

Toelating van een Diergeneesmiddel



Aanvraagprocedures en soorten handelsvergunningen

Bureau Diergeneesmiddelen

Auteur: drs. Dorien Vreeswijk

Datum: 22 oktober 2019

Inhoudsopgave

INHOUDSOPGAVE	1
INLEIDING	3
1. AANVRAAGPROCEDURES	4
CENTRALE PROCEDURE	4
WEDERZIJDSE ERKENNINGSPROCEDURE (MUTUAL RECOGNITION PROCEDURE - MRP).....	4
DECENTRALE PROCEDURE (DCP)	5
NATIONALE PROCEDURE	7
2. SOORTEN HANDELSVERGUNNINGEN	8
EEN VOLLEDIG DOSSIER	8
EEN GENERIEKE AANVRAAG (VERWIJZING ZONDER MACTHIGING)	8
‘BIOLOGICAL SIMILAR’	9
EEN HYBRIDE AANVRAAG	9
EEN FIXED COMBINATION AANVRAAG.....	9
EEN INFORMED CONSENT AANVRAAG (VERWIJZING MET MACTHIGING)	10
WELL ESTABLISHED VETERINARY USE	11
EEN LINE-EXTENSION	12
3. UIT DE OUDE DOOS	13
‘OUDE STOFFEN’ BELEID	13
VERWIJZING NAAR DOSSIER VERSUS VERWIJZING NAAR PRODUCT	13
BIJLAGE I KWALITEIT	15
BIJLAGE II VEILIGHEID DOELDIER	17
BIJLAGE III VEILIGHEID TOEPASSER	18
BIJLAGE IV ECOTOXICITEIT	19
WANNEER ECOTOXICITEIT	19
BIJLAGE V VEILIGHEID VOOR DE CONSUMENT	21
RESIDUBEOORDELING	21
COMBINATIEPREPARATEN	22
WACHTTERMIJN BEPALENDE WEEFSELS	22
EXTRAPOLATIE VAN WACHTTIJDEN	22
<i>Tussen doeldiersoorten:</i>	22
<i>Tussen formuleringen:</i>	23
<i>Tussen verschillende toedieningsroutes of toedieningsvormen:</i>	23

<i>Tussen doseringen en doseringsschema's</i>	23
BIJLAGE VI WERKZAAMHEID	25
BIJLAGE VII IN WEZEN GELIJK EN BIO-EQUIVALENTIE	27
IN WEZEN GELIJK.....	27
<i>Dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling</i>	27
<i>Dezelfde farmaceutische vorm</i>	28
BIO-EQUIVALENTIE.....	28
DEFINITIES	28
UITZONDERINGEN.....	29
BIJLAGE VIII GLOBAL MARKETING AUTHORISATION	30
GLOBAL MARKETING AUTHORISATION EN GENERIEKE TOELATING	30
EUROPEES REFERENTIEPRODUCT	32
BIJLAGE IX RELEVANTE WEBSITES	33

Inleiding

In dit document zullen de verschillende aanvraagtypen met betrekking tot de toelating van een diergeneesmiddel besproken worden. Alleen de toelatingsprocedures worden besproken waarin daadwerkelijk een dossier beoordeeld wordt. De 'Afgeleide registraties', 'Parallel import' en 'Duplex handelsvergunningen' worden daarom buiten beschouwing gelaten. Omdat dit document zich alleen op de toelating van een diergeneesmiddel richt, zullen ook de 'Wijzigingen' en 'Verlengingen' buiten beschouwing worden gelaten.

In hoofdstuk één worden de aanvraagprocedures kort aangestipt. In hoofdstuk twee worden de soorten handelsvergunningen besproken op basis van de Europese regelgeving ([Richtlijn 2001/82/EG](#)). In de bijlagen worden enkele onderdelen van de opbouw van een dossier nader uitgewerkt en een overzicht van relevante websites gegeven.

1. Aanvraagprocedures

Centrale procedure

De centrale procedure moet verplicht worden gevolgd voor biotechnologisch bereide diergeneesmiddelen. Voor andere innovatieve producten, zoals producten met een nieuw werkzaam bestanddeel kan een firma zelf besluiten of hij deze procedure wil volgen. Per 28 januari 2022 is de nieuwe [Verordening diergeneesmiddelen \(EU\) 2019/6](#) van kracht. Op basis van deze nieuwe verordening wordt het voor alle diergeneesmiddelen mogelijk om een aanvraag via de centrale procedure te laten verlopen.

De aanvraag van een diergeneesmiddel via een centrale procedure moet worden ingediend bij het [Europees Geneesmiddelenagentschap \(EMA\)](#). Aanvragers kunnen eventueel van tevoren advies inwinnen bij het EMA met betrekking tot de opbouw van het dossier.

Het veterinaire wetenschappelijke comité van de EMA, het [Committee for Medicinal Products for Veterinary Use \(CVMP\)](#), maakt de balans op van de werkzaamheid/ schadelijkheid van het aangevraagde diergeneesmiddel. Het CVMP heeft maximaal 210 dagen om tot een eindoordeel te komen. Deze periode mag worden onderbroken om de firma in de gelegenheid te stellen vragen te beantwoorden. Ook bestaat de mogelijkheid voor een firma een mondelinge toelichting te geven bij het ingediende dossier.

Het eindoordeel van het CVMP wordt naar de Europese Commissie gestuurd voor definitieve besluitvorming. Normaliter volgt de Europese Commissie de mening van het CVMP volledig op. Bij een positief oordeel wordt de Samenvatting van Product Kenmerken (SPC) etiket en bijsluiter vastgelegd. De SPC's van centraal toegelaten diergeneesmiddelen zijn met het bijbehorende Europese beoordelingsrapport (EPAR) te vinden op de EMA website en in het [EU community register centraal toegelaten diergeneesmiddelen](#). Ook bij een negatieve opinie wordt tegenwoordig aangegeven hoe men tot dit oordeel gekomen is. De centraal geregistreerde diergeneesmiddelen krijgen een Europees toelatingsnummer. Aanvullende informatie op het etiket die nationaal vereist is, wordt in een frame op het etiket geplaatst, de zogenaamde 'blue box'. Deze tekst mag niet strijdig zijn met de communautaire regelgeving. Voor Nederland betreft dit de kanalisatiestatus en het REG NL nummer.

Meer informatie over de centrale procedure is te vinden op de EMA website onder [application guidance](#).

Wederzijdse erkenningsprocedure (Mutual Recognition Procedure - MRP)

De wederzijdse erkenningsprocedure is een Europese procedure die berust op het principe van erkenning van de beoordeling gedaan door het Referentieland (RMS). De [CMDv](#) is het Europese overlegorgaan dat verantwoordelijk is voor het goed functioneren van de wederzijdse erkennings- en decentrale procedures.

Een overzicht van alle diergeneesmiddelen die zijn aanvaard via de wederzijdse erkenningsprocedure is gepubliceerd in de [Veterinary MR Index \(VMRI\)](#) op de website van de [Heads of Medicines Agencies \(HMA\)](#). Voor diergeneesmiddelen aanvaard ná 30 oktober 2005 wordt op deze website ook het bijbehorend publieke beoordelingsrapport gepubliceerd (PuAR).

In de wederzijdse erkenningsprocedure heeft de RMS al een Nationale handelsvergunning afgegeven. De aanvrager kan zelf bepalen in welke andere lidstaten hij een aanvraag voor een handelstoelating in wilt dienen; in die landen (concerned member states, CMS) moet de aanvraag dan gelijktijdig worden ingediend.

Op basis van het beoordelingsrapport van de RMS, worden de andere lidstaten gevraagd de handelsvergunning inclusief de Samenvatting van Productkenmerken (SPC), bijsluiter en verpakkingsteksten wederzijds te erkennen.

Een MRP procedure duurt normaal 90 dagen. Wanneer alle betrokken lidstaten voor dag 90 al positief zijn over het diergeneesmiddel, kan de procedure eerder gesloten worden.

Als een lidstaat zwaarwegende bezwaren heeft die als potentieel ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu worden beschouwd en waarvoor de bezwaren tijdens de 90 dagen procedure niet zijn weggenomen, wordt de procedure “verlengd” met 60 dagen (te starten binnen 30 dagen na afloop van de MR procedure). Als tijdens deze 60 dagen referral in de [Coördinatiegroep voor wederzijdse erkennings- en decentrale procedures, veterinaire \(CMDv\)](#) ook geen overeenstemming kan worden bereikt tussen de lidstaten, dan wordt de zaak voor arbitrage doorverwezen naar de [Committee for Medicinal Products for Veterinary Use \(CVMP\)](#).

Na een positief besluit over een aanvraag voor een handelsvergunning via de wederzijdse erkenning (MRP) wordt in Nederland een nationale handelsvergunning afgegeven met de bijbehorende Nederlandse vertaling van de goedgekeurde SPC, bijsluiter en verpakkingsteksten. De afgifte van de handelsvergunningen wordt bijgehouden in de [Diergeneesmiddelenbank](#).

Wanneer er een negatieve uitkomst is bij een MRP procedure is de nationale vergunning bij de RMS ook niet meer geldig. Het diergeneesmiddel moet eerst weer nationaal geregistreerd worden, daarna kan er pas weer een MRP procedure gestart worden.

Een handelsvergunninghouder kan de wederzijdse erkenningsprocedure (MRP) meerdere keren voor dezelfde handelsvergunning gebruiken na afronding van de eerste MRP of decentrale procedure (DCP). Hierdoor kan de erkenning van een handelsvergunning worden uitgebreid met extra lidstaten. Deze procedure staat bekend als Repeat Use Procedure (RUP). Op deze manier kan een handelsvergunning in een of meerdere extra lidstaten worden verkregen die niet waren betrokken in de eerste MRP of zoals hierna besproken DCP procedure.

In de [Volume 6 - Notice to Applicants](#) worden alle vereisten met betrekking tot de opbouw en indiening van het dossier beschreven. Hier zijn ook de veterinaire guidelines te vinden ten behoeve van de aanvraag tot een handelsvergunning. Daarnaast is er een NL SPC-template, zie [SPC, etikettering en bijsluiter](#).

Meer informatie is ook te vinden onder [HMA - Marketing Authorisation Procedures](#) zoals informatie over de vergaderingen van de CMDv, Best Practice Guides en het aanvraagformulier.

Decentrale procedure (DCP)

De decentrale procedure is een Europese procedure die berust op het principe van erkenning van de beoordeling gedaan door het Referentieland (RMS). De [CMDv](#) is het

Europese overlegorgaan dat verantwoordelijk is voor het goed functioneren van de wederzijdse erkennings- en decentrale procedures.

Een overzicht van alle diergeneesmiddelen die zijn aanvaard via de decentrale erkenningsprocedure is gepubliceerd in de [Veterinary MR Index \(VMRI\)](#) op de website van de [Heads of Medicines Agencies \(HMA\)](#). Voor diergeneesmiddelen aanvaard ná 30 oktober 2005 wordt op deze website ook het bijbehorend publieke beoordelingsrapport gepubliceerd (PUAR).

De decentrale procedure kan worden gebruikt om een handelsvergunning in meerdere lidstaten te krijgen, als de aanvrager nog in geen enkel land een handelsvergunning heeft voor het betreffende diergeneesmiddel. De aanvrager vraagt één land om in de procedure het Referentieland (RMS) te worden en levert tegelijkertijd in alle overige beoogde landen (concerned member states, CMS) een aanvraag voor een handelsvergunning in.

De decentrale procedure omvat twee beoordelingsfasen. In de eerste beoordelingsronde (120 dagen) heeft de aanvrager de mogelijkheid om aanvullende gegevens/studies in te dienen na afloop van een klok-stop periode. De tweede beoordelingsronde bestaat uit 90 dagen en is vergelijkbaar met een MRP. In principe volgen de betrokken lidstaten de beoordeling van de RMS, tenzij er zwaarwegende bezwaren zijn die als potentieel ernstig risico voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu worden beschouwd.

Ook voor deze procedure geldt dat als er tijdens deze 60 dagen referral in de [Coördinatiegroep voor wederzijdse erkennings- en decentrale procedures, veterinair \(CMDv\)](#) geen overeenstemming kan worden bereikt tussen de lidstaten, de zaak voor arbitrage wordt doorverwezen naar de [Committee for Medicinal Products for Veterinary Use \(CVMP\)](#).

Na een positief besluit over diergeneesmiddelen in de decentrale procedure wordt in Nederland een Nationale handelsvergunning afgegeven met de bijbehorende Nederlandse vertaling van de goedgekeurde SPC, bijsluiter en verpakkingsteksten. De afgifte van de handelsvergunningen wordt bijgehouden in de [Diergeneesmiddelenbank](#).

Na afronding van de eerste decentrale procedure (DCP) kan de handelsvergunninghouder de erkenning van een handelsvergunning uitbreiden met extra lidstaten. Deze procedure staat bekend als Repeat Use Procedure (RUP). Op deze manier kan een handelsvergunning in een of meerdere extra lidstaten worden verkregen die niet waren betrokken in de eerste DCP procedure.

In de [Volume 6 - Notice to Applicants](#) worden alle vereisten met betrekking tot de opbouw en indiening van het dossier beschreven. Hier zijn ook de veterinaire guidelines te vinden ten behoeve van de aanvraag tot een handelsvergunning. Daarnaast is er een NL SPC-template, zie [SPC, etikettering en bijsluiter](#).

Meer informatie is ook te vinden onder [HMA - Marketing Authorisation Procedures](#) zoals informatie over de vergaderingen van de CMDv, Best Practice Guides en het aanvraagformulier.

Nationale procedure

De hierboven beschreven procedures worden gevolgd om tegelijkertijd een handelsvergunning in meer dan één lidstaat aan te vragen. Als de nationale procedure wordt gevolgd, is de verstrekte handelsvergunning uitsluitend geldig voor Nederland. Het diergeneesmiddel met het betreffende dossier komt alleen in Nederland op de markt.

Een nationale procedure is niet in alle gevallen mogelijk. Als het diergeneesmiddel in de categorie valt waarvoor verplicht een centrale procedure moet worden gevolgd, geldt de centrale procedure. Ook wanneer het diergeneesmiddeldossier van dezelfde aanvrager al in één van de andere lidstaten van de EU/EER een handelsvergunning heeft verkregen, of er met het diergeneesmiddeldossier van dezelfde aanvrager al een aanvraag voor een handelsvergunning in één van de andere lidstaten van de EU/EER in behandeling is, is een nationale procedure niet mogelijk. In dit geval is een Wederzijdse erkenningsprocedure verplicht. Een uitzondering hierop is indien de generieke procedure wordt gevolgd. In geval er door de betreffende aanvrager nog geen generiek is aangevraagd in een andere lidstaat voor hetzelfde product, doet NL de eerste beoordeling van het generieke dossier. Het generieke dossier wordt juridisch gezien als nieuw product/dossier (ook van dezelfde aanvrager). Het is daardoor toegestaan om deze generieke aanvraag puur nationaal af te handelen.

Naast verstrekking van een handelsvergunning voor de Nederlandse markt, kan de nationale procedure ook gevoerd worden als eerste fase van een wederzijdse erkenningsprocedure, wanneer Nederland als referentieland (RMS: Reference Member State) optreedt in laatstgenoemde procedure.

Voor het volgen van een nationale procedure moet een registratiedossier worden ingediend bij het Bureau Diergeneesmiddelen. Van het diergeneesmiddel wordt de balans werkzaamheid/ schadelijkheid opgemaakt. De termijn om tot een eindoordeel te komen is maximaal 210 dagen. Deze periode mag worden onderbroken om de aanvrager in de gelegenheid te stellen om vragen te beantwoorden.

In Nederland is de besluitvorming over de toelating van een diergeneesmiddel voorbehouden aan de Chief Veterinary Officer (CVO) van het Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV). Deze beslist namens de Minister van LNV, na overleg met de minister van Volksgezondheid Welzijn en Sport (VWS).

Bij een positief oordeel wordt tijdens de afgifte van de handelsvergunning ook de samenvatting van productkenmerken, het etiket en de bijsluiter vastgelegd. De afgifte van de nationale handelsvergunningen wordt bijgehouden in de [Diergeneesmiddelenbank](#). Ook zijn hier de PuAR's (voor producten van na 2003) opgenomen. In de [Volume 6 - Notice to Applicants](#) worden alle vereisten met betrekking tot de opbouw en indiening van het dossier beschreven. Hier zijn ook de veterinaire guidelines te vinden ten behoeve van de aanvraag tot een handelsvergunning. Daarnaast is er een NL SPC-template, zie [SPC, etikettering en bijsluiter](#). Meer informatie is ook te vinden onder [HMA - Marketing Authorisation Procedures](#) zoals het aanvraagformulier. Ook voor nationale procedures wordt het Europese aanvraagformulier en de Europese guidelines ten aanzien van dossieropbouw gebruikt.

2. Soorten handelsvergunningen

Een volledig dossier

Bij een aanvraag van een handelsvergunning op basis van een volledig dossier moet een volledig en onafhankelijk dossier ingediend worden en het dossier moet voldoen aan de vereisten zoals gesteld in Bijlage I van [Richtlijn 2001/82/EG](#). Er kan dus niet voor dossieronderdelen verwezen worden naar een ander diergeneesmiddel dossier.

Dit betekent dat er in het dossier gegevens aanwezig moeten zijn over de kwaliteit, de werkzaamheid en de veiligheid voor het dier, het milieu, de toepasser en de consument van het betreffende diergeneesmiddel. In de bijlagen wordt verder op deze afzonderlijke onderdelen ingegaan.

De wettelijke basis voor een aanvraag op basis van een volledig dossier is Artikel 12(3) van [Richtlijn 2001/82/EG](#). Per 28 januari 2022 is de wettelijke basis artikel 8, lid 1, onder b van de nieuwe [Verordening diergeneesmiddelen \(EU\) 2019/6](#).

Een generieke aanvraag (verwijzing zonder machtiging)

Een handelsvergunning voor een diergeneesmiddel dat in wezen gelijk is aan een ander diergeneesmiddel dat al meer dan 10 jaar op de markt is, kan via de generieke vergunningaanvraag een toelating verkrijgen. Voor een generiek diergeneesmiddel hoeft geen volledig dossier te worden overgelegd. De aanvrager mag deels verwijzen naar het volledige dossier van een ander diergeneesmiddel, het referentieproduct, mits voldaan wordt aan de eisen voor de verkorte procedure. De genoemde verwijzing geldt niet voor alle dossieronderdelen.

Een generiek diergeneesmiddel is een diergeneesmiddel met dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stoffen en dezelfde farmaceutische vorm als het referentieproduct, waarvan de biologische equivalentie met het referentieproduct is aangetoond in biologische beschikbaarheidsstudies. Met andere woorden, de aanvrager moet aantonen dat zijn product bio-equivalent is ten opzichte van het referentieproduct. In de bijlagen wordt verder ingegaan op het begrip 'in wezen gelijk' en op bio-equivalentie. Voor biotechnologische of immunologische diergeneesmiddelen is het begrip 'in wezen gelijk' moeilijk toepasbaar, omdat de criteria voor het aantonen van chemische, farmaceutische en biologische equivalentie van grotere moleculen - zoals eiwitten - niet gedefinieerd zijn.

Het dossier van het referentieproduct moet de farmacologische, toxicologische en klinische gegevens wel bevatten, de handelsvergunning van het referentieproduct moet dus op basis van een volledig dossier zijn verleend. Dit betekent dat er ook verwezen mag worden naar bibliografische dossiers en 'fixed combination' dossiers. Het dossier waarnaar verwezen wordt, mag dus zelf geen verkorte aanvraag betreffen. De genoemde verwijzing geldt niet voor het deel II van het dossier betreffende gegevens met betrekking tot het analytisch onderzoek; dit moet altijd geleverd worden bij een generieke aanvraag.

Het Bureau Diergeneesmiddelen hoeft niet over de dossiergegevens te beschikken. Er hoeft in Nederland dus geen handelsvergunning te zijn verleend voor het referentieproduct. Er kan

ook verwezen worden naar een referentieproduct dat al niet meer op de markt toegelaten is.

Een aanvraag kan niet eerder ingediend worden dan 8 jaar nadat voor het referentieproduct een handelsvergunning is verleend. De aanvrager ontvangt dan niet eerder dan 10 jaar na de toelating van het referentieproduct de handelsvergunning van het generieke diergeneesmiddel.

De wettelijke basis van de generieke aanvraag is Artikel 13 (1) van [Richtlijn 2001/82/EG](#).

Per 28 januari 2022 is de wettelijke basis artikel 18 van de nieuwe [Verordening diergeneesmiddelen \(EU\) 2019/6](#).

‘Biological similar’

Volgens Artikel 13 (4) van [Richtlijn 2001/82/EG](#) is het ook mogelijk om een beperkte aanvraag te doen voor een biologisch diergeneesmiddel dat in wezen gelijk is aan een ander biologisch diergeneesmiddel dat al meer dan 10 jaar op de markt is. Dit wordt ‘biological similar’ genoemd.

Een hybride aanvraag

Als een diergeneesmiddel deels afwijkt van het referentieproduct kan er geen generieke aanvraag ingediend worden. In dat geval kan de hybride aanvraag ingediend worden.

Voor de onderdelen van het dossier waarvoor verwezen wordt naar het referentieproduct gelden de regels zoals beschreven onder de generieke aanvraag.

Bij een hybride aanvraag kan het diergeneesmiddel een andere sterkte, een andere toedieningsroute of een iets andere indicatie dan het referentieproduct hebben. Voor de onderdelen die afwijken van het referentieproduct moeten eigen studies geleverd worden.

Een aanvraag kan niet eerder ingediend worden dan 8 jaar nadat voor het referentieproduct een handelsvergunning is verleend. De aanvrager ontvangt dan niet eerder dan 10 jaar na de toelating van het referentieproduct de handelsvergunning van het generieke diergeneesmiddel.

De wettelijke basis van de hybride aanvraag is Artikel 13 (3) van [Richtlijn 2001/82/EG](#). Per 28 januari 2022 is de wettelijke basis artikel 19 van de nieuwe [Verordening diergeneesmiddelen \(EU\) 2019/6](#).

Een fixed combination aanvraag

Een fixed combination aanvraag betreft de samenvoeging van bekende werkzame bestanddelen tot een nieuw geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik. Ondanks dat alleen de gegevens betreffende de samenvoeging geleverd hoeven te worden en niet van de werkzame bestanddelen afzonderlijk, kan dit als een volledige en onafhankelijke aanvraag gezien worden. Het betreft namelijk een nieuw diergeneesmiddel.

Een fixed combination aanvraag kan niet worden ingediend als één van de bestanddelen in een beschermd dossier beschreven is. In dit geval kan alleen de handelsvergunninghouder van dit oorspronkelijke dossier een fixed combination aanvragen op basis van dit dossier.

In de [guideline on pharmaceutical fixed combination products](#) van de CVMP wordt in detail ingegaan op de eisen zoals gesteld aan fixed combination diergeneesmiddelen.

Zo moet de geclaimde indicatie bij een fixed combination diergeneesmiddel dusdanig zijn dat ieder werkzaam bestanddeel bijdraagt aan de gestelde therapeutische werking. Ook moet het fixed combination diergeneesmiddel beter zijn dan de diergeneesmiddelen op basis van de afzonderlijke componenten. Deze verbetering kan van uiteenlopende aard zijn, zoals verbeterde farmacodynamiek, farmacokinetiek of veiligheid. Zowel de veiligheid als de werkzaamheid moet aangetoond worden voor de betreffende doeldieren en de mogelijke interacties moeten hierbij onderzocht zijn.

De wettelijke basis van de fixed combination aanvraag is Artikel 13 (1b) van [Richtlijn 2001/82/EG](#). Per 28 januari 2022 is de wettelijke basis artikel 20 van de nieuwe [Verordening diergeneesmiddelen \(EU\) 2019/6](#).

Een informed consent aanvraag (verwijzing met machtiging).

Bij een informed consent vergunningaanvraag is de aanvraag tot een handelsvergunning gebaseerd op het volledig verwijzen met machtiging naar een ander product (referentieproduct). De handelsvergunninghouder van het referentieproduct geeft dus toestemming voor de verwijzing.

Dit referentieproduct moet gebaseerd zijn op een volledig dossier. Er kan ook een informed consent aanvraag gedaan worden op basis van een referentieproduct waar de aanvrager van de informed consent zelf de handelsvergunninghouder van is.

De aanvrager moet beschikken over het dossier van het referentieproduct of moet er de volledige toegang tot hebben. De twee diergeneesmiddelen moeten verschillende handelsnamen hebben.

De informed consent hoeft niet alle indicaties en doeldieren van het referentieproduct over te nemen. Belangrijk is wel dat naar alle dossieronderdelen gelijktijdig verwezen wordt. Het is niet mogelijk dat uitsluitend naar gegevens uit deel III of IV van het dossier van het referentieproduct verwezen wordt, terwijl de informed consent bijvoorbeeld zijn eigen deel II levert. Na goedkeuring van de handelsvergunning staat de informed consent echter op zichzelf. Dit betekent dat het diergeneesmiddel niet identiek aan het referentieproduct hoeft te blijven. De handelsvergunninghouder van de informed consent kan wijzigingsaanvragen indienen en deze onderbouwen op basis van eigen gegevens.

Voor een aanvraag tot een handelsvergunning moet gebruik worden gemaakt van het Europese aanvraagformulier. Bij de aanvraag moeten de volgende gegevens worden geleverd:

- Machtiging tot het aanvragen van de informed consent, waarin de aanvrager ook verklaart dat hij beschikt over het dossier van het referentieproduct
- Europees aanvraagformulier inclusief alle benodigde bijlagen, waaronder de beschrijving van de farmacovigilantie (DDPS).

- Het originele deel II (kwaliteitsdeel) van het referentieproduct. De aanvrager moet hierbij verklaren dat het geleverde deel II identiek is aan deel II van het referentieproduct. Als het referentieproduct verwijst naar een Drug Master File (DMF) van de fabrikant moet de aanvrager van de informed consent ook een Letter of Access voor de DMF leveren.

Een aanvraag wordt uitsluitend in behandeling genomen als de Ecotox van het referentieproduct volledig in orde is.

Meer informatie over de informed consent procedure is te vinden in de [BPG informed consent applications](#).

De wettelijke basis van de informed consent procedure is Artikel 13 c van [Richtlijn 2001/82/EG](#). Per 28 januari 2022 is de wettelijke basis artikel 21 van de nieuwe [Verordening diergeneesmiddelen \(EU\) 2019/6](#).

Well established veterinary use

Wanneer een werkzame stof al lang wordt gebruikt, kan er bij de aanvraag gebruik worden gemaakt van wetenschappelijke literatuur. Dit wordt ook wel een bibliografische aanvraag of 'well-established use' genoemd.

Bij een nieuwe werkzame stof moeten de testresultaten van toxicologische, farmacologische en klinische proeven overgelegd worden in het dossier. Als echter aangetoond kan worden door middel van gedetailleerde bibliografische wetenschappelijke documentatie dat het bestanddeel of de bestanddelen van het diergeneesmiddel reeds vaak in de geneeskunde zijn toegepast, dat de werkzaamheid ervan vaststaat en dat het middel veilig is voor mens, dier en milieu, kan onder voorwaarden worden afgezien van de eis om resultaten van toxicologische en klinische proeven over te leggen. In dat geval worden de studies vervangen door passende wetenschappelijke literatuur.

Een bibliografische aanvraag wordt als een volledige en onafhankelijke aanvraag gezien en de geleverde gegevens worden getoetst aan Bijlage I van [Richtlijn 2001/82/EG](#). Een machtiging om te mogen verwijzen is daarom niet noodzakelijk. Dit betekent dat er concreet moet worden geleverd:

Het dossierdeel II -betreffende de kwaliteit. Een literaturofficeel dossier, dit is een volledig dossier met literatuur in plaats van eigen studierapporten. De documentatie moet alle onderdelen van de dossiervereisten dekken. De literatuurstudies moeten algemeen toegankelijk zijn en alle volledige kopieën van de aangehaalde literatuur dienen te zijn bijgevoegd. Als documentatie ontbreekt, moet een rechtvaardiging worden gegeven voor het ontbreken hiervan. Een rechtvaardiging van de conclusie dat het product veilig/werkzaam is ondanks het ontbreken van de gegevens vormt hier een onderdeel van.

Het dossier moet een expert report bevatten en een rechtvaardiging van het van toepassing zijn van de geleverde literatuur op het aangevraagde middel voor alle onderdelen van de aanvraag. Dit betekent dat van eventuele ingediende gegevens die betrekking hebben op een ander product dan die in de handel zal worden gebracht beoordeeld wordt of het onderzochte diergeneesmiddel ondanks de bestaande verschillen als gelijkwaardig kan worden beschouwd met het product waarvoor een vergunning wordt aangevraagd. Soms is

het nodig hiervoor onderzoek naar de biologische beschikbaarheid ter vaststelling van bio-equivalentie te leveren.

De wettelijke basis van de bibliografische aanvraag is Artikel 13 (a) van [Richtlijn 2001/82/EG](#).

Per 28 januari 2022 is de wettelijke basis artikel 22 van de nieuwe [Verordening diergeneesmiddelen \(EU\) 2019/6](#).

Een line-extension

Onder 'line-extension' wordt verstaan: Alle wijzigingen die een toelating fundamenteel veranderen en vermeld staan in Bijlage II van [Verordening \(EG\) Nr. 1234/2008](#).

Voor een 'line-extension' moet een nieuwe aanvraag ingediend worden conform artikel 12 of 13 van [Richtlijn 2001/82/EG](#). Dit kan alleen door de handelsvergunninghouder van het originele dossier. Er wordt in feite een nieuw product aan het assortiment van de handelsvergunninghouder toegevoegd. Meestal heeft dit betrekking op een nieuwe sterkte, een nieuwe farmaceutische vorm of een nieuwe indicatie van het toegelaten diergeneesmiddel.

Voor een line-extension worden de gegevens geleverd die over de uitbreiding gaan. De dossierdelen die ongewijzigd blijven hoeven niet opnieuw te worden ingediend.

3. Uit de oude doos

Hier wordt om de opbouw van sommige oude dossiers beter te begrijpen de Nationale situatie beschreven zoals de bestond voor de inwerkingtreding van Richtlijn [Richtlijn 2001/82/EG](#).

'Oude stoffen' beleid

Nederland kende het 'oude stoffen' beleid. Dit is door de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen in het leven geroepen en staat beschreven in de Info-notitie: Nieuwe Middelen op Basis van Oude c.q. Bekende Farmacologische Stoffen (BRD, Januari 1999). In het 'oude stoffen' beleid werd uitgegaan van zogenaamde 'bekende middelen'.

Als bij een aanvraag kon worden gesproken over een 'bekend middel'¹, werd aangenomen dat in dat geval over de werkzame stof reeds voldoende bekend is in de openbare literatuur en behoort tot de algemene kennis van de deskundigen. In dit geval werden alleen de geleverde productgebonden gegevens bij de beoordeling betrokken. Deze productgebonden gegevens dienden (conform de regelgeving) informatie te verschaffen over:

- De tolerantie van het product in de doeldiersoort(en);
- De kinetiek van het product in de doeldiersoort(en);
- De klinische werkzaamheid van het product in de doeldiersoort(en);
- De residuen van de werkzame stof na behandeling met het product in de te consumeren weefsels van de betreffende doeldiersoort(en), als van toepassing.

Dit alles conform het gebruik waarvoor het product was aangevraagd en onder voor Nederland gangbare praktijksituaties.

Een aanvraag op basis van het 'oude stoffen' beleid werd gezien als een volledige en zelfstandige aanvraag.

Verwijzing naar dossier versus verwijzing naar product

Onder de vroegere Nationale wetgeving (Regeling Registratie Diergeneesmiddelen) werd er naar een dossier of een onderdeel hiervan verwezen. Tegenwoordig wordt er naar een product verwezen. Nationaal kon er daarom binnen één aanvraag naar meerdere dossiers verwezen worden. Als een referentieproduct verviel, vervielen ook de markttoelatingen die hiernaar verwezen, of zij moesten zelf de gegevens leveren waarvoor oorspronkelijk verwezen is. Als de handelsvergunninghouder van het referentieproduct een verklaring leverde dat het dossier overgeheveld werd en als de handelsvergunninghouder van het product dat verwijst ook daadwerkelijk het dossier in zijn bezit had, dan kon het dossier overgeheveld worden en hoefde de toelating niet te vervallen.

¹ Van een 'bekend middel' werd gesproken als een (identiek) product met dezelfde werkzame stof(fen), in dezelfde formulering reeds voor 1 mei 1987 was aangevraagd voor hetzelfde gebruik. Dit wil zeggen doeldiersoort(en), indicatiestelling en toedieningswijze zijn hetzelfde en het middel is op enig tijdstip daarna definitief toegelaten.

Tegenwoordig wordt naar een product verwezen en niet naar een dossier. Dit betekent ook dat als het oorspronkelijke product niet meer bestaat, het product dat hiernaar verwijst op de markt mag blijven. De verantwoordelijkheid voor het up-to-date houden van het dossier wordt dan wel overgedragen. Tegenwoordig is het zelfs zo dat er ook verwezen mag worden naar een referentieproduct dat niet meer op de markt toegelaten is.

In de oude Nederlandse situatie was het verder zo, dat de procedures niet zo strikt gescheiden werden als tegenwoordig. Het was bijvoorbeeld mogelijk om een aanvraag op basis van het 'oude stoffen' beleid te doen en ook te verwijzen voor enkele dossieronderdelen.

Bijlage I Kwaliteit

De gegevens van de kwaliteit moeten in deel II van het dossier beschreven worden. In [Richtlijn 2001/82/EG](#) en per 28 januari 2022 [Verordening diergeneesmiddelen \(EU\) 2019/6](#) wordt in detail weergegeven welke onderdelen in deel II van het dossier aanwezig moeten zijn. In Titel I worden de benodigde gegevens voor farmacologische diergeneesmiddelen beschreven. In Titel II de benodigde gegevens voor biologische diergeneesmiddelen.

De beschrijving van de kwaliteitsgegevens voor een diergeneesmiddel is onderverdeeld in de volgende onderdelen:

2A: Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling
2B: Beschrijving van de bereidingswijze
2C: Controle van de grondstoffen
2D Controle van de tussenproducten
2E: Controle van het eindproduct
2F: Houdbaarheid
2G: Overige informatie

Er bestaan veel guidelines met betrekking tot het kwaliteitsdeel van een farmacologisch diergeneesmiddel, zoals:

[EMA quality guidelines](#)

[VICH farmaceutische diergeneesmiddelen](#)

Immunologische diergeneesmiddelen:

[VICH biologische diergeneesmiddelen](#)

[EMA immunologicals stability](#)

[EMA immunologicals general](#)

Overige relevante informatie is te vinden onder:

[ATCvet code](#)

[CEP \(Certificate of suitability\) database](#)

[EDQM standaardtermen](#)

[Eudrapharm](#)

[EudraGMP](#)

[European Pharmacopoeia](#)

Deel II van het dossier moet bij iedere aanvraag geleverd worden met uitzondering van de line-extension. Bij een line-extension hoeft alleen dat deel van deel II geleverd te worden dat wijzigt door de uitbreiding.

Bijlage II Veiligheid Doeldier

In [Richtlijn 2001/82/EG](#) en per 28 januari 2022 [Verordening diergeneesmiddelen \(EU\) 2019/6](#) wordt in detail weergegeven welke gegevens in het dossier aanwezig moeten zijn.

De studies die zijn uitgevoerd om de veiligheid van een diergeneesmiddel aan te tonen staan in deel III van het dossier beschreven. Deel III is onderverdeeld in verschillende secties, waaronder informatie over de veiligheid voor het doeldier.

In Titel I onderdeel III.A3 worden de benodigde gegevens over de veiligheid doeldier voor farmacologische diergeneesmiddelen beschreven. Daarnaast is er in Deel IV informatie te vinden over de doeldiertolerantie. In Titel II, onderdeel III de benodigde gegevens voor biologische diergeneesmiddelen. Daarnaast is er in Deel IV informatie te vinden over de doeldiertolerantie.

In zijn algemeenheid wordt de veiligheid voor het doeldier aangetoond met preklinisch en klinisch onderzoek.

Bij doeldiertolerantieonderzoek wordt de lokale en systemische tolerantie van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik bij de doeldiersoorten onderzocht. Met als doel om door middel van deze studies tekenen van intolerantie te karakteriseren en een toereikende veiligheidsmarge vast te stellen, waarbij gebruik wordt gemaakt van de aanbevolen wijze(n) van toediening. Dit kan worden bereikt door de therapeutische dosis te verhogen en/of de duur van de behandeling te verlengen. Het onderzoeksverslag bevat bijzonderheden van alle verwachte farmacologische effecten en alle bijwerkingen.

Er bestaan diverse guidelines met betrekking tot de doeldiergeveiligheid van een farmacologisch diergeneesmiddel, zoals:

[VICH doeldiergeveiligheid farmaceuticals](#)

[EMA safety-residues-guidelines general](#)

Immunologische diergeneesmiddelen:

[VICH doeldiergeveiligheid immuno's](#)

[EMA immunologicals general](#)

Deel III, sectie veiligheid doeldier hoeft niet bij iedere aanvraag geleverd te worden. Bij generieke en informed consent procedures is dit niet nodig indien 'in wezen gelijk' met het referentieproduct is aangetoond. Bij bibliografische aanvraag kan daar waar mogelijk de studies vervangen zijn door literatuur.

Bijlage III Veiligheid Toepasser

In [Richtlijn 2001/82/EG](#) en per 28 januari 2022 [Verordening diergeneesmiddelen \(EU\) 2019/6](#) wordt in detail weergegeven welke gegevens in het dossier aanwezig moeten zijn.

De studies die zijn uitgevoerd om de veiligheid van een diergeneesmiddel aan te tonen staan in deel III van het dossier beschreven. Deel III is onderverdeeld in verschillende secties, waaronder het onderdeel veiligheid toepasser.

In Titel I onderdeel III.A5 worden de benodigde gegevens voor farmacologische diergeneesmiddelen beschreven. In Titel II, onderdeel III de benodigde gegevens voor biologische diergeneesmiddelen.

De veiligheid voor de toepasser wordt aangetoond middels een User Risk Assessment (URA).

Er bestaan diverse guidelines met betrekking tot de veiligheid toepasser van een farmacologisch diergeneesmiddel:

[EMA - URA farmacologische diergeneesmiddelen](#)

[EMA - URA bij topicale toepassing](#)

Immunologische diergeneesmiddelen:

[EMA user safety immunological veterinary medicinal products](#)

Er gelden voor immunologische diergeneesmiddelen andere standaardveiligheidszinnen voor opname in de SPC.

Deel III, sectie veiligheid toepasser hoeft niet bij iedere aanvraag geleverd te worden. Bij generieke en informed consent procedures is dit niet nodig indien 'in wezen gelijk' met het referentieproduct is aangetoond. Bij bibliografische aanvraag kan daar waar mogelijk de studies vervangen zijn door literatuur.

Bijlage IV Ecotoxiciteit

Op grond van [Richtlijn 2001/82/EG](#) is de beoordeling van de ecotoxiciteit verplicht bij elke aanvraag voor het in de handel brengen van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik. Deze eis is verder uitgewerkt in [EudraLex - Volume 6C - Notice to applicants](#). Hierin zijn de volgende documenten opgenomen ten aanzien van Ecotoxiciteit:

- Guidance on the Assessment of environmental risks of veterinary medicinal products (June 2009)
- Guidance on environmental risk assessment for veterinary medicinal products consisting of or containing genetically modified organisms (GMOs) as or in products (March 2017)
- Guideline on the definition of a potential serious risk to human or animal health or for the environment.

Daarnaast zijn de [VICH-guidelines 'Environmental Impact Assessment \(EIA's\) for Veterinary Medicinal Products \(VMPs\) - Phase I and II](#) van toepassing.

Deze VICH guidelines zijn weer verwerkt in de volgende EMA guideline:

[Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38.](#)

Daarnaast zijn er diverse aanvullende guidelines over specifieke onderdelen, zoals PBT stoffen:

[EMA farmaceuticals toxicologie](#)

Ook voor immunologische diergeneesmiddelen dient onderzoek naar de ecotoxiciteit te worden uitgevoerd. Zie [EMA-ERA-immunological-veterinary-medicinal-products](#).

Wanneer ecotoxiciteit

In de VICH richtlijn wordt een beslisboom gehanteerd op grond waarvan bepaald wordt of ecotoxiciteit Fase II beoordeeld moet worden.

- Question 1. - Is the VMP exempt from the need for an EIA by legislation and/or regulation?
- Question 2. - Is the VMP a natural substance, the use of which will not alter the concentration or distribution of the substance in the environment?
- Question 3. - Will the VMP be used only in non-food animals?
- Question 4. - Is the VMP intended for use in a minor species that is reared and treated similarly to a major species for which an EIA already exists?
- Question 5. - Will the VMP be used to treat a small number of animals in a flock or herd?
- Question 6. - Is the VMP extensively metabolised in the treated animal?.
- Question 7. - Is the VMP used to treat species reared in the aquatic or in the terrestrial environment?.
- Question 8. - Is entry into the aquatic environment prevented by disposal of the aquatic waste matrix? ..
- Question 9. - Are aquatic species reared in a confined facility?.
- Question 10.- Is the VMP an ecto and/or endoparasiticide?
- Question 11. - Is the environmental introduction concentration (EICaquatic) of the VMP released from aquaculture facilities less than 1 µg/L?

Question 12. - Do data or mitigations exist that alter the EICaquatic?

Question 13. - Is the recalculated EICaquatic less than 1 µg/L?

Question 14. - Is entry to the terrestrial environment prevented through disposal of the terrestrial waste matrix?

Question 15. - Are animals reared on pasture?..

Question 16. - Is the VMP an ecto and/or endoparasiticide?

Question 17. - Is the predicted environmental concentration of the VMP in soil (PECsoil) less than 100 µg/kg?

Question 18. - Do any mitigation exists that alter the PECsoil?

Question 19. - Is the recalculated PECsoil less than 100 µg/kg?

Per 28 januari 2022 is de wettelijke basis voor ecotoxiciteitsonderzoek de nieuwe [Verordening diergeneesmiddelen \(EU\) 2019/6](#).

Onder de nieuwe verordening vervalt de eis om bij iedere generieke aanvraag eigen ecotoxiciteitsgegevens te leveren. In artikel 18 lid 7 staat dat in sommige gevallen wel om ecotoxiciteitsgegevens voor generieken gevraagd kan worden namelijk:

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

Er moet voor iedere aanvraag een Fase I – ecotox worden geleverd. Afhankelijk van de beslisboom wordt hierin gekeken of ook een Fase II ecotox noodzakelijk is. Voor niet consumptiedieren is bijvoorbeeld altijd alleen een Fase I ecotox beoordeling nodig.

Bijlage V Veiligheid voor de consument

In [Richtlijn 2001/82/EG](#) en per 28 januari 2022 [Verordening diergeneesmiddelen \(EU\) 2019/6](#) wordt in detail weergegeven welke gegevens in het dossier aanwezig moeten zijn.

De studies die zijn uitgevoerd om de veiligheid van een diergeneesmiddel aan te tonen staan in deel III van het dossier beschreven. Deel III is onderverdeeld in verschillende secties, waaronder het onderdeel veiligheid voor de consument.

Voor farmacologische diergeneesmiddelen worden de benodigde gegevens met betrekking tot de veiligheid voor de consument in Titel I, deel III.B van het dossier beschreven. In Titel II staan de benodigde gegevens voor biologische diergeneesmiddelen.

Deze sectie gaat voornamelijk over farmacologische diergeneesmiddelen omdat het bij immunologische diergeneesmiddelen normaliter niet nodig zal zijn de residuen te onderzoeken. Waar echter hulpstoffen en/of conserveermiddelen worden gebruikt bij de vervaardiging van immunologische diergeneesmiddelen, wordt aandacht geschonken aan de mogelijkheid dat er residuen in de levensmiddelen achterblijven. Zo nodig wordt de uitwerking van zulke residuen onderzocht. Waar noodzakelijk wordt een voorstel voor een wachttijd overgelegd.

Residubeoordeling

Werkzame bestanddelen die aan voedselproducerende dieren worden toegediend, kunnen residuen in te consumeren producten achterlaten die schadelijk zijn voor de menselijke gezondheid. Daarom moet de veiligheid van residuen van diergeneesmiddelen beoordeeld worden conform [Verordening \(EG\) 470/2009](#). In overeenstemming met artikel 6 van [Richtlijn 2001/82/EG](#), moet aangetoond worden dat de werkzame bestanddelen zijn opgenomen in Tabel 1 van [Verordening \(EU\) 37/2010](#) (dit document wijzigt vaak, bekijk dus de laatst geconsolideerde versie).

In Tabel 1 kun je zien of er Maximale Residu Limieten (MRL's) zijn vastgesteld (Voormalige Annex I stoffen). De achtergrond bij de MRL kun je vinden in de [EMA summary opinion](#) van de betreffende stof.

Ook kan het zijn dat er geen MRL nodig wordt geacht, dit staat ook aangegeven in Tabel 1 (Voormalige Annex II stoffen). Ook hulpstoffen moeten aan deze voorwaarden voldoen, indien ze farmaceutisch werkzaam zijn. Anderzijds kunnen hulpstoffen opgenomen worden in de ['out of scope'-lijst van de EMA](#), waardoor geen MRLs vastgesteld worden. Indien de bestanddelen van een product allen opgenomen zijn in Tabel 1 dan wel de 'out-of-scope'-lijst dan kan een aanvraag voor toelating van het diergeneesmiddel ingediend worden.

Bij de toelating van het diergeneesmiddel wordt een wachtermijn vastgesteld. Door het opvolgen van deze wachtermijn, zullen de residuen van het desbetreffende diergeneesmiddel in alle eetbare weefsels van het dier op een aanvaardbaar niveau liggen en zodoende zijn de eetbare producten veilig voor de consument. Er moet een wachtermijn vastgesteld worden voor alle te consumeren producten van alle betreffende doeldieren.

Een aantal mogelijkheden zijn aanwezig om de hoeveelheid te leveren gegevens te beperken:

Combinatiepreparaten

Als een middel meer dan één werkzame stof bevat dienen in principe uitwasgegevens geleverd te worden met betrekking tot de residuen van alle werkzame stoffen. Het is echter ook acceptabel als de aanvrager alleen gegevens levert met betrekking tot die werkzame stof die qua uitwaskinetiek c.q. residuverloop in het dier, de uiteindelijke wachtermijn zal bepalen. De aanvrager dient echter wel overtuigend, op basis van beperkte residuegegevens, aan te tonen dat deze stof inderdaad bepalend is voor de wachtermijn.

Wachtermijn bepalende weefsels

Als de aanvrager, op basis van beperkte residuegegevens, aantoont dat residuen in één specifiek weefsel bepalend zijn voor de lengte van de wachtermijn, dan kan de hoeveelheid residuonderzoek worden gereduceerd tot volledige gegevens met betrekking tot het residuverloop in dat specifieke weefsel. Opgemerkt wordt dat dit niet zo vaak voor zal komen, omdat in de regel MRL's op een dusdanige wijze worden vastgesteld dat de residuniveaus in de verschillende weefsels ongeveer gelijktijdig de respectievelijke MRL's bereiken.

Extrapolatie van wachttijden

Onder extrapolatie wordt hier verstaan de acceptatie van de ongewijzigde wachtermijn van één toepassing voor een tweede toepassing, waarbij volstaan kan worden met een beperkte hoeveelheid residuonderzoek. Dit kan betekenen dat géén residuonderzoek nodig is, omdat op basis van andersoortige gegevens geconcludeerd kan worden dat de wachtermijn voldoende veilig is voor de tweede toepassing. Het is echter ook mogelijk dat toch nog enig residuonderzoek vereist is, maar dat de hoeveelheid vereiste gegevens kleiner is dan bij een volledig residuonderzoek. Extrapolatie wordt toegestaan, als aan een aantal voorwaarden is voldaan:

Tussen doeldiersoorten:

1. Beide doeldiersoorten behoren tot voedselproducerende diersoorten;
2. Beide doeldiersoorten behoren tot dezelfde fylogenetische klasse van het dierenrijk (zoogdieren, vogels, vissen, etc.);
3. MRL's en markerresiduen zijn gelijk voor alle eetbare producten van beide doeldiersoorten;
4. In het MRL-dossier, dan wel het dossier van het betreffende middel is in voldoende mate aangetoond dat het residu 'metabolisme' in voldoende mate vergelijkbaar is;
5. In het dossier van het middel wordt aangetoond dat de farmacokinetiek in de doeldiersoorten vergelijkbaar is.

Als aan al deze voorwaarden is voldaan, is het acceptabel om in de ene doeldiersoort een uitgebreide residustudie te verrichten die een wachtermijn onderbouwt voor de betreffende eetbare producten afkomstig van deze doeldiersoort en te volstaan met aan te tonen dat deze ook in de tweede doeldiersoort voldoende betrouwbaar is. Dit laatste op basis van beperkte residuegegevens, bijvoorbeeld minder tijdstippen of minder dieren per tijdstip.

Tussen formuleringen:

1. De residukinetiek is van een van beide formuleringen onderzocht in een uitwasexperiment van hoge kwaliteit;
2. Aangetoond wordt dat het dezelfde formulering betreft;
3. Bij een slechts gering verschil in samenstelling moet worden aangetoond dat de farmacokinetiek vergelijkbaar is. Bij intramusculaire, subcutane of lokaal uitwendige toepassing, moet ook vergelijkbaarheid van het residuverloop op de plaats van toediening worden aangetoond;
4. Aangetoond wordt dat de mate van residuvorming en de residuverdeling vergelijkbaar is. Bij intramusculaire, subcutane of lokaal uitwendige toepassing, dient ook vergelijkbaarheid van de residuconcentratie op de plaats van toediening te worden aangetoond;

Als wordt voldaan aan 1 en 2 dan zijn geen verdere gegevens noodzakelijk en kan de wachtermijn voor het eerste middel ook worden vastgesteld voor het tweede middel.

Als wordt voldaan aan 1 en 3 of 4 dan zijn in geval van intramusculair of subcutaan toe te dienen middelen alléén gegevens nodig met betrekking tot de uitwas in de injectieplaats, die aantonen dat de wachttijd voor het eerste middel ook geldt voor het tweede middel.

Even ter uitleg. Aangenomen wordt dat de te leveren bio-equivalentiestudie een vergelijking van beide middelen op basis van de plasmakinetiek betreft. Echter, als de plasmakinetiek van het aangevraagde middel gelijk is aan die van het referentiemiddel, wil dit nog niet zeggen dat de uitwaskinetiek gelijk is. Dit geldt met name bij subcutane of intramusculaire toediening (spuitplekken). Echter, ook bij een zeer lokale uitwendige toepassing kan de uitwaskinetiek onder de plaats van toediening (onderhuids vetweefsel) verschillen, ook al is de plasmakinetiek hetzelfde. In die gevallen kan een werkzame stof een specifiek gedrag vertonen qua afgifte naar het bloed, residumetabolisme en -kinetiek. In dat geval moet de aanvrager aantonen dat voor het aangevraagde middel geldt dat de residuegehalten (minimaal) beneden de MRL (voor spier) liggen bij het handhaven van (maximaal) dezelfde wachtermijn als is vastgesteld voor het referentiemiddel. Dit betreft géén volledig residuonderzoek. En dus ook geen volledige residuboordeling.

Tussen verschillende toedieningsroutes of toedieningsvormen:

Voor een betrouwbare extrapolatie tussen toedieningsroutes of -vormen zijn in de meeste gevallen toch wel enige gegevens nodig. Afhankelijk van de beoogde extrapolatie zijn farmacokinetische en/of meer of minder uitgebreide residuegegevens nodig. De extrapolatie zal in de meeste gevallen slechts een reductie van de omvang van het benodigde onderzoek betekenen. Omdat er vele mogelijke paren toedieningsroutes/-vormen denkbaar zijn, worden hier niet de mogelijkheden opgesomd.

Tussen doseringen en doseringsschema's

- Extrapolatie van wachtermijnen, die zijn vastgesteld voor hogere doseringen en/of langduriger toedieningsperiodes, naar lagere doseringen resp. kortere toedieningsperiodes, is acceptabel zonder dat hiervoor aanvullende gegevens hoeven te worden geleverd.

- Extrapolatie van een wachtermijn van een kortere naar een langere toedieningsperiode of van één doseringsschema naar een ander schema. Dit is mogelijk als wordt aangetoond dat de residugehaltes van alle relevante eetbare producten aan het eind van de behandeling van waaruit wordt geëxtrapoleerd vergelijkbaar of hoger zijn dan overeenkomstige gehalten aan het eind van de behandeling van de nieuwe aanvraag.

Opgemerkt wordt dat voor de nieuwe aanvraag nooit een kortere wachtermijn kan worden vastgesteld dan de wachtermijn, die is vastgesteld voor het middel waarvan gegevens zijn geleverd, tenzij dit door aanvullende gegevens wordt onderbouwd. Een kortere toedieningsduur dan wel een lagere dosering kunnen niet op zich leiden tot een kortere wachtermijn.

Informatie met betrekking tot residustudies is te vinden in de [VICH guidelines](#). Daarnaast is er Informatie over MRL's en het opstellen van een wachtermijn is te vinden in:

- [Verordening \(EU\) 2018/782](#) tot vaststelling van de methodologische beginselen voor de risicobeoordeling en aanbevelingen inzake risicomanagement als bedoeld in [Verordening \(EG\) 470/2009](#).
- [Verordening \(EU\) 2017/880](#) tot vaststelling van voorschriften voor het toepassen van maximumwaarden voor residuen vastgesteld voor een farmacologisch werkzame stof in een bepaald levensmiddel op een ander levensmiddel dat afkomstig is van dezelfde diersoort, en het toepassen van maximumwaarden voor residuen, vastgesteld voor een farmacologisch werkzame stof in een of meer diersoorten op andere diersoorten, overeenkomstig [Verordening \(EG\) 470/2009](#).
- [Uitvoeringsverordening \(EU\) 2017/12](#) betreffende de vorm en de inhoud van aanvragen en verzoeken voor het vaststellen van maximumwaarden voor residuen overeenkomstig [Verordening \(EG\) No 470/2009](#).

Bovengenoemde documenten vervangen het richtsnoer 'Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin'.

Deel III, sectie veiligheid voor de consument hoeft niet bij iedere aanvraag geleverd worden. Bij generieke en informed consent procedures is dit niet nodig indien 'in wezen gelijk' met het referentieproduct is aangetoond. Bij een bibliografische aanvraag kan daar waar mogelijk de studies vervangen zijn door literatuur. De veiligheid voor de consument hoeft niet te worden aangetoond voor diergeneesmiddelen die alleen toegepast worden in niet consumptie dieren.

Bijlage VI Werkzaamheid

In [Richtlijn 2001/82/EG](#) en per 28 januari 2022 [Verordening diergeneesmiddelen \(EU\) 2019/6](#) wordt in detail weergegeven welke gegevens in het dossier aanwezig moeten zijn.

De studies die zijn uitgevoerd om de werkzaamheid van een diergeneesmiddel aan te tonen staan in deel IV van het dossier beschreven.

In Titel I onderdeel IV worden de benodigde gegevens voor farmacologische diergeneesmiddelen beschreven. In Titel II, onderdeel IV de benodigde gegevens voor biologische diergeneesmiddelen.

Preklinisch onderzoek ter vaststelling van de farmacologische werking en de tolerantie marge van het product is noodzakelijk. Hiertoe behoren informatie over de farmacodynamische effecten, mogelijke resistentieontwikkeling en informatie over de farmacokinetiek.

De werkzaamheid moet echter primair onderbouwd worden door het doen van klinische studies.

De klinische proeven hebben tot doel de werking van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik na toediening van de aanbevolen doses volgens het voorgestelde doseringsschema via de voorgestelde wijze van toediening aan te tonen of te bevestigen en de indicaties en contra-indicaties naargelang van soort, leeftijd, ras en geslacht, de gebruiksaanwijzing en eventuele bijwerkingen ervan te beschrijven.

De uit het onderzoek verkregen informatie wordt door gegevens uit de praktijk bevestigd.

Klinisch onderzoek wordt met controledieren (gecontroleerd klinisch onderzoek) verricht, tenzij gemotiveerd wordt waarom dit niet het geval is. De verkregen werkzaamheidsresultaten worden vergeleken met die van de doeldiersoorten waaraan een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik is toegediend dat in de Gemeenschap is toegelaten voor dezelfde indicaties voor gebruik bij dezelfde doeldiersoorten, of waaraan een placebo is toegediend of die niet zijn behandeld. Zowel positieve als negatieve resultaten worden vermeld.

Daarnaast kunnen openbare literatuurstudies ook een onderdeel van het dossier vormen. Deze literatuurstudies kunnen als aanvullend bewijs dienen. Het invoegen van literatuurstudies kan in dit geval zonder aantoning van 'well-established use', wat bij de bibliografische aanvraag wel het geval is.

Er bestaan diverse guidelines met betrekking tot de werkzaamheid van een farmacologisch diergeneesmiddel.

[VICH- efficacy pharmaceuticals](#)

[EMA efficacy pharmaceuticals](#)

Immunologische diergeneesmiddelen:

[EMA immunologicals general](#)

Deel IV werkzaamheid hoeft niet bij iedere aanvraag geleverd worden. Bij generieke en informed consent procedures zijn klinische proeven niet nodig indien 'in wezen gelijkheid' met het referentieproduct is aangetoond. Er moet in dit geval wel informatie over de bio-equivalentie aanwezig zijn in deel IV van het dossier. Voor meer informatie hierover zie de volgende Bijlage. Bij een bibliografische aanvraag kan daar waar mogelijk de studies vervangen zijn door literatuur.

Bijlage VII In wezen gelijk en bio-equivalentie

In wezen gelijk

Onderstaande informatie is alleen van toepassing op farmacologische diergeneesmiddelen.

[Richtlijn 2001/82/EG](#) definieert in Artikel 13(2)(b) een generiek diergeneesmiddel als een diergeneesmiddel dat

- dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling heeft - in termen van werkzame bestanddelen –als het referentie diergeneesmiddel
- dezelfde farmaceutische vorm heeft als het referentie diergeneesmiddel
- en dat bio-equivalent is ten opzichte van het referentiediergeneesmiddel, tenzij het in het licht van wetenschappelijke kennis overduidelijk is dat het diergeneesmiddel - wat betreft veiligheid en werkzaamheid - significant verschilt van het originele diergeneesmiddel.

Kortom een generiek diergeneesmiddel moet ‘in wezen gelijk’ zijn aan het referentie diergeneesmiddel.

In deze context moet zowel de term ‘dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling in termen van werkzame bestanddelen’ als ‘dezelfde farmaceutische vorm’ breed geïnterpreteerd worden.

In bijlage IV van [volume 6a, hoofdstuk 1 van de Notice to Applicants](#) wordt voor enkele situaties aangegeven welke extra studies noodzakelijk zijn om toch een verkorte aanvraag te kunnen aanvragen, terwijl er eigenlijk van ‘in wezen gelijk’ geen sprake is.

Dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Onder ‘dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling in termen van werkzame bestanddelen’ vallen alle diergeneesmiddelen die dezelfde werkzame bestanddelen bevatten en die dezelfde eigenschappen ten aanzien van veiligheid en werkzaamheid bevatten. Zo worden actieve bestanddelen afkomstig van verschillende zouten, esters, derivaten etc. maar met dezelfde werkzame deelstructuur (normaal) niet als nieuw farmaceutisch bestanddeel gezien, tenzij er duidelijke verschillen ten aanzien van werkzaamheid en veiligheid bestaan.

Dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling geldt alleen voor de werkzame bestanddelen. Echter, verschillen in de hulpstoffen of verschillen in zuiverheid mogen niet leiden tot significante verschillen in veiligheid en/of werkzaamheid.

Als de aanvrager ‘in wezen gelijk’ wil claimen is het aan de aanvrager om te bewijzen dat deze verschillen niet bestaan en dat het werkzame bestanddeel niet als een nieuw werkzaam bestanddeel moet worden gezien.

In bijlage III van [volume 6a, hoofdstuk 1 van de Notice to Applicants](#) staat de definitie van een nieuw werkzaam bestanddeel beschreven.

Dezelfde farmaceutische vorm

Voor het criteria van dezelfde farmaceutische vorm wordt verwezen naar de standaardtermen met betrekking tot doseringsvormen zoals vastgelegd in de [Europese Pharmacopee](#).

Er kan van dezelfde farmaceutische vorm gesproken worden als er sprake is van dezelfde vorm van toediening zoals gedefinieerd in de Pharmacopee.

Daarnaast moeten alle orale preparaten in vaste vorm en bestemd voor directe oplossing (bijv. tabletten, capsules, orale oplossingen en suspensies) gezien worden als 'dezelfde farmaceutische vorm' in het licht van 'in wezen gelijk'.

Bio-equivalentie

Voor het aantonen van 'in wezen gelijk' is het kunnen aantonen van bio-equivalentie essentieel.

In richtlijn [Richtlijn 2001/82/EG](#) staat het volgende ten aanzien van bio-equivalentie:

'A.2.1. Biologische beschikbaarheid/bio-equivalentie:

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

- in geval van vergelijking van een opnieuw geformuleerd geneesmiddel met het bestaande geneesmiddel,
- in geval van vergelijking van een nieuwe met een reeds bestaande wijze of route van toediening,
- in alle gevallen vermeld in artikel 13, lid 1'.

Regels ten aanzien van het uitvoeren van bio-equivalentie studies zijn opgenomen in

[Guidelines for the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products](#), zoals opgesteld door het EMA en in [VICH GL52 Bioequivalence: blood level bioequivalence study](#).

Definities

Bio-equivalentietechnieken zijn wetenschappelijke technieken voor de vergelijking tussen verschillende diergeneesmiddelen met hetzelfde werkzame bestanddeel, verschillende batches van hetzelfde diergeneesmiddel of in een breder kader tussen verschillende toedieningsroutes. Bio-equivalentie testen zijn bedoeld om aan te tonen dat 2 diergeneesmiddelen plasmaconcentraties bewerkstelligen die dermate gelijk zijn, dat geconcludeerd kan worden dat de systemische effecten van deze diergeneesmiddelen ten aanzien van werkzaamheid (en eventueel veiligheid) hetzelfde zullen zijn.

Onder bio-equivalent wordt verstaan het afwezig zijn van een verschil (binnen vooraf vastgestelde acceptatiecriteria) in de biologische beschikbaarheid van het werkzame bestanddeel of van zijn metabolieten op de 'site of action' wanneer toegediend in dezelfde molaire dosis en onder vergelijkbare condities in een daarvoor geschikte studie.

De acceptatiecriteria zijn de onder en bovengrens van het 90% betrouwbaarheidsinterval dat gebruikt wordt om bio-equivalentie aan te tonen.

Biologische beschikbaarheid is de fractie van een toegediende dosis dat de systemische circulatie bereikt als intact bestanddeel. Veranderingen in de niet-werkzame bestanddelen of in het productieproces kunnen significante effecten op de biologische beschikbaarheid hebben. Door de uitvoering van bio-equivalentiestudies is het mogelijk de hoeveelheid te leveren gegevens te beperken.

Uitzonderingen

De argumentatie voor het niet noodzakelijk zijn van *in vivo* bio-equivalentie studies moet worden geleverd in deel IV van het dossier en in de expert reports van deel I. Wanneer bio-equivalentie niet kan worden aangetoond middels biologische beschikbaarheidsstudies, bijvoorbeeld in geval van lokaal toegepaste diergeneesmiddelen, dan moeten veiligheids en residue testen wel worden geleverd, evenals preklinische of klinische studies. In geval van een diergeneesmiddel met een lokale (dus niet systemische werking, bijv topicale ectoparasitica of laxeermiddelen), zijn aanvullende dierstudies echter niet altijd noodzakelijk. Hiervoor is het raadzaam de bijbehorende, meest recente Europese Guidelines te raadplegen.

Bio-equivalentiestudies kunnen niet gebruikt worden voor het extrapoleren van wachtermijnen tussen producten indien er mogelijk lokale residuen kunnen ontstaan, bijvoorbeeld bij intramusculaire en subcutane injecties en dermale en transdermale toepassingen. In dit geval is informatie over het verloop van de residuen op de plaats van toediening noodzakelijk voordat de wachtermijn geëxtrapoleerd kan worden. Dus als het referentiemiddel een toegelaten middel betreft dat niet volledig identiek is, maar wel zodanig identiek dat een 'abridged application' aangevraagd kan worden, dan dient naast de plasmakinetiek de wachtermijn te worden bevestigd in geval het een product voor voedselproducerende dieren betreft en de toediening subcutaan, intramusculair of lokaal uitwendig is.

In de [Guidelines for the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products](#) wordt er in Sectie 7 verder op ingegaan wanneer het in het algemeen niet noodzakelijk of zinvol is om bio-equivalentiestudies uit te voeren.

Gegevens over bio-equivalentie hoeft niet bij iedere aanvraag geleverd te worden. Bij de generieke procedure of eventueel een line-extension moet informatie over de bio-equivalentie aanwezig zijn in deel IV van het dossier.

Bijlage VIII Global marketing authorisation

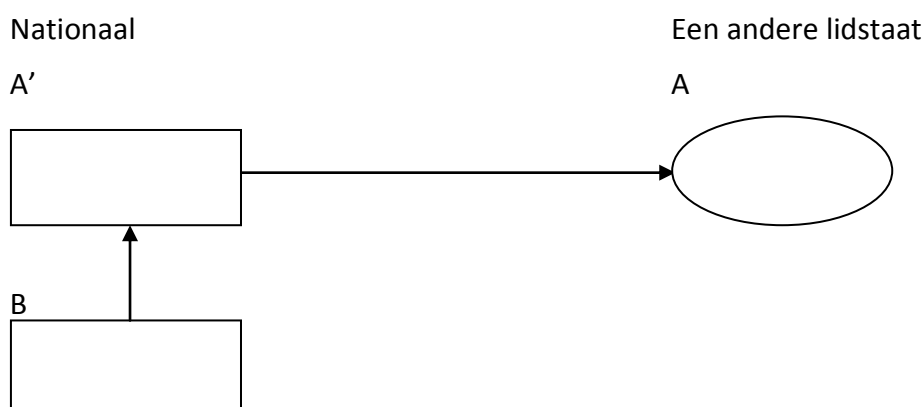
In [Eudralex - volume 6](#), hoofdstuk 1 wordt een uitleg gegeven over het principe van de 'global marketing authorisation'.

In paragraaf 2.3 wordt genoemd dat de 'global marketing authorisation' het oorspronkelijke toegelaten diergeneesmiddel en ook alle wijzigingen en uitbreidingen hierop bevat, alsook alle extra doeldieren, sterktes, farmaceutische vormen, toedieningsroutes en verpakkingsvormen toegelaten in afzonderlijke toelatingsprocedures, met inbegrip van procedures in andere Lidstaten binnen de EU en toelatingen onder een andere naam die toegekend zijn aan dezelfde handelsvergunninghouder (marketing authorisation holder) van de oorspronkelijke toelating van een diergeneesmiddel. Al deze markttoelatingen worden gezien als behorend tot dezelfde 'global marketing authorisation'. Als een diergeneesmiddel in eerste instantie een nationale toelating heeft verkregen en vervolgens een toelating voor een aanvullende sterkte, farmaceutische vorm, toedieningsroute of verpakkingsvorm heeft verkregen via de centrale procedure, dan vallen deze uitbreidingen ook binnen dezelfde 'global marketing authorisation'.

In paragraaf 2.8. wordt aangegeven wat wordt verstaan onder dezelfde aanvrager (applicant) en handelsvergunninghouder. Aanvragers en handelsvergunninghouders die tot hetzelfde moederconcern behoren worden gezien als dezelfde entiteit. Ook handelsvergunninghouders en aanvragers die niet tot hetzelfde moederconcern behoren maar die specifieke afspraken hebben gemaakt over de vermarkting van een diergeneesmiddel worden voor dat diergeneesmiddel als identieke aanvrager/handelsvergunninghouder gezien (licencees).

Global marketing authorisation en generieke toelating

Bij een generieke aanvraag hoeft geen machtiging om te mogen verwijzen geleverd te worden als het referentieproduct op het moment van de toelating meer dan 10 jaar is toegelaten. Het kan ook zo zijn dat een referentieproduct in Nederland korter dan 10 jaar toegelaten is. Verwijzing hiernaar is toch mogelijk, als een diergeneesmiddel identiek aan het referentieproduct (het originele product genoemd) in een andere lidstaat van de EU al langer dan 10 jaar toegelaten is onder de diergeneesmiddelenwetgeving. Het referentieproduct moet dezelfde handelsvergunninghouder en werkzame stof hebben als het diergeneesmiddel in de andere lidstaat (ze behoren tot dezelfde global marketing authorisation), maar kan een andere sterkte of farmaceutische vorm betreffen, andere niet werkzame bestanddelen bevatten of toegelaten zijn voor andere indicaties. Dit is weergegeven in het onderstaande schema.



A = Origineel veterinair product, toegelaten in een lidstaat anders dan NL > 10 jaar

A' = Referentieproduct toegelaten in NL < 10 jaar

B = Aanvraag tot abridged application zonder machtiging

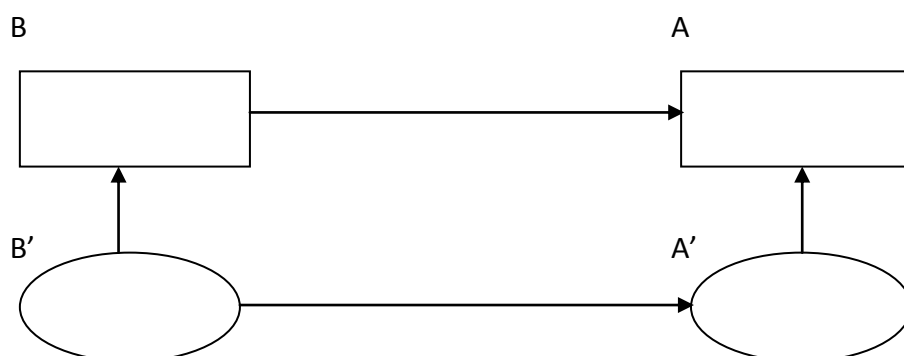
Waarbij geldt:

B is in wezen gelijk aan A';

De werkzame stof en handelsvergunninghouder van A en A' zijn identiek maar A' kan van A verschillen t.a.v. de sterkte, farmaceutische vorm, indicaties en niet werkzame bestanddelen.

Als van een verkorte aanvraag ook een 'line-extension' wordt aangevraagd, geldt het volgende schema.

Binnen een lidstaat



A = Origineel veterinair product

A' = 'line-extension' van A, er wordt voor delen van het dossier verwezen naar A

B = verkorte aanvraag (abridged application) van A (dit kan zijn op basis van machtiging of vanwege A > 10 jaar toelating).

B' = 'line-extension' van B, op basis van verwijzing naar A'. Het betreft verwijzing naar een 'abridged dossier' en is alleen mogelijk als B naar A verwijst.

Met B en B' wordt de situatie aangegeven dat er een abridged application (verkorte aanvraag) van A bestaat. Hierbij is B de verkorte aanvraag van A en B' de 'line-extension' van A', welke op basis van verwijzing naar A' verkregen is. Deze situatie is alleen mogelijk als B naar A verwijst.

Als er een verwijzing op basis van een machtiging plaatsvindt dan moet voor de 'line-extension' opnieuw een machtiging afgegeven worden om te mogen verwijzen. Als de 'line-extension' A' een volledig dossier betreft, dan is deze constructie niet noodzakelijk en kan B' rechtstreeks naar A' verwijzen, zonder dat B naar A hoeft te verwijzen.

Ook is het mogelijk om voor B direct te verwijzen naar A en A'.

Bijvoorbeeld product A is het originele diergeneesmiddel en heeft een toelating voor één doeldier. Later wordt een toelating verkregen voor product A', een product identiek aan A en met dezelfde handelsvergunninghouder maar met een aanvullend doeldier toegekend.

Op grond van de global marketing authorisation is het mogelijk een generieke aanvraag te doen (product B) waarin verwezen wordt naar de twee doeldieren afkomstig uit de twee verschillende referentieproducten A en A'. Het is dus mogelijk om in een generieke procedure te verwijzen naar twee verschillende referentieproducten mits ze tot dezelfde global marketing authorisation behoren. De dataprotectie periode is in dit geval ook van toepassing op product A'.

Europees referentieproduct

In geval er geen diergeneesmiddel in de lidstaat is toegelaten voor de aan te vragen doeldieren dan kan een diergeneesmiddel in een andere lidstaat als referentieproduct dienen. Dit wordt Europees referentieproduct genoemd.

De lidstaat waar het Europese referentieproduct is toegelaten moet binnen één maand na het verzoek de zogeheten 'minimum information' beschikbaar stellen aan de lidstaat waar de aanvraag tot toelating van het generieke diergeneesmiddel wordt ingediend.

Het kan zijn dat het referentieproduct afwijkende SPC's heeft in de verschillende lidstaten. Dit is geen reden om niet te streven naar horizontale harmonisering van de SPC van het aan te vragen generieke diergeneesmiddel. CMS'en moeten de beoordeling en daarmee de SPC van de RMS aanvaarden tenzij er een 'potential serious risk' bestaat aangaande de gebruiker, consument, doeldieren of het milieu.

In geval een in een lidstaat toegelaten diergeneesmiddel dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling in werkzame bestanddelen en dezelfde farmaceutische vorm heeft als het aan te vragen generieke diergeneesmiddel dan is het in deze lidstaat niet mogelijk om rechtstreeks te verwijzen naar het Europese referentieproduct.

Bijlage IX Relevante websites

Overzicht van enkele relevante websites. Let op deze lijst is niet volledig.

Organisaties/Comités

[CBG- Bureau Diergeneesmiddelen](#)

[HMA - Veterinary Medicines](#)

[Europees Geneesmiddelenagentschap \(EMA\)](#)

[Committee for Medicinal Products for Veterinary Use \(CVMP\)](#)

[Coördinatiegroep voor wederzijdse erkennings- en decentrale procedures, veterinaire \(CMDv\)](#)

Wetgeving

[Wet dieren](#)

[Besluit diergeneesmiddelen](#)

[Regeling diergeneesmiddelen](#)

[Richtlijn 2001/82/EG](#)

Per 28 januari 2022: [Verordening diergeneesmiddelen \(EU\) 2019/6](#)

Databases

[EU community register centraal toegelaten diergeneesmiddelen](#)

[Diergeneesmiddeleninformatiebank](#)

[Veterinary MR Index \(VMRI\)](#)

[ATCvet code](#)

[CEP \(Certificate of suitability\) database](#)

[EDQM standaardtermen](#)

[Eudrapharm](#)

[EudraGMP](#)

[European Pharmacopoeia](#)

Guidelines/Naslagwerken

[Eudrallex - volume 6](#)

[VICH guidelines](#)

[Merck Veterinary Manual](#)

Kwaliteitsdeel

Farmacologische diergeneesmiddelen:

[EMA quality guidelines](#)

[VICH farmaceutische diergeneesmiddelen](#)

Immunologische diergeneesmiddelen:

[VICH biologische diergeneesmiddelen](#)

[EMA immunologicals stability](#)

[EMA immunologicals general](#)

Veiligheid doeldier

Farmacologische diergeneesmiddelen:

[VICH doeldierveiligheid farmaceuticals](#)

[EMA safety-residues-guidelines general](#)

Immunologische diergeneesmiddelen:

[VICH doeldierveiligheid immuno's](#)

[EMA immunologicals general](#)

Veiligheid toepasser

Farmacologische diergeneesmiddelen:

[EMA - URA farmacologische diergeneesmiddelen](#)

[EMA - URA bij topicale toepassing](#)

Immunologische diergeneesmiddelen:

[EMA user safety immunological veterinary medicinal products](#)

Bio-equivalentie

[Guidelines for the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products](#)

[VICH GL52 Bioequivalence: blood level bioequivalence study](#)

Ecotoxiciteit

Farmacologische diergeneesmiddelen:

[EudraLex - Volume 6C - Notice to applicants](#). Hierin zijn de volgende documenten opgenomen ten aanzien van Ecotoxiciteit:

- Guidance on the Assessment of environmental risks of veterinary medicinal products (June 2009)
- Guidance on environmental risk assessment for veterinary medicinal products consisting of or containing genetically modified organisms (GMOs) as or in products (March 2017)
- Guideline on the definition of a potential serious risk to human or animal health or for the environment.

[VICH-guidelines 'Environmental Impact Assessment \(EIA's\) for Veterinary Medicinal Products \(VMPs\) - Phase I and II](#)

[Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38.](#)

Daarnaast zijn er diverse aanvullende guidelines over specifieke onderdelen, zoals PBT stoffen:

[EMA farmaceuticals toxicologie](#)

Immunologische diergeneesmiddelen:

[EMA-ERA-immunological-veterinary-medicinal-products](#)

Residuen:

Farmacologische diergeneesmiddelen:

[Verordening \(EG\) 470/2009](#)

[Verordening \(EU\) 37/2010](#)

['out of scope'-lijst van de EMA](#)

[EMA summary opinion](#)

[Verordening \(EU\) 2018/782](#)

[Verordening \(EU\) 2017/880](#)

[Uitvoeringsverordening \(EU\) 2017/12](#)

[VICH guidelines](#) met betrekking tot residustudies

Werkzaamheid

Farmacologische diergeneesmiddelen:

[VICH- efficacy pharmaceuticals](#)

[EMA efficacy pharmaceuticals](#)

Immunologische diergeneesmiddelen:

[EMA immunologicals general](#)

Nationale organisaties overig

[IGJ](#)

[Farmatec](#)

[NVWA](#)

[RIVM](#)

[Gezondheidsdienst](#)

[Wageningen Food Safety Research, voorheen RIKILT](#)