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bijlage I		Bijlage									
Bijlage II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bijlage III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—