

## 537

### **Besluit van 8 september 1977, houdende regelen met betrekking tot de registratie van farmaceutische specialités en farmaceutische preparaten (Besluit registratie geneesmiddelen)**

Wij Juliana, bij de gratie Gods, Koningin der Nederlanden, Prinses van Oranje-Nassau, enz., enz., enz.

Op de voordracht van de Staatssecretaris van Volksgezondheid en Milieuhygiëne van 25 april 1977, DG Vgz/GMI, no. 129830;

Overwegende dat het noodzakelijk is de regelen inzake de registratie van geneesmiddelen aan te passen aan de richtlijnen van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 26 januari 1965 (65/65/EEG), van 20 mei 1975 (75/318/EEG) en van 20 mei 1975 (75/319/EEG);

Gelet op de artikelen 1, derde lid, 3, achtste lid, en 26, onder f, van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening (Stb. 1958, 408);

Gezien het advies van de Geneesmiddelencommissie;

De Raad van State gehoord (advies van 15 juni 1977, no. 19a);

Gezien het nader rapport van de Staatssecretaris van Volksgezondheid en Milieuhygiëne van 25 augustus 1977, DG Vgz/GMI, Nr. 131384;

Hebben goedgevonden en verstaan:

#### **§ 1. Definities**

##### **Artikel 1**

In dit besluit en de daarop berustende bepalingen wordt verstaan onder:

- a. wet: Wet op de Geneesmiddelenvoorziening;
- b. farmaceutisch produkt: farmaceutische specialité of farmaceutisch preparaat;
- c. college: College ter beoordeling van geneesmiddelen, bedoeld in artikel 29 van de wet;
- d. register: register van farmaceutische specialités of van farmaceutische preparaten, bedoeld in artikel 3, eerste lid, van de wet;
- e. registratiehouder: degeen te wiens name een farmaceutisch produkt in het desbetreffende register staat ingeschreven;
- f. lid-staat: staat, welke lid is van de Europese Economische Gemeenschap;
- g. bijsluiter: geschrift dat is gevoegd in de verpakking van een farmaceutisch produkt en gegevens bevat met betrekking tot dat produkt.

## § 2. Registratie-procedure

### Artikel 2

1. Een aanvraag tot inschrijving van een farmaceutisch produkt in het desbetreffende register geschiedt met gebruikmaking van een door het college vastgesteld formulier.
2. Een aanvraag tot inschrijving moet de volgende gegevens bevatten:
  - a. de naam en het adres van de aanvrager, alsmede, ingeval de aanvraag een in Nederland bereid farmaceutisch produkt betreft en de aanvrager niet is de fabrikant daarvan, de naam en het adres van die fabrikant;
  - b. de benaming van het farmaceutische produkt;
  - c. de vermelding van de farmaceutische vorm;
  - d. een opgave van de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van het farmaceutische produkt of, indien dit niet mogelijk is, een opgave van de gebruikte grondstoffen en de bewerkingen die deze hebben ondergaan, een en ander onder aanwijzing van de werkzame bestanddelen;
  - e. een korte beschrijving van de bereidingswijze van het farmaceutische produkt;
  - f. een omschrijving van de analyse- en andere controlemethodieken welke worden gebezigd voor het onderzoek van het farmaceutische produkt en voor het onderzoek van de bestanddelen van het farmaceutische produkt, vergezeld van een opgave van de uitkomsten van de analyses, verricht met de bedoelde analysemethoden;
  - g. gegevens omtrent de houdbaarheid van het farmaceutische produkt;
  - h. een omschrijving van de werking van het farmaceutische produkt, een opgave van de indicaties, de contra-indicaties en de bijwerkingen, alsmede een opgave van de dosering, de wijze van gebruik en de wijze van toediening van het farmaceutische produkt;
  - i. een opgave van de resultaten van de met betrekking tot het farmaceutische produkt en van de met betrekking tot de bestanddelen van het farmaceutische produkt verrichte proeven van:
    - 1°. fysisch-chemische, biologische of micro-biologische aard;
    - 2°. farmacologische en toxicologische aard;
    - 3°. klinische aard;
  - j. etiketten of een ontwerp daarvan en verpakkingsmateriaal of een beschrijving daarvan, alsmede de tekst van de bijsluiter;
  - k. een opgave van de inhoud van elke handelsverpakking;
  - l. in geval een aanvraag een in het buitenland bereid farmaceutisch produkt betreft:
    - 1°. de naam en het adres van de fabrikant van het produkt;
    - 2°. een schriftelijke verklaring van de bevoegde overheidsinstantie in het land van de bereiding, inhoudende dat de onder 1° bedoelde fabrikant bevoegd is farmaceutische produkten te bereiden;
    - 3°. een schriftelijke verklaring van de bevoegde overheidsinstantie in het land van de bereiding, inhoudende hetzij dat het produkt aldaar in de handel mag worden gebracht hetzij, onder vermelding van de reden, dat het produkt niet in de handel mag worden gebracht;
  - m. een bewijs van betaling van de vergoeding, bedoeld in artikel 4, eerste lid.
3. Bij een aanvraag tot inschrijving moeten, in voldoende hoeveelheden voor onderzoek, monsters van het farmaceutische produkt en monsters van de werkzame bestanddelen van dat produkt worden overgelegd.
4. In geval een aanvraag tot inschrijving betrekking heeft op:
  - 1°. een farmaceutisch produkt, dat reeds bij de mens wordt toegepast en waarvan de kennis omtrent de werking en de bijwerkingen in voldoende mate is verbreid,
  - 2°. een farmaceutisch produkt, waarvan de samenstelling voor wat betreft de werkzame bestanddelen kwalitatief en kwantitatief gelijk is aan die van een farmaceutisch produkt dat reeds bij de mens wordt toegepast en waarvan de kennis omtrent de werking en de bijwerkingen in voldoende mate is verbreid,

3°. een farmaceutisch produkt, waarvan de bestanddelen reeds in een vergelijkbare verhouding zijn samengesteld in een farmaceutisch produkt dat reeds bij de mens wordt toegepast en waarvan de kennis omtrent de werking en de bijwerkingen in voldoende mate is verbreid,

mogen in plaats van de resultaten van de proeven, bedoeld in het tweede lid, onder i, publikaties over farmacologische, toxicologische en klinische proeven, verricht met betrekking tot de reeds bij de mens toegepaste farmaceutische produkten, waarin de in dit lid bedoelde werking is vermeld, worden overgelegd.

5. In geval een aanvraag tot inschrijving betrekking heeft op een farmaceutisch produkt, samengesteld uit bekende bestanddelen die in die samenstelling niet reeds als farmaceutisch produkt bij de mens worden toegepast, kunnen, voor wat betreft die bestanddelen, in plaats van de resultaten van de proeven, bedoeld in het tweede lid, onder i, publikaties over de proeven, verricht met betrekking tot de bekende bestanddelen, waarin de resultaten van die proeven zijn vermeld, worden overgelegd.

6. De ingevolge het tweede, vierde en vijfde lid, te verstrekken gegevens en bescheiden moeten zijn gesteld in het Nederlands, Frans, Duits of Engels. De in het tweede lid, onder d, genoemde gegevens moeten zijn gesteld in algemeen gebruikelijke termen en, indien door de Wereldgezondheidsorganisatie een benaming is aanbevolen, met gebruikmaking van die benaming.

7. Met betrekking tot de ingevolge het tweede, vierde en vijfde lid, te verstrekken gegevens en bescheiden zijn de voorschriften, vervat in de bij dit besluit behorende bijlage voor wat betreft farmaceutische specialités van toepassing en voor wat betreft farmaceutische preparaten van overeenkomstige toepassing.

8. De in het tweede lid, onder f en i, bedoelde gegevens moeten zijn opgesteld en ondertekend door deskundigen, die de vereiste technische capaciteiten of beroepskwalificaties bezitten.

9. De leden 2, onder i, 4 en 5 zijn niet van toepassing in geval een aanvraag tot inschrijving betrekking heeft op een farmaceutisch produkt, waarvan de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling en de bereidingswijze gelijk zijn aan die van een reeds in een register ingeschreven farmaceutisch produkt, en dat met dezelfde analyse- en andere controlemethodieken wordt onderzocht als het reeds in een register ingeschreven farmaceutisch produkt.

10. Een aanvraag tot inschrijving, welke moet zijn gedagtekend en door de aanvrager ondertekend, wordt per aangetekende brief bij het college ingediend.

### Artikel 3

1. In geval een farmaceutisch produkt onder dezelfde benaming in meer dan één farmaceutische vorm of in verschillende kwantitatieve samenstellingen in de handel zal worden gebracht, is voor elke farmaceutische vorm en voor elke kwantitatieve samenstelling van het produkt afzonderlijk een inschrijving in het desbetreffende register en een daartoe strekkende aanvraag tot inschrijving vereist.

2. In geval een farmaceutisch produkt in de handel zal worden gebracht in een farmaceutische vorm welke moet worden samengevoegd met een vloeistof en op de verpakking van het produkt of in de bijsluiters voor aanwending of gebruik verschillende concentraties worden opgegeven en die concentraties kwalitatief verschillende werkingen hebben, is eveneens voor elke concentratie afzonderlijk een inschrijving in het desbetreffende register en een daarop betrekking hebbende aanvraag tot inschrijving vereist.

### Artikel 4

1. Voor de behandeling van een aanvraag tot inschrijving in een register is door de aanvrager een vergoeding verschuldigd volgens een door Onze Minister vastgesteld tarief. De vergoeding bedraagt ten hoogste f 2540,-.

2. Onze Minister regelt de wijze van betaling van de vergoeding.
3. Onze Minister is bevoegd, indien bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven, een aanvrager op diens verzoek gedeeltelijk ontheffing te verlenen van de verplichting tot betaling van de ingevolge het eerste lid vastgestelde vergoeding.

#### **Artikel 5**

1. Het college bevestigt de aanvrager binnen acht dagen, de zaterdagen en de zon- en erkende feestdagen niet meegerekend, per aangetekende brief de ontvangst van elke aanvraag tot inschrijving in een register, onder vermelding van de datum van ontvangst en van het nummer waaronder het farmaceutische produkt in het desbetreffende register zal worden ingeschreven, indien op de aanvraag tot inschrijving gunstig wordt beslist.

2. In geval een aanvraag tot inschrijving niet alle gegevens en bescheiden, bedoeld in artikel 2 bevat, verzoekt het college bij de in het eerste lid bedoelde brief om toezending van de ontbrekende gegevens of bescheiden. In zodanig geval wordt de aanvraag niet in behandeling genomen alvorens de ontbrekende gegevens of bescheiden, welke per aangetekende brief moeten worden toegezonden, door het college zijn ontvangen.

3. Het college bevestigt de aanvrager binnen acht dagen, de zaterdagen en de zon- en erkende feestdagen niet meegerekend, per aangetekende brief de ontvangst van de ingevolge het tweede lid toegezonden gegevens of bescheiden, onder vermelding van de datum van ontvangst.

#### **Artikel 6**

Het college neemt bij de beoordeling van een aanvraag tot inschrijving in een register het gestelde in Hoofdstuk III van Deel III van de bij dit besluit behorende bijlage I in acht.

#### **Artikel 7**

1. Het college is bevoegd met betrekking tot een aanvraag tot inschrijving in een register, binnen 30 dagen na de datum van ontvangst van de aanvraag, dan wel in geval artikel 5, tweede lid, is toegepast, na de datum van ontvangst van de aldaar bedoelde gegevens of bescheiden, nadere schriftelijke inlichtingen van de aanvrager te verlangen, indien het college zulks noodzakelijk acht met het oog op de beoordeling van de kwaliteit of de werking, waaronder begrepen de werkzaamheid ten aanzien van de opgegeven indicaties en de bijwerkingen van het desbetreffende farmaceutische produkt.

2. Het college is tevens bevoegd gedurende de behandeling van een aanvraag tot inschrijving van de aanvrager de toezending te verlangen van monsters van de niet-werkzame bestanddelen van het farmaceutische produkt, alsmede van meer monsters als bedoeld in artikel 2, derde lid.

3. Een verzoek als bedoeld in het eerste onderscheidenlijk het tweede lid geschiedt per aangetekende brief.

4. De ingevolge het eerste en tweede lid verlangde nadere inlichtingen onderscheidenlijk monsters worden per aangetekende brief aan het college toegezonden. Het college bevestigt de aanvrager per aangetekende brief de ontvangst, onder vermelding van de datum van ontvangst.

#### **Artikel 8**

1. Het college stelt degeen die een aanvraag tot inschrijving in een register heeft ingediend, binnen 120 dagen na de datum van ontvangst van de aanvraag, dan wel in geval artikel 5, tweede lid, is toegepast, na de datum van ontvangst van de aldaar bedoelde gegevens of bescheiden, in kennis van zijn beslissing.

2. In geval het college gebruik maakt van zijn bevoegdheid, bedoeld in artikel 7, eerste lid, wordt de aanvang van het in het eerste lid van dit artikel genoemde tijdvak gerekend vanaf de datum van ontvangst van de nadere inlichtingen.

#### Artikel 9

1. Het college schrijft, behoudens in het geval van een daartoe strekkende beslissing op een beroep tegen een weigering als bedoeld in artikel 13, een farmaceutisch produkt slechts in het desbetreffende register in, indien:

- a. is voldaan aan het bepaalde in artikel 2;
- b. het produkt voldoet aan hetgeen is bepaald in artikel 3, eerste lid, onder a, van de wet;
- c. de analyse- en controlemethodieken, genoemd in artikel 2, tweede lid, onder f, geschikt zijn ter waarborging van de opgegeven kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van het produkt;
- d. de benaming van het produkt, in geval het een farmaceutische specialité betreft, niet gelijkloidend is aan die van een reeds ingeschreven farmaceutische specialité, met een voor wat de werkzame bestanddelen betreft andere kwalitatieve samenstelling;
- e. de benaming van het produkt, in geval het een farmaceutische specialité betreft, geen aanleiding tot misverstand kan geven ten aanzien van de werkzaamheid met betrekking tot de opgegeven indicaties of ten aanzien van de samenstelling, voor wat betreft de werkzame bestanddelen.

2. Het college is bevoegd af te wijken van het bepaalde in het eerste lid, onder d, in geval het betreft een farmaceutische specialité met een gelijke werking als die van een reeds ingeschreven en door dezelfde fabrikant bereide farmaceutische specialité.

3. Een inschrijving van een farmaceutisch produkt in een register geschiedt ten name van de aanvrager van de inschrijving.

4. Een inschrijving in een register geldt uitsluitend voor het farmaceutische produkt afkomstig van de bij de aanvraag vermelde fabrikant van het produkt.

#### Artikel 10

Het college schorst een inschrijving in een register voor een tijdvak van ten hoogste zes maanden:

- a. indien op grond van na de inschrijving ter kennis van het college gekomen feiten het ernstige vermoeden bestaat dat het desbetreffende farmaceutische produkt niet voldoet aan hetgeen is bepaald in artikel 3, eerste lid, onder a, 1°, van de wet;
- b. indien na de inschrijving het ernstige vermoeden bestaat dat de aanvraag tot inschrijving in het desbetreffende register valse gegevens of bescheiden bevat.

#### Artikel 11

Het college haalt een inschrijving in een register door:

- a. indien op grond van na de inschrijving ter kennis van het college gekomen feiten alsnog blijkt dat het desbetreffende farmaceutische produkt niet voldoet aan hetgeen is bepaald in artikel 3, eerste lid, onder a, 1°, van de wet;
- b. indien na de inschrijving blijkt dat de aanvraag tot inschrijving in het desbetreffende register valse gegevens of bescheiden bevat;
- c. op een per aangetekende brief gedaan verzoek van de registratiehouder, zijnde de fabrikant van het farmaceutische produkt, onderscheidenlijk van de registratiehouder, niet zijnde de fabrikant van het farmaceutische produkt, indien zijn verzoek is vergezeld van een verklaring van de fabrikant van het produkt, dat deze akkoord gaat met de doorhaling.

## Artikel 12

1. Een persoon als bedoeld in artikel 3, derde lid, tweede volzin, van de wet, die in persoon of bij gemachtigde aan een oproep, bedoeld in dat artikellid, gevolg geeft kan zich doen bijstaan door deskundigen.

2. Indien bij het horen van een in het eerste lid bedoelde persoon blijkt dat deze aan bij het college gerezen bedenkingen tegemoet kan komen, stelt het college hem daartoe, binnen een door het college te bepalen termijn, in de gelegenheid.

3. In het geval, bedoeld in het tweede lid, is artikel 8 niet van toepassing en neemt het college zijn beslissing zo spoedig mogelijk, doch uiterlijk binnen 120 dagen na afloop van de in het tweede lid bedoelde termijn.

## Artikel 13

Ingeval Onze beslissing op een beroep tegen een weigering of een doorhaling van een inschrijving in een register daartoe strekt, wordt binnen 14 dagen na de datum van ontvangst van die beslissing het desbetreffende farmaceutische produkt alsnog door het college in het desbetreffende register ingeschreven, onderscheidenlijk de doorhaling ongedaan gemaakt en het produkt onder het oorspronkelijke nummer opnieuw door het college in het desbetreffende register ingeschreven.

## Artikel 14

1. Het college geeft van een beslissing terzake van een aanvraag tot inschrijving in een register, onderscheidenlijk terzake van een schorsing en van een doorhaling van een inschrijving in een register kennis aan de hoofdinspecteur.

2. In gevallen van weigering, schorsing, opheffing van schorsing of doorhaling geschiedt de kennisgeving onverwijld. In gevallen van inschrijving geschiedt de kennisgeving zo spoedig mogelijk, onder vermelding van de datum en het nummer van de inschrijving, de naam van de registratiehouder, alsmede van de kwantitatieve samenstelling van de werkzame bestanddelen van het farmaceutische produkt, de wijze van gebruik en het indicatiegebied van het produkt.

3. Beslissingen tot inschrijving, schorsing, opheffing van schorsing of doorhaling worden door het college bekend gemaakt in de Nederlandse Staatscourant. Het college is bevoegd deze beslissingen tevens op andere wijze bekend te maken.

4. Het college maakt op gelijke wijze als bedoeld in het derde lid bekend beslissingen tot weigering van een inschrijving van farmaceutische producten als bedoeld in artikel II, leden 4-6, van de wet van 29 augustus 1975 (Stb. 519) tot nadere wijziging van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening.

5. De betrokkene die van een beslissing tot doorhaling bij Ons in beroep komt, is verplicht hiervan onverwijld per aangetekende brief kennis te geven aan het college. De eerste volzin is van overeenkomstige toepassing ten aanzien van een beslissing tot weigering van een inschrijving, betrekking hebbende op een farmaceutisch produkt als bedoeld in het vierde lid.

6. de bekendmaking van een in het vijfde lid bedoelde beslissing geschiedt eerst nadat die beslissing onherroepelijk is geworden.

7. Indien geen verlenging van een inschrijving in een register als bedoeld in artikel 3, tweede lid, van de wet heeft plaatsgevonden, wordt het vervallen van die inschrijving door het college aan de hoofdinspecteur medegedeeld en bekendgemaakt in de Nederlandse Staatscourant. Het college is bevoegd het vervallen van een inschrijving tevens op andere wijze bekend te maken.

## Artikel 15

1. Voor elke inschrijving van een farmaceutisch produkt is door de registratiehouder een jaarlijkse vergoeding verschuldigd volgens een door Onze Minister vastgesteld tarief. De vergoeding bedraagt ten hoogste f 847,-.

2. De vergoeding is voor de eerste maal verschuldigd op 1 januari van het jaar, volgend op het jaar waarin het farmaceutische produkt in een register is ingeschreven en vervolgens op 1 januari van elk daaropvolgend jaar.

3. Onze Minister regelt de wijze van betaling van de vergoeding en bepaalt daarbij tevens wanneer de betaling moet plaatsvinden.

4. Onze Minister is bevoegd, indien bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven, een registratiehouder op diens verzoek gedeeltelijk ontheffing te verlenen van de verplichting tot betaling van de ingevolge het eerste lid vastgestelde vergoeding. Zodanige ontheffing geldt slechts voor een jaar.

#### **Artikel 16**

De registratiehouder is verplicht, onverwijld nadat zulks te zijner kennis is gekomen, het college en de hoofdinspecteur per aangetekende brief mededeling te doen van:

a. een maatregel, inhoudende een verbod of een beperking van de aflevering van het farmaceutische produkt, welke door een overheidsinstantie in het buitenland is getroffen op grond van volksgezondheidsoverwegingen;

b. gegevens welke niet in het desbetreffende register zijn opgenomen en welke een nieuw element bevatten met betrekking tot

1°. de werking van het farmaceutische produkt, waaronder begrepen de werkzaamheid ten aanzien van de in het desbetreffende register opgenomen indicaties,

2°. de bijwerkingen van het farmaceutische produkt en de contra-indicaties.

#### **Artikel 17**

1. Het is verboden zonder voorafgaande goedkeuring van het college:

a. met betrekking tot een geregistreerd farmaceutisch produkt een wijziging aan te brengen, welke tot wijziging van een gegeven als bedoeld in artikel 2, tweede lid, onder b-h, zoals dat in het desbetreffende register is opgenomen, noopt;

b. met betrekking tot een farmaceutisch produkt, behorende tot die bedoeld in artikel II, leden 4-6, van de wet van 29 augustus 1975 (Stb. 519) een wijziging aan te brengen, welke tot wijziging van een gegeven als bedoeld in artikel 2, tweede lid, onder b-h, noopt.

2. Een verzoek om goedkeuring wordt per aangetekende brief bij het college ingediend door de registratiehouder onderscheidenlijk, in geval het betreft een farmaceutisch produkt als bedoeld in het eerste lid, onder b, door degeen die de aanvraag tot inschrijving heeft ingediend, zulks onder vermelding van de gegevens, noodzakelijk voor de beoordeling van het verzoek.

3. Het college geeft zo mogelijk binnen 30 dagen, doch uiterlijk binnen 120 dagen na de datum van ontvangst van het verzoek om goedkeuring van zijn beslissing per aangetekende brief kennis aan de betrokkene. In geval naar het oordeel van het college het nemen van een beslissing binnen 30 dagen niet mogelijk is, deelt het college zulks zo spoedig mogelijk na ontvangst van het verzoek per aangetekende brief aan de betrokkene mede.

4. Door een persoon als bedoeld in het tweede lid moet onverwijld per aangetekende brief aan het college kennis worden gegeven voor zover het betreft:

a. een wijziging van de niet-werkzame bestanddelen van het farmaceutische produkt, welke naar redelijkerwijs mag worden aangenomen geen invloed heeft op de werking van het produkt;

b. een wijziging van de bereidingswijze, welke naar redelijkerwijs mag worden aangenomen geen invloed heeft op de werking van het farmaceutische produkt.

5. Door een persoon als bedoeld in het tweede lid moet eveneens onverwijld per aangetekende brief aan het college kennis worden gegeven in ge-

val het betreft een wijziging van de gegevens, genoemd in artikel 2, tweede lid, onder a, j en k.

6. In geval naar het oordeel van het college een wijziging als bedoeld in het vierde lid wèl invloed heeft op de werking van het farmaceutische produkt, dan wel een wijziging van de tekst van de bijsluiter van dien aard is dat deze niet meer in overeenstemming is met de krachtens artikel 26, onder f, van de wet terzake gegeven voorschriften, deelt het college zulks onverwijld per aangetekende brief aan de betrokkene mede. In zodanig geval geldt het eerste lid en behandelt het college de in het vierde onderscheidenlijk vijfde lid bedoelde kennisgeving als een verzoek om goedkeuring als bedoeld in het tweede lid.

7. Het college brengt het desbetreffende register, in geval het betreft een farmaceutisch produkt als bedoeld in het eerste lid, onder a, in overeenstemming met de wijzigingen waarvoor goedkeuring is verleend en met de wijzigingen, bedoeld in het vierde en vijfde lid. In geval het betreft een farmaceutisch produkt als bedoeld in het eerste lid, onder b, wordt de desbetreffende aanvraag tot inschrijving geacht te zijn gewijzigd overeenkomstig de wijzigingen waarvoor goedkeuring is verleend en de wijzigingen, bedoeld in het vierde en vijfde lid.

8. Het college stelt de hoofdinspecteur in kennis van de in het zevende lid bedoelde wijzigingen.

### **Artikel 18**

1. Voor de behandeling van een verzoek om goedkeuring, bedoeld in artikel 17, tweede lid, alsmede voor de behandeling van een kennisgeving, bedoeld in het zesde lid van dat artikel, is door de betrokkene een vergoeding verschuldigd volgens een door Onze Minister vastgesteld tarief. De vergoeding bedraagt ten hoogste f 2540,—.

2. Onze Minister regelt de wijze van betaling van de vergoeding.

3. Onze Minister is bevoegd, indien bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven, een betrokkene op diens verzoek gedeeltelijk ontheffing te verlenen van de verplichting tot betaling van de vergoeding.

### **§ 3. E.E.G. procedure**

#### **Artikel 19**

1. Indien een houder van een registratie van een farmaceutische specialité het college overeenkomstig artikel 9, eerste lid, van de E.E.G.-richtlijn no. 75/319/EEG heeft verzocht de in artikel 20, eerste lid, onder b, bedoelde gegevens en bescheiden toe te zenden aan ten minste 5 andere lid-staten, handelt het college met betrekking tot dit verzoek overeenkomstig eerstgenoemd artikellid.

2. Indien het college overeenkomstig artikel 9, tweede lid, van de E.E.G.-richtlijn no. 75/319/EEG een in dat artikellid bedoeld dossier ontvangt, wordt dat dossier gelijk gesteld met een in artikel 2 bedoelde aanvraag tot inschrijving van de desbetreffende farmaceutische specialité in het desbetreffende register. De aanvraag wordt niet in behandeling genomen alvorens het in artikel 2, tweede lid, onder m, bedoelde bewijs van betaling door het college is ontvangen.

3. Het college beoordeelt een in het tweede lid bedoelde aanvraag uitsluitend op basis van de tot het dossier behorende gegevens en bescheiden. Indien het college tegen de inschrijving van een in het tweede lid bedoelde farmaceutische specialité bedenkingen heeft, handelt het college overeenkomstig artikel 10, tweede lid, van de E.E.G.-richtlijn no. 75/319/EEG. Het college neemt zijn beslissing terzake van de inschrijving met inachtneming van de termijn, genoemd in artikel 11, derde lid, eerste volzin, van de genoemde richtlijn; het college brengt zijn beslissing onverwijld ter kennis van het Comité, bedoeld in artikel 8 van die richtlijn.



## § 4. Register

### Artikel 20

1. Een register bestaat uit:
  - a. registerbladen;
  - b. de bij een aanvraag tot inschrijving in een register verstrekte gegevens en bescheiden zoals deze voor de inschrijving zijn aanvaard, of zoals deze zijn gewijzigd ingevolge artikel 17, dan wel de gegevens verstrekt ingevolge artikel 23, derde of elfde lid.
2. Onze Minister geeft, gehoord het college, voorschriften met betrekking tot:
  - a. het model van de in het eerste lid bedoelde registerbladen;
  - b. de wijze van inschrijving in een register en van de doorhaling van een inschrijving, alsmede de wijze waarop de schorsing van een inschrijving en het in artikel 14, zevende lid, bedoelde vervallen van een inschrijving in het register wordt aangegeven;
  - c. de bewaring van een register;
  - d. het verstrekken van inzage in het in het eerste lid, onder a, bedoelde deel van het register en het verstrekken van afschriften van op registerbladen vermelde gegevens;
  - e. de te betalen vergoeding voor het verstrekken van de onder d bedoelde afschriften.

## § 5. Bijzondere bepalingen

### Artikel 21

1. In afwijking van het bepaalde in artikel 3, eerste lid, tweede volzin, van de wet kan een aanvraag tot inschrijving van een in het buitenland bereid farmaceutisch produkt in het desbetreffende register eveneens worden ingediend door een in een andere lid-staat gevestigde persoon, rechtspersoon daaronder begrepen, die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen van dat produkt.
2. Artikel 3, vijfde lid, van de wet is niet van toepassing ten aanzien van farmaceutische produkten, behorende tot één der categorieën, vermeld op de bij dit besluit behorende bijlage II.
3. Artikel 3, vijfde lid, van de wet is voor wat betreft het bereiden en invoeren eveneens niet van toepassing ten aanzien van farmaceutische produkten welke uitsluitend in het buitenland in de handel zullen worden gebracht.

### Artikel 22

Ingeval een inschrijving in een register is doorgehaald op grond van een verzoek van de registratiehouder of geen verlenging van een inschrijving in een register als bedoeld in artikel 3, tweede lid, van de wet heeft plaatsgevonden, gelden met betrekking tot het desbetreffende farmaceutische produkt de verboden, vervat in artikel 3, vijfde lid, van de wet, met uitzondering van die welke betrekking hebben op het bereiden en invoeren, niet gedurende een termijn van 12 maanden na de datum waarop de inschrijving is doorgehaald onderscheidenlijk is vervallen.

### Artikel 23

1. Een farmaceutisch produkt mag ter aflevering in Nederland uitsluitend worden ingevoerd door de houder van de registratie van dat produkt.
2. Een persoon, die een farmaceutisch produkt zoals het in een andere lid-staat in de handel is gebracht vanuit die lid-staat wenst in te voeren kan

op zijn verzoek overeenkomstig de volgende leden door het college als registratiehouder in het desbetreffende register worden opgenomen:

a. indien het een produkt betreft dat:

1.° in kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling gelijk is aan een farmaceutisch produkt, geregistreerd op grond van een in artikel 3, eerste lid, van de wet bedoelde aanvraag, hetzij nagenoeg gelijk is aan een zodanig geregistreerd farmaceutisch produkt en dezelfde werking heeft als dat produkt,

2.° is bereid door dezelfde fabrikant als die van het geregistreerde produkt, hetzij is bereid door een andere fabrikant, behorende tot hetzelfde concern als de fabrikant van het geregistreerde produkt, dan wel door een licentiehouder van de fabrikant van het geregistreerde produkt,

3.° dezelfde farmaceutische vorm heeft als het onder 1° bedoelde geregistreerde produkt;

b. indien het een farmaceutische specialité betreft welke zowel in Nederland als in de desbetreffende lid-staat is toegelaten overeenkomstig de artikelen 9-11 van de E.E.G.-richtlijn no. 75/319/EEG.

3. Een in het tweede lid bedoeld verzoek met betrekking tot een in dat lid, onder a, bedoeld produkt moet de volgende gegevens bevatten:

a. de naam en het adres van de verzoeker;

b. de naam van de lid-staat van waaruit het farmaceutische produkt zal worden ingevoerd;

c. de benaming waaronder het in te voeren produkt in de onder b bedoelde lid-staat in de handel wordt gebracht;

d. de naam en het adres van degeen die voor het in de handel brengen van het produkt in de onder b bedoelde lid-staat verantwoordelijk is;

e. de vermelding van de farmaceutische vorm van het in te voeren produkt;

f. de benaming van het in het tweede lid, onder a, bedoelde geregistreerde farmaceutische produkt en het nummer waaronder dat produkt in het register is ingeschreven;

g. de benaming waaronder het in te voeren produkt in de handel zal worden gebracht.

4. Een in het derde lid bedoeld verzoek, hetwelk moet zijn gedagtekend en door de verzoeker ondertekend, wordt per aangetekende brief bij het college ingediend, vergezeld van een voor onderzoek van het farmaceutische produkt voldoende aantal handelsverpakkingen waarin het in de desbetreffende lid-staat in de handel wordt gebracht.

5. Aan een in het derde lid bedoeld verzoek wordt door het college, zo nodig na onderzoek van het in te voeren farmaceutische produkt, gevolg gegeven, indien naar het oordeel van het college redelijkerwijs mag worden aangenomen dat het produkt voldoet aan hetgeen in het tweede lid, onder a, is gesteld.

6. Indien het college ter vaststelling van hetgeen in het tweede lid, onder a, is gesteld, de beschikking over gegevens inzake de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van het in te voeren farmaceutische produkt, of in bijzondere gevallen inzake de bereidingswijze van dat produkt, noodzakelijk acht, verzoekt het college, zo nodig door tussenkomst van Onze Minister, aan de instantie die terzake van het in het derde lid bedoelde produkt vergunning heeft verleend voor het in de in dat lid, onder b, bedoelde lid-staat in de handel brengen om toezending van de desbetreffende gegevens.

7. Indien het college gevolg geeft aan een in het derde lid bedoeld verzoek, wordt het farmaceutische produkt zoals het in de handel zal worden gebracht door het college in het desbetreffende register ingeschreven ten name van de in het derde lid, onder a, bedoelde verzoeker.

8. Het college stelt een in het derde lid, onder a, bedoelde verzoeker zo spoedig mogelijk, doch, behoudens overmacht, uiterlijk binnen 45 dagen na de datum van ontvangst van het verzoek, per aangetekende brief in kennis van zijn beslissing; bij toepassing van het zevende lid wordt bij die kennisgeving vermeld de datum waarop en het nummer waaronder het produkt zoals het door de verzoeker in de handel zal worden gebracht in het desbetreffende

de register is ingeschreven. Het college zendt een afschrift van de kennisgeving toe aan de hoofdinspecteur en maakt een inschrijving bekend in de Nederlandse Staatscourant.

9. In geval na toepassing van het zevende lid een ander dan een in dat lid bedoelde registratiehouder hetzelfde farmaceutische produkt uit dezelfde lid-staat wenst in te voeren, wordt het produkt zoals het door die andere persoon in de handel zal worden gebracht op zijn verzoek in het desbetreffende register ingeschreven te zijnen name. Een desbetreffend verzoek moet de in het derde lid bedoelde gegevens bevatten, zijn gedagtekend en door de verzoeker ondertekend, en per aangetekende brief bij het college worden ingediend. Het college stelt de verzoeker binnen 15 dagen na de datum van ontvangst van het verzoek per aangetekende brief in kennis van de datum waarop en het nummer waaronder het produkt zoals het door die persoon in de handel zal worden gebracht in het desbetreffende register is ingeschreven. De laatste volzin van het achtste lid is van toepassing.

10. Een inschrijving ingevolge het zevende en negende lid geldt uitsluitend voor dezelfde indicaties, contra-indicaties, bijwerkingen, dosering, wijze van gebruik en wijze van toediening als die van het in het tweede lid, onder a, bedoelde geregistreerde farmaceutische produkt.

11. Een in het tweede lid bedoeld verzoek met betrekking tot een in dat lid, onder b, bedoelde farmaceutische specialité moet de volgende gegevens bevatten:

- a. de naam en het adres van de verzoeker;
- b. de benaming van de in te voeren farmaceutische specialité en het nummer waaronder die farmaceutische specialité in het register is ingeschreven;
- c. de naam van de lid-staat van waaruit de farmaceutische specialité zal worden ingevoerd;
- d. de benaming waaronder de in te voeren farmaceutische specialité in de handel zal worden gebracht.

12. Een in het elfde lid bedoeld verzoek, hetwelk moet zijn gedagtekend en door de verzoeker ondertekend, wordt per aangetekende brief bij het college ingediend.

13. Het college stelt de in het elfde lid, onder a, bedoelde verzoeker binnen 15 dagen na de datum van ontvangst van het verzoek per aangetekende brief in kennis van de datum waarop en het nummer waaronder de in het elfde lid, onder b, bedoelde farmaceutische specialité zoals deze door de verzoeker in de handel zal worden gebracht in het desbetreffende register te zijnen name is ingeschreven. De laatste volzin van het achtste lid is van toepassing.

14. Een inschrijving ingevolge het dertiende lid geldt uitsluitend voor dezelfde indicaties, contra-indicaties, bijwerkingen, dosering, wijze van gebruik en wijze van toediening als die van de in het tweede lid, onder b, bedoelde geregistreerde farmaceutische specialité.

15. Voor de behandeling van een in het derde, negende en elfde lid bedoeld verzoek is door de verzoeker een vergoeding verschuldigd volgens een door Onze Minister vastgesteld tarief. Onze Minister regelt de wijze van betaling van de vergoeding.

16. Het college schorst een inschrijving ingevolge het zevende en negende onderscheidenlijk het dertiende lid, indien de inschrijving van het desbetreffende in het tweede lid bedoelde geregistreerde farmaceutische produkt wordt geschorst en wel voor hetzelfde tijdvak als dat waarvoor de inschrijving van laatstbedoeld produkt is geschorst.

17. Het college haalt een inschrijving ingevolge het zevende, negende en dertiende door:

- a. indien de inschrijving van het desbetreffende in het tweede lid bedoelde geregistreerde farmaceutische produkt wordt doorgehaald of vervalst;
- b. op een per aangetekende brief gedaan verzoek van de registratiehouder.

18. Artikel 13 is van toepassing voor wat betreft een beroep, bij Ons ingesteld tegen een weigering tot inschrijving als in dit artikel bedoeld. Ingeval de inschrijving van een in het tweede lid, onder a of b, bedoeld geregistreerd far-

maceutisch produkt is doorgehaald en dat produkt ingevolge het bepaalde in artikel 13 opnieuw in het desbetreffende register wordt ingeschreven, wordt het desbetreffende produkt, waarvan de inschrijving ingevolge het zeventiende lid, onder a, is doorgehaald, op dezelfde datum eveneens opnieuw in het desbetreffende register onder het oorspronkelijke nummer ingeschreven.

## **§ 6. Overgangs- en slotbepalingen**

### **Artikel 24**

1. Bij een in artikel 2 bedoelde aanvraag tot inschrijving van farmaceutische produkten, bedoeld in artikel II, vierde en zesde lid, van de wet van 29 augustus 1975 (Stb. 519), in het desbetreffende register, behoeven de in artikel 2, tweede lid, onder e, f en i, genoemde gegevens eerst te worden verstrekt nadat daarom door het college is verzocht.

2. De in artikel 4, eerste lid, bedoelde vergoeding voor de behandeling van een aanvraag tot inschrijving in het desbetreffende register is niet verschuldigd voor farmaceutische preparaten, voor de aflevering waarvan de hoofdinspecteur vóór het in werking treden van dit besluit krachtens artikel 3, eerste lid, van het Besluit farmaceutische preparaten, zoals dat luidde onmiddellijk vóór het in werking treden van dit besluit, toestemming heeft verleend.

3. De artikelen 7, eerste lid, en 8 zijn voor wat betreft de daarin genoemde termijnen niet van toepassing met betrekking tot de in het eerste lid bedoelde farmaceutische produkten.

### **Artikel 25**

1. Degeen die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen van een farmaceutisch produkt als bedoeld in artikel II, vierde, vijfde of zesde lid, van de wet van 29 augustus 1975 (Stb. 519) is, zolang het in artikel 3, vijfde lid, van de wet vervatte verbod ten aanzien van dat produkt niet geldt, voor dat produkt een jaarlijkse vergoeding verschuldigd volgens een door Onze Minister vastgesteld tarief.

2. De in het eerste lid bedoelde vergoeding is voor de eerste maal verschuldigd op 1 januari van het jaar, volgende op het jaar waarin dit besluit in werking is getreden en vervolgens op 1 januari van elk daaropvolgend jaar zolang de beslissing op de aanvraag tot inschrijving in het desbetreffende register van een in het eerste lid bedoeld produkt nog niet onherroepelijk is geworden. Artikel 15, leden 3 en 4, is van overeenkomstige toepassing, met dien verstande dat in het vierde lid in plaats van «een registratiehouder» wordt gelezen: «degeen die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen».

### **Artikel 26**

Artikel 16 is van overeenkomstige toepassing ten aanzien van een in artikel 25, eerste lid, bedoelde persoon, met dien verstande dat in onderdeel b, aanhef, van eerstgenoemd artikel in plaats van «gegevens welke niet in het desbetreffende register zijn opgenomen» wordt gelezen: «gegevens welke niet bij de aanvraag tot inschrijving zijn verstrekt» en in dat onderdeel, onder 1°, in plaats van «in het desbetreffende register opgenomen indicaties» wordt gelezen: «de bij de aanvraag opgegeven indicaties».

### **Artikel 27**

1. Een farmaceutisch produkt als bedoeld in artikel II, vierde, vijfde of zesde lid, van de wet van 29 augustus 1975 (Stb. 519) mag na verloop van de in het vierde lid van dat artikel genoemde termijn, zolang het in artikel 3, vijfde lid, van de wet vervatte verbod ten aanzien van dat produkt niet geldt, ter af-

levering in Nederland uitsluitend worden ingevoerd door de persoon die een aanvraag tot inschrijving van dat produkt in het desbetreffende register heeft ingediend.

2. Een persoon, niet zijnde een persoon als bedoeld in het eerste lid, die een farmaceutisch produkt zoals het in een andere lid-staat in de handel is gebracht vanuit die lid-staat wenst in te voeren kan bij het college een verzoek tot inschrijving van dat produkt in het desbetreffende register indienen indien het een farmaceutisch produkt betreft dat:

a. in kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling gelijk is aan een in het eerste lid bedoeld produkt, waarvoor een in artikel 3, eerste lid, van de wet bedoelde aanvraag is ingediend, hetzij nagenoeg gelijk is aan een zodanig in het eerste lid bedoeld produkt en dezelfde werking heeft als dat produkt;

b. is bereid door dezelfde fabrikant als die van het onder a bedoelde produkt, hetzij is bereid door een andere fabrikant, behorende tot hetzelfde concern als de fabrikant van het onder a bedoelde produkt, dan wel door een licentiehouder van de fabrikant van het onder a bedoelde produkt;

c. dezelfde farmaceutische vorm heeft als het onder a bedoelde produkt.

3. Een in het tweede lid bedoeld verzoek moet de volgende gegevens bevatten:

a. de gegevens, genoemd in artikel 23, derde lid, onder a-e en g;

b. de benaming van het in het tweede lid, onder a, bedoelde produkt en het in artikel 5, eerste lid, bedoelde nummer.

4. Een in het tweede lid bedoeld verzoek, hetwelk moet zijn gedagtekend en door de aanvrager ondertekend, wordt per aangetekende brief bij het college ingediend, vergezeld van een voor onderzoek van het farmaceutische produkt voldoende aantal handelsverpakkingen waarin het in de desbetreffende lid-staat in de handel wordt gebracht.

5. Indien naar het oordeel van het college, zo nodig na onderzoek van het in te voeren farmaceutische produkt, redelijkerwijs mag worden aangenomen dat dat produkt voldoet aan hetgeen in het tweede lid is gesteld, geldt ten aanzien van dat produkt en ten aanzien van degeen die met betrekking tot dat produkt een in dat lid bedoeld verzoek heeft ingediend het verbod, vervat in artikel 3, vijfde lid, van de wet niet tot de eerste dag van de derde kalendermaand na de dag waarop de beslissing op de aanvraag tot inschrijving van het in het tweede lid, onder a, bedoelde produkt onherroepelijk is geworden.

6. Indien het college ter vaststelling van hetgeen in het tweede lid is gesteld, de beschikking over gegevens inzake de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van het in te voeren farmaceutische produkt, of in bijzondere gevallen inzake de bereidingswijze van dat produkt, noodzakelijk acht, verzoekt het college, zo nodig door tussenkomst van Onze Minister, aan de instantie die terzake van het in te voeren produkt vergunning heeft verleend voor het in de handel brengen in de lid-staat, vermeld in het in het tweede lid bedoelde verzoek, om toezending van de desbetreffende gegevens.

7. Het college stelt een in het tweede lid bedoelde verzoeker zo spoedig mogelijk, doch, behoudens overmacht, uiterlijk binnen 45 dagen na de datum van ontvangst van het verzoek, per aangetekende brief in kennis van zijn beslissing; in geval naar het oordeel van het college wordt aangenomen dat het in te voeren farmaceutische produkt voldoet aan hetgeen in het tweede lid is gesteld, wordt bij die kennisgeving het nummer vermeld waaronder het farmaceutische produkt zoals het door de verzoeker in de handel zal worden gebracht in het desbetreffende register zal worden ingeschreven, indien op de aanvraag tot inschrijving van het in het tweede lid, onder a, bedoelde produkt gunstig wordt beslist. Het college zendt een afschrift van de kennisgeving toe aan de hoofdinspecteur.

8. In geval met betrekking tot een farmaceutisch produkt het vijfde lid van toepassing is en een ander dan de in dat lid bedoelde persoon hetzelfde farmaceutische produkt uit dezelfde lid-staat wenst in te voeren, geldt dat lid eveneens ten aanzien van die persoon, nadat deze op zijn verzoek tot inschrijving een kennisgeving als in het tiende lid bedoeld heeft ontvangen.

9. Een in het achtste lid bedoeld verzoek moet de in het derde lid bedoelde gegevens bevatten, zijn gedagtekend en door de verzoeker ondertekend, en per aangetekende brief bij het college worden ingediend.

10. Het college stelt de het achtste lid bedoelde verzoeker binnen 15 dagen na ontvangst van het verzoek per aangetekende brief in kennis van het nummer waaronder het farmaceutische produkt zoals het door de verzoeker in de handel zal worden gebracht in het desbetreffende register zal worden ingeschreven, indien op de aanvraag tot inschrijving van het in het tweede lid, onder a, bedoelde produkt gunstig wordt beslist. Het college zendt een afschrift van de kennisgeving toe aan de hoofdinspecteur.

11. In de bijsluiter met betrekking tot een produkt als bedoeld in het vijfde lid mogen uitsluitend de indicaties, contra-indicaties, bijwerkingen, dosering, wijze van gebruik en wijze van toediening worden vermeld, welke bij de aanvraag tot inschrijving van het in het tweede lid, onder a, bedoelde produkt zijn opgegeven.

12. Indien een in het tweede lid, onder a, bedoeld produkt door het college in het desbetreffende register wordt ingeschreven, schrijft het college op dezelfde datum het in het vijfde lid bedoelde farmaceutische produkt zoals het door de in dat lid bedoelde persoon en zoals het door de in het achtste lid bedoelde persoon in de handel wordt gebracht in het desbetreffende register in ten name van de desbetreffende persoon. De inschrijving van een in het vijfde lid bedoeld farmaceutisch produkt geldt uitsluitend voor dezelfde indicaties, contra-indicaties, bijwerkingen, dosering, wijze van toediening als die van het in het tweede lid, onder a, bedoelde produkt na inschrijving daarvan.

13. Voor de behandeling van een in het tweede en achtste lid bedoeld verzoek is door de verzoeker een vergoeding verschuldigd volgens een door Onze Minister vastgesteld tarief. Onze Minister regelt de wijze van betaling van de vergoeding.

14. Artikel 25 is van overeenkomstige toepassing ten aanzien van de personen, bedoeld in het vijfde en achtste lid.

15. Het college schorst een inschrijving ingevolge het twaalfde lid, indien de inschrijving van het geregistreerde desbetreffende farmaceutische produkt als bedoeld in het tweede lid, onder a, wordt geschorst en wel voor hetzelfde tijdvak als dat waarvoor de inschrijving van laatstbedoeld produkt is geschorst.

16. Het college haalt een inschrijving ingevolge het twaalfde lid door:  
a. indien de inschrijving van het geregistreerde desbetreffende farmaceutische produkt als bedoeld in het tweede lid, onder a, wordt doorgehaald of vervalt;

b. op een per aangetekende brief gedaan verzoek van de registratiehouder.

#### **Artikel 28**

Dit besluit kan worden aangehaald als: Besluit registratie geneesmiddelen.

#### **Artikel 29**

Dit besluit treedt in werking op het tijdstip waarop de wet van 29 augustus 1975 (Stb. 519) in werking treedt.

Lasten en bevelen dat dit besluit met de daarbij behorende nota van toelichting in het Staatsblad zal worden geplaatst en dat daarvan afschrift zal worden gezonden aan de Raad van State en aan de Algemene Rekenkamer.

Soestdijk, 8 september 1977

Juliana

De Staatssecretaris van Volksgezondheid en Milieuhygiëne,  
Hendriks

Uitgegeven de *elfde* oktober 1977

De Minister van Justitie,  
De Gaay Fortman

BIJLAGE<sup>1</sup>

DEEL 1

FYSISCH-CHEMISCHE, BIOLOGISCHE OF MICRO-BIOLOGISCHE PROEVEN  
OP FARMACEUTISCHE SPECIALITEITEN

A. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN DE  
BESTANDDELEN

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 4, tweede alinea, punt 3, van Richtlijn nr. 65/65/EEG, bij de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

1. Onder kwalitatieve samenstelling van alle bestanddelen van de specialiteit moet worden verstaan de benaming of de beschrijving:

- van het werkzame bestanddeel of van de werkzame bestanddelen,
- van het bestanddeel of de bestanddelen van het excipiëns, ongeacht hun aard en de gebruikte hoeveelheid, met inbegrip van kleurstoffen, conserveermiddelen, stabilisatoren, verdikkingsmiddelen, emulgatoren, smaakverbeterende stoffen, aromatische stoffen, enz.,
- van de bestanddelen, die aan het middel zijn farmaceutische vorm geven en die met het middel worden ingenomen of, in het algemeen aan de patiënt worden toegediend, zoals capsules, gelatinecapsules, cachets, omhulsels van capsules voor rectale toediening, enz.

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

2. Onder «algemeen gebruikelijke termen» ter aanduiding van de bestanddelen van de specialiteit dient men, onverminderd de overige gegevens, bedoeld in artikel 4, tweede alinea, punt 3, van genoemde richtlijn, te verstaan:

- bij producten welke voorkomen in de Europese farmacopee of, indien zulks niet het geval is, in de nationale farmacopee van één van de lid-staten: verplicht, de hoofdenaming in de betreffende monografie, onder verwijzing naar de bedoelde 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: de aanduiding door de toekomstige «E»-nummers die daarvoor zullen worden vastgesteld bij een toekomstige richtlijn van de Raad betreffende de aanpassing van de wettelijke voorschriften van de lid-staten inzake kleurstoffen die kunnen worden gebruikt in voor farmaceutische specialiteiten bestemde waren.

3. Ter aanduiding van de kwantitatieve samenstelling van de werkzame bestanddelen van de specialiteit dient, naar gelang van de farmaceutische vorm, voor de werkzame bestanddelen het gewicht of het aantal internationale eenheden te worden aangegeven, hetzij per in te nemen eenheid, hetzij per gewichts- of volume-eenheid.

<sup>1</sup> Bijlage bij de EEG-richtlijn nr. 75/318/EEG (Pb. Europese Gemeenschappen van 9 juni 1975)

Deze gegevens dienen te worden aangevuld:

- bij injecteerbare preparaten: met het gewicht van elk werkzaam bestanddeel per recipiënt, rekening houdend met het volume dat kan worden gebruikt,
- bij specialiteiten, die in druppelvorm worden toegediend: met het gewicht van elk werkzaam bestanddeel per aantal druppels dat overeen komt met een gemiddelde gebruikseenheid,
- bij siropen, emulsies, granula en andere farmaceutische vormen van geneesmiddelen die volgens een bepaalde maat moeten worden toegediend: het gewicht van elk werkzaam bestanddeel per maateenheid.

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

Biologische eenheden van chemisch niet bepaalde producten waarover geen voldoende bibliografische documentatie voorhanden is, dienen zo te worden uitgedrukt dat op ondubbelzinnige wijze de werkzaamheid van de stof wordt aangegeven.

## B. BESCHRIJVING VAN DE BEREIDINGSWIJZE

De krachtens artikel 4, tweede alinea, punt 4, van richtlijn 65/65/EEG, bij de aanvraag om een vergunning gevoegde «korte beschrijving van de bereidingswijze» moet een bevredigend inzicht geven van de aard van de verrichte handelingen.

Hiertoe moet de beschrijving ten minste bevatten:

- de verschillende fabricagefasen, zodat men kan nagaan of de voor de farmaceutische vormgeving gebruikte methodes niet kunnen leiden tot verandering van de bestanddelen,
  - in geval van continue productie, alle inlichtingen over de waarborgen betreffende de homogeniteit van het eindpreparaat,
  - het daadwerkelijk gebruikte fabricagevoorschrift, met kwantitatieve opgaven van alle gebruikte stoffen, waarbij de hoeveelheden excipientia evenwel bij benadering kunnen worden opgegeven, voor zover de farmaceutische vorm dit nodig maakt; producten die gedurende de fabricage verdwijnen, moeten worden vermeld,
  - de opgave van de fabricagestadia waarin monsternemingen plaatsvinden met het oog op de proeven tijdens het fabricageproces, wanneer dit blijkens andere gegevens uit het dossier noodzakelijk is voor de kwaliteitscontrole van de specialiteit.

## C. CONTROLE DER GRONDSTOFFEN

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

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 4, tweede alinea, punten 7 en 8, van Richtlijn nr. 65/65/EEG, bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, omvatten met name de resultaten van de proeven die betrekking hebben op de kwaliteitscontrole van alle bestanddelen die zijn gebruikt. Zij worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

### 1. *In de farmacopeeën opgenomen grondstoffen*

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



Voor de overige produkten kan iedere lid-staat voor fabricages die op zijn grondgebied plaatsvinden, de naleving van zijn nationale farmacopee voorschrijven.

Voor de toepassing van het bepaalde in artikel 4, tweede alinea, punt 7, van Richtlijn nr. 65/65/EEG is het voldoende dat de bestanddelen in overeenstemming zijn met de voorschriften van de Europese farmacopee of van de farmacopee van één der lid-staten. In dit geval kan de beschrijving van de analysemethoden worden vervangen door de gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

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

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

De kleurstoffen dienen in alle gevallen te voldoen aan de eisen van een toekomstige richtlijn van de Raad betreffende de aanpassing van de wettelijke voorschriften van de lid-staten inzake kleurstoffen die kunnen worden gebruikt in voor farmaceutische specialiteiten bestemde waren.

Bij het routine-onderzoek van elke partij van een bepaalde grondstof is alleen de inachtneming van dat gedeelte van de farmacopee verplicht dat betrekking heeft op de controle (zuiverheid en gehalte), terwijl niet alle identiteitskenmerken noodzakelijkerwijs behoeven te worden geverifieerd, voor zover met behulp van de gekozen kenmerken een ondubbelzinnige karakterisering mogelijk is. De hierboven genoemde verwijzing naar de monografie van de farmacopee, dient dan te worden vergezeld van nadere gegevens hieromtrent.

Voor het geval dat de specificatie van een monografie van de Europese farmacopee of van de nationale farmacopee van een lid-staat onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van het produkt te waarborgen kunnen de bevoegde instanties van de aanvrager een meer passende specificatie eisen.

## *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 hoofdstuk A, punt 2, dient te worden aangevuld met de commerciële of de wetenschappelijke synoniemen;

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

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

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

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

De standaardafwijking en de betrouwbaarheid van de methode en de grenzen waarbinnen de resultaten aanvaardbaar zijn, dienen nauwkeurig te worden aangegeven en eventueel te worden gemotiveerd.

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

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

#### D. CONTROLES OP DE TUSSENPRODUKTEN TIJDENS DE VERVAARDIGING

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 4, tweede alinea, punt 7 en 8, van Richtlijn nr. 65/75/EEG bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles die men op de tussenprodukten tijdens de vervaardiging kan verrichten teneinde zich van de bestendigheid van de technologische eigenschappen en het regelmatige verloop van de vervaardiging te vergewissen.

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

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

#### E. CONTROLE OP HET EINDPRODUKT

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 4, tweede alinea, punt 7 en 8, van Richtlijn nr. 65/65/EEG bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles op het eindprodukt. Zij worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

##### 1. *Algemene eigenschappen van de verschillende farmaceutische vormen*

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

Ter oriëntatie worden, onder voorbehoud van eventuele voorschriften van de Europese farmacopee of van de nationale farmacopeeën van de lidstaten, in punt 5 de algemene eigenschappen genoemd die voor verschillende farmaceutische vormen gecontroleerd moeten worden.

Deze controles hebben, telkens wanneer zulks nodig is, betrekking op de bepaling van het gemiddelde gewicht en de toegelaten spreiding, de mechanische, fysische of microbiologische proeven, op de organoleptische eigenschappen, zoals helderheid, kleur en smaak, op fysische eigenschappen, zo-

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

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

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

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

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

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

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

## *3. Identificatie en gehaltebepaling van de bestanddelen van het excipiëns*

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

Met de voor de identificatie van de kleurstoffen beschreven techniek moet kunnen worden nagegaan of zij voorkomen in de lijst van een toekomstige richtlijn van de Raad betreffende de aanpassing van de wettelijke voorschriften van de lid-staten, inzake kleurstoffen die kunnen worden gebruikt in voor farmaceutische specialiteiten bestemde waren.

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

## *4. Proeven betreffende de onschadelijkheid*

Los van de toxicologisch-farmacologische proeven die met de aanvraag om 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 onschadelijkheid of lokale verdraagzaamheid bij proefdieren, zulks telkens wanneer deze proeven als routineproeven nodig zijn ter controle van de kwaliteit van het produkt.

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

Deze eisen worden gegeven ter oriëntatie en onder voorbehoud van eventuele voorschriften in de Europese farmacopee of de nationale farmacopeeën van de lid-staten; bijvoorbeeld de microbiologische controle op bereidingen die via de mond worden ingenomen, moet worden verricht op basis van de voorschriften van de Europese farmacopee.

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

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

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

Zuurbestendige preparaten (tabletten, capsules van harde en zachte gelatine en granules): behalve de speciale eisen voor elke farmaceutische vorm, de resistentieduur in kunstmatig maagsap met vermelding van de voor de vaststelling daarvan gebruikte methode; uiteenvaltijd in kunstmatig maagsap met vermelding van de voor de vaststelling daarvan gebruikte methode.

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

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

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

Injectiepreparaten: kleur, volume en toegelaten spreiding van dit volume; pH, helderheid van de oplossingen, toegelaten grootte van de deeltjes in geval van suspensies; controle van de steriliteit, met beschrijving van de methoden; behoudens bijzondere gevallen, test op de afwezigheid van pyrogene stoffen met beschrijving van de methode voor preparaten met een volume van 10 milliliter of meer.

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

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

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

Suspensies: kleur; wanneer zich bezinksels vormen, resuspendeerbaarheid.

Emulsies: kleur; aard; stabiliteit.

Zetpillen en ovula: kleur; gewicht en toegelaten spreiding van het gewicht per eenheid; smelttemperatuur of uiteenvaltijd met vermelding van de methoden.

Aërosolen: beschrijving van het recipiënt en van het ventiel met nadere gegevens over de afgifte; toegelaten grootte der deeltjes wanneer het produkt bestemd is voor inhalatie.

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

Siropen, oplossingen, enz.: kleur, uiterlijk.

## F. HOUDBAARHEIDSPROEVEN

De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 4, tweede alinea, punt 6 en 7, van Richtlijn nr. 65/65/EEG bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende voorschriften verstrekt.

De onderzoeken op grond waarvan de door de aanvrager voorgestelde houdbaarheidstermijn kon worden bepaald, worden beschreven.

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

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

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

## DEEL II

### Toxicologische en farmacologische proeven

De gegevens en bescheiden, die overeenkomstig artikel 4, tweede alinea, punt 8, van Richtlijn nr. 65/65/EEG bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, worden overgelegd overeenkomstig de voorschriften van de hoofdstukken I en II.

## HOOFDSTUK I

### Uitvoering van de proeven

#### A. INLEIDING

Uit de toxicologische en farmacologische proeven moeten blijken:

1. de toxiciteitsgrenzen en de eventuele gevaarlijke of ongewenste bijwerkingen in de voor menselijk gebruik aangegeven omstandigheden, bij de vaststelling van welke werkingen rekening wordt gehouden met de ernst van de ziekte-toestand;
2. de farmacologische eigenschappen in kwalitatief en kwantitatief verband met het aanbevolen gebruik bij de mens. Alle resultaten moeten betrouwbaar zijn en algemene geldigheid bezitten. Voor zover zulks zinvol is, moet bij het uitwerken van de methoden van onderzoek en bij de evaluatie van de resultaten gebruik worden gemaakt van wiskundig-statistische methoden.

Bovendien is het noodzakelijk de klinici voor te lichten omtrent de mogelijke bruikbaarheid van het produkt in de therapie.

## B. TOXICITEIT

### 1. Toxiciteit bij eenmalige toediening (acute toxiciteit)

Onder acute toxiciteitsproef wordt verstaan de kwalitatieve en kwantitatieve bestudering van de toxiciteitsverschijnselen die zich kunnen voordoen na eenmalige toediening van de werkzame stoffen van de specialiteit in de mengverhouding waarin zij in de specialiteit aanwezig zijn.

Telkens wanneer zulks mogelijk is, moet het produkt in zijn farmaceutische vorm worden onderworpen aan een acute-toxiciteitsproef.

Deze studie moet de waargenomen symptomen beschrijven, met inbegrip van de lokale verschijnselen, en, voor zover mogelijk, de LD50 aangeven met het 95%-betrouwbaarheidsinterval. De waarnemingsduur van de proefdieren moet door de deskundige worden gepreciseerd en mag niet minder dan één week bedragen.

De acute-toxiciteitsproef moet op ten minste twee soorten zoogdieren van een bepaalde stam worden uitgevoerd, waarbij het produkt normaliter langs ten minste twee wegen wordt toegediend: de ene dient gelijk of gelijkwaardig te zijn aan die welke voor menselijk gebruik wordt aanbevolen, terwijl bij de andere de zekerheid moet bestaan dat het produkt wordt geresorbeerd. De proef moet worden verricht op een gelijk aantal mannelijke en vrouwelijke dieren.

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

### 2. Toxiciteit bij herhaalde toediening (sub-acute en chronische toxiciteit)

De toxiciteitsproeven bij herhaalde toediening hebben ten doel de functionele 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 in welke omstandigheden, afhankelijk van de doseringen, deze veranderingen zich voordoen.

In het algemeen is het wenselijk twee proeven te nemen: een korte, van twee tot vier weken, en een langere, waarvan de duur afhankelijk is van de klinische toepassingsomstandigheden. Laatstgenoemde proef heeft ten doel, de experimentele onschadelijkheidsgrenzen van het onderzochte produkt vast te stellen en duurt gewoonlijk drie tot zes maanden.

Voor farmaceutische specialiteiten die in één enkele dosis aan de mens moeten worden toegediend, dient een enkele proef van twee tot vier weken te worden uitgevoerd.

Indien degene die verantwoordelijk is voor de te nemen proeven het in verband met de te verwachten gebruiksduur bij de mens dienstig acht voor de proeven 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.

De toxiciteitsproeven met herhaalde toediening moeten op twee soorten zoogdieren worden uitgevoerd, waarvan er één niet tot de orde der knaagdieren mag behoren; bij de keuze van de wijze van toediening moet rekening worden gehouden met de wijze van toediening die voor therapeutisch gebruik is voorgeschreven en met de 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 tolerantie-marge van het produkt bij het dier worden bepaald.

Indien mogelijk en in elk geval bij proeven op kleine knaagdieren, moet bij de opzet van de proef en bij de controles rekening worden gehouden met de belangrijkheid van het betrokken probleem en moeten betrouwbaarheids-grenzen worden vastgesteld.

De beoordeling van de toxische werking geschiedt op basis van het onderzoek van het gedrag, de groei, het bloedbeeld en de functieproeven, in het bijzonder die welke betrekking hebben op de excretie-organen, 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 kunnen de chronische-toxiciteitsproeven op lange termijn op gepaste en door de proefnemer verantwoorde wijze worden vereenvoudigd, behalve wanneer bij het onderzoek van de acute en sub-acute toxiciteit potentialisatieverschijnselen of nieuwe toxische effecten aan de dag zijn getreden. Met deze reeds bekende en volgens de voorschriften van deze richtlijn bestudeerde stoffen worden die stoffen gelijkgesteld welke na een ten minste driejarige en zeer verbreide toepassing bij de behandeling van zieken en na gecontroleerde onderzoeken onschadelijk zijn gebleken.

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

#### C. TOXICITEIT VOOR DE FOETUS

Deze proef bestaat in het onderzoeken van de ongebornen vrucht op toxische, met name teratogene, verschijnselen wanneer het onderzochte product aan het wijfje is toegediend tijdens de dracht.

Hoewel deze proeven tot dusver slechts een beperkte prognostische waarde hebben bij transpositie van de resultaten op de mens, wordt aangenomen dat zij belangrijke gegevens kunnen opleveren wanneer er zich bijvoorbeeld resorptie, anomalieën, enzovoorts voordoen.

Het achterwege laten van deze proeven, hetzij voor geneesmiddelen die normaliter niet worden gebruikt door vrouwen die kinderen kunnen krijgen, hetzij in andere gevallen, moet voldoende worden gemotiveerd.

Bedoelde proeven moeten op ten minste twee diersoorten worden toegepast: op konijnen (behorende tot een ras dat gevoelig is voor substanties die erkend toxisch zijn voor de foetus) en op ratten of muizen (onder vermelding van de stam) of eventueel een andere diersoort.

De bijzonderheden van de proef (aantal dieren, doses, ogenblik van toediening en criteria voor de beoordeling van de resultaten) 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. ONDERZOEK VAN DE VOORTPLANTINGSFUNCTIE

Indien de resultaten van de andere proeven aanwijzingen bevatten op grond waarvan schadelijke gevolgen voor de nakomelingen of veranderingen in de vruchtbaarheid van man of vrouw kunnen worden vermoed, dient de vruchtbaarheid op adequate wijze te worden gecontroleerd.

#### E. KANKERVERWEKKENDE EFFECTEN

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

1. produkten die een nauwe chemische verwantschap vertonen met verbindingen waarvan is gebleken dat zij kankerverwekkend of medekankerverwekkend zijn;

2. produkten die bij het toxicologische onderzoek op lange termijn verdachte verschijnselen hebben teweeggebracht.

Ook kunnen er dergelijke proeven worden verlangd voor produkten die mogelijk gedurende een lange levensperiode regelmatig zullen worden toegediend.

## F. FARMACODYNAMICA

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

Dit onderzoek moet op tweeërlei wijze worden verricht.

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

In de tweede plaats moet een algemene karakterisering van het produkt worden verstrekt, waarbij bijzondere aandacht dient te worden geschonken aan de mogelijkheid van secundaire werkingen. In het algemeen behoren de voornaamste functies, zowel van het vegetatieve als van het sociale leven te worden onderzocht en dit des te grondiger naarmate de doses die secundaire bijwerkingen kunnen teweegbrengen, dichter liggen bij de doses die de hoofdwervingen veroorzaken, waarvoor het produkt wordt aanbevolen.

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

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

Combinaties van werkzame stoffen kunnen het resultaat zijn van hetzij farmacologische premissen, hetzij klinische indicaties.

In het eerste geval moet het farmacodynamische onderzoek de werkingen aantonen die de combinatie als zodanig voor klinisch gebruik aanbevelenswaardig maken.

In het tweede geval, waarin de wetenschappelijke rechtvaardiging van de combinatie op de klinische beproeving gebaseerd moet zijn, dient te worden nagegaan of de van de combinatie verwachte uitwerkingen kunnen worden aangetoond bij dieren en moet hij tenminste de belangrijkheid van de secundaire werkingen controleren.

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

## G. FARMACOKINETICA

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

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



De gegevens betreffende de verdeling en de eliminatie zijn noodzakelijk voor chemo-therapeutische produkten (antibiotica, enz.) en voor produkten waarvan het gebruik op niet-farmacodynamische effecten berust (met name talrijke middelen voor het stellen van de diagnose, enz.), alsook in alle gevallen waarin de verkregen gegevens onmisbaar zijn voor de toepassing van produkten bij de mens.

Bij produkten met een farmacodynamische werking is het farmacokinetische onderzoek wenselijk.

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

## H. PRODUKTEN VOOR LOKALE TOEPASSING

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 produkt op de beschadigde huid. Uitsluitend wanneer is bewezen dat de resorptie onder deze omstandigheden verwaarloosbaar is, kan worden afgezien van de proeven inzake toxiciteit bij herhaalde niet lokale toepassing, de proeven inzake toxiciteit voor de foetus en de controle van de voortplantingsfunctie.

Indien evenwel bij de klinische proefneming resorptie wordt aangetoond, moeten de toxicologische proeven op dieren worden verricht en, in voorkomend geval op de foetus.

In alle gevallen moeten de proeven tot vaststelling van de lokale verdraagzaamheid na herhaalde toediening bijzonder zorgvuldig worden uitgevoerd, en histologische controles omvatten; onderzoek naar de mogelijkheid van sensibilisatie moet in overweging worden genomen en in de in paragraaf E genoemde gevallen moet het kankerverwekkend vermogen worden onderzocht.

## HOOFDSTUK II

### Overlegging van de gegevens en bescheiden

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

- a. een inleiding ter bepaling van het onderwerp, eventueel met literatuuropgave;
- b. een gedetailleerde beschrijving van de opzet der proeven, met een motivering voor het eventueel ontbreken van sommige van de hierboven voorgeschreven proeven, een omschrijving van de gevolgde methoden, de apparaten en het materiaal waarvan gebruik werd gemaakt, de soort, het ras of de stam der proefdieren, hun herkomst, hun aantal en de omstandigheden waaronder zij werden gelegerd en gevoederd en onder meer of zij al dan niet vrij van specifieke ziektekiemen («SPF») waren;
- c. alle belangrijke, zowel gunstige als ongunstige, resultaten die werden verkregen, de oorspronkelijke gegevens, zo gedetailleerd dat zij een kritische beoordeling mogelijk maken, onafhankelijk van de interpretatie die de auteur eraan geeft; ter verklaring en als voorbeeld kunnen de resultaten vergezeld gaan van kymogrammen, micro-foto's, enz.;
- d. een statistische beoordeling van de resultaten, indien de opzet der proeven zulks impliceren en de variabiliteit;

- e. een objectieve beschouwing over de verkregen resultaten met de conclusies omtrent de toxicologische en farmacologische eigenschappen van het produkt, de veiligheidsmarges bij het dier en eventuele bijwerkingen, de toepassingsgebieden, de werkzame doses en de mogelijke onverenigbaarheden;
- f. alle gegevens die nodig zijn om de klinicus zo goed mogelijk voor te lichten omtrent het nut van het voorgelegde produkt; de bespreking moet worden aangevuld met suggesties aangaande de behandelingsmogelijkheden in geval van acute vergiftigingen en bijwerkingen bij de mens;
- g. een samenvatting en nauwkeurige bibliografische verwijzingen.

### DEEL III

#### Klinische proeven

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 4, tweede alinea, punt 8, van Richtlijn nr. 65/65/EEG bij de aanvraag van een vergunning moeten worden gevoegd, worden overgelegd overeenkomstig de in de hoofdstukken I en II vervatte voorschriften.

#### HOOFDSTUK I

##### Uitvoering van de proeven

1. De klinische en experimenteel therapeutische proeven moeten altijd worden voorafgegaan door toxicologische en farmacologische proeven welke op proefdieren zijn uitgevoerd volgens de desbetreffende normen van deze richtlijn. De klinicus dient kennis te nemen van de conclusies van het toxicologische en farmacologische onderzoek en de aanvragen dient het volledige verslag ter beschikking te stellen van de klinicus.
2. Het is noodzakelijk dat de klinische proeven worden uitgevoerd als «controlled clinical trials». De manier waarop deze worden uitgevoerd, zal van geval tot geval variëren en zal mede worden bepaald door overwegingen van ethische aard. Zo kan het soms van meer belang zijn, de therapeutische werking van een nieuwe specialiteit te vergelijken met die van een reeds toegepast geneesmiddel waarvan de therapeutische waarde algemeen bekend is, dan met die van een placebo.
3. Zoveel mogelijk, doch vooral bij onderzoeken waarbij de werking van het produkt niet objectief meetbaar is, dient gebruik te worden gemaakt van gecontroleerde proeven volgens de dubbelblindmethode.
4. Indien voor het vaststellen van de therapeutische werking statistische methoden moeten worden toegepast, is het van wezenlijk belang dat de bij de proeven aangelegde criteria voldoende nauwkeurig zijn om een statistische bewerking mogelijk te maken. Het betrekken van grote aantallen patiënten in een onderzoek mag in geen geval worden gezien als mogelijke vervanging van een goed uitgevoerde gecontroleerde proef.

#### HOOFDSTUK II

##### Overlegging van de bescheiden en gegevens

1. De krachtens artikel 4, tweede alinea, punt 8, van Richtlijn nr. 65/65/EEG over te leggen klinische gegevens moeten een voldoende gefundeerd en wetenschappelijk verantwoord oordeel mogelijk maken over de vraag of de specialiteit voldoet aan de criteria voor het afgeven van de vergunning voor het in de handel brengen. Een eerste vereiste is daarom dat de resultaten van alle uitgevoerde klinische proeven, zowel de gunstige als de ongunstige, worden overgelegd.
2. De overgelegde resultaten van de proeven moeten zijn gesplitst in:

## A. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS (Humane farmacologie)

1. Indien de mogelijkheid daartoe bestaat, moeten gegevens worden overgelegd betreffende de resultaten van:

- a. proeven waarin de farmacologische effecten tot uiting komen;
- b. proeven waaruit duidelijk het farmacodynamische mechanisme dat aan de therapeutische werking ten grondslag ligt, blijkt;
- c. proeven waaruit duidelijk de biochemische omzetting (metabolisme) en de essentiële farmacokinetische elementen blijken.

Indien deze gegevens geheel of gedeeltelijk ontbreken, moet zulks worden gemotiveerd.

Treden tijdens de proeven onvoorziene werkingen aan de dag, dan dienen de oorspronkelijke toxicologische en farmacologische experimenten op dieren te worden overgedaan en dienovereenkomstig te worden uitgebreid.

2. Wanneer het geneesmiddel bestemd is voor langdurige toediening, moeten gegevens worden overgelegd over de eventuele veranderingen in de farmacologische werking na herhaalde toediening.

3. Wanneer het produkt gewoonlijk gelijk met andere geneesmiddelen moet worden gebruikt, dienen er gegevens te worden overgelegd over proeven waarbij deze geneesmiddelen gezamenlijk worden toegediend, ten einde eventuele veranderingen in de farmacologische werking aan het licht te brengen.

4. Alle bijwerkingen welke tijdens deze proeven worden waargenomen, moeten afzonderlijk worden opgegeven.

## B. KLINISCHE GEGEVENS

### 1. Gegevens van individuele aard – Ziektegeschiedenis van de patiënt

De overgelegde gegevens betreffende de klinische en experimenteel-therapeutische proeven moeten voldoende gedetailleerd zijn om een objectief oordeel mogelijk te maken. In beginsel moeten deze proeven plaatsvinden in een kliniek.

Het doel van de proeven, alsmede de aangelegde beoordelingscriteria, zowel de positieve als de negatieve, dienen te worden vermeld.

De volgende gegevens dienen door iedere onderzoeker onder opgave van zijn naam, adres, functies, universitaire graden en ziekenhuiswerkzaamheden, alsmede van de plaats van behandeling, voor iedere patiënt afzonderlijk te worden ingewonnen:

1. Identificatie van de patiënt (bijvoorbeeld door middel van het dossiernummer);
2. criteria volgens welke de patiënt bij de proeven werd betrokken;
3. leeftijd van de patiënt;
4. geslacht van de patiënt;
5. de diagnose en de indicatie waarvoor het produkt werd toegediend, alsmede de antecedenten van de patiënt. Elk ter zake doend gegeven over eventuele andere ziekten van de patiënt dient te worden vermeld;
6. de dosering en wijze van toediening van het produkt;
7. de frequentie van de toediening en de daarbij genomen voorzorgen;
8. de duur van de behandeling en van de hierop aansluitende periode waarin de patiënt werd geobserveerd;
9. bijzonderheden over eerder of gelijktijdig, dat wil zeggen tijdens de gehele onderzoeksperiode, toegediende geneesmiddelen;
10. zo nodig, het gevolgde dieet;
11. alle resultaten van de klinische proeven (inclusief de ongunstige of negatieve resultaten), met volledige opgave van de klinische waarnemingen en van de resultaten, van voor de beoordeling van de aanvraag noodzakelijke objectieve proeven met betrekking tot de werkzaamheid (radiologische en

elektrische proeven, zoals elektroëncefalogrammen of electrocardiogrammen, laboratoriumanalyses, functieproeven, enz.); de gevolgde methodes moeten worden opgegeven, evenals de betekenis van de verschillende waargenomen afwijkingen (variatie van de methode, individuele variatie, invloed van de medicatie);

12. alle informatie betreffende de geconstateerde, al dan niet schadelijke bijwerkingen, evenals de naar aanleiding daarvan getroffen maatregelen; het oorzakelijke verband moet met dezelfde zorgvuldigheid worden onderzocht als gebruikelijk is voor het vaststellen van een therapeutische werking;

13. een conclusie voor elk bijzonder geval.

Indien één of meer van de onder de punten 1 tot en met 13 genoemde elementen ontbreekt, moet dit worden gemotiveerd.

De vorenbedoelde gegevens dienen te worden toegezonden aan de bevoegde autoriteiten.

Deze kunnen hier geheel of gedeeltelijk van afzien indien het een zeer omvangrijke documentatie betreft of indien andere redenen van gelijke aard zulks rechtvaardigen en in zoverre er evenwel geen twijfel bestaat over de gegrondheid van de samenvatting en de conclusies, bedoeld in punt 2 hierna.

Degene die verantwoordelijk is voor het op de markt brengen van de farmaceutische specialiteit treft alle nodige maatregelen ten einde er voor te zorgen dat de oorspronkelijke documenten die ten grondslag hebben gelegen aan de overgelegde gegevens, alsmede het codesysteem waarmee het verband kan worden gelegd tussen deze documenten en de betrokken patiënten, gedurende ten minste vijf jaar worden bewaard, te rekenen vanaf de dag van toezending van het dossier aan de bevoegde autoriteit.

## 2. *Samenvatting en conclusies*

1. De klinische en experimenteel-therapeutische waarnemingen, bijeengebracht volgens de punten 1 tot en met 13 van paragraaf 1, moeten worden samengevat, waarbij een overzicht wordt gegeven van de proeven en de resultaten daarvan; hierbij moet met name worden vermeld:

a. het aantal behandelde patiënten, met opgave van de verdeling naar geslacht;

b. selectie en samenstelling (volgens leeftijd) van de groepen waarop het onderzoek en de vergelijkende proeven worden uitgevoerd;

c. het aantal patiënten dat de behandeling voortijdig heeft afgebroken, alsmede de redenen daarvan;

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;

e. de frequentie van de waargenomen bijwerkingen;

f. nadere gegevens over proefpersonen met een zekere gevoeligheid voor bepaalde aandoeningen (bejaarden, kinderen, zwangere vrouwen of vrouwen in de vruchtbare periode) of waarvan de fysiologische of pathologische toestand in aanmerking moet worden genomen;

g. een statistische beoordeling van de resultaten, indien de opzet der proeven en de variabiliteit hiertoe nopen.

2. De proefnemer moet tenslotte algemene conclusies trekken, waarbij hij zich binnen het kader van het uitgevoerde experimentele onderzoek uitsprekt over het niet schadelijke karakter bij normaal gebruik, de tolerantie, de therapeutische werking van het produkt, met alle nuttige bijzonderheden over indicaties en contra-indicaties, dosering, gemiddelde duur van de behandeling en eventueel bijzondere voorzorgen bij het gebruik en klinische symptomen van overdosering.

## C. ALGEMENE BESCHOUWINGEN

1. De clinicus moet 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 de proeven zijn uitgesloten.

2. Voor een nieuwe combinatie met een therapeutisch oogmerk moeten dezelfde gegevens worden overgelegd als voor een nieuw geneesmiddel en uit die gegevens moet blijken dat de nieuwe combinatie wat de onschadelijkheid en de werkzaamheid betreft gerechtvaardigd is.

## HOOFDSTUK III

### Onderzoek van de aanvragen om een vergunning voor het in de handel brengen van een farmaceutische specialiteit

Bij de beoordeling van de uit hoofde van artikel 4 van Richtlijn nr. 65/65/EEG ingediende aanvragen gaan de bevoegde instanties der lid-staten uit van de volgende beginselen:

1. De beoordeling van een aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen wordt gebaseerd op klinische c.q. experimenteel-therapeutische proeven betreffende de therapeutische werking en het niet schadelijke karakter bij normaal gebruik van het betrokken produkt, met inachtneming van de indicaties bij de mens. De therapeutische voordelen moeten prevaleren boven de potentiële risico's.

2. Klinische verklaringen over de therapeutische werking en het niet schadelijke karakter bij normaal gebruik van een specialiteit kunnen niet worden geaccepteerd als adequaat bewijs als ze niet wetenschappelijk zijn gestaafd.

3. Het aantonen van de farmacodynamische werking bij de mens is op zichzelf niet voldoende om conclusies omtrent een eventuele therapeutische werking te rechtvaardigen.

4. De waarde van gegevens betreffende de therapeutische werking en het niet schadelijke karakter bij normaal gebruik van een specialiteit wordt sterk vergroot indien deze gegevens afkomstig zijn van verscheidene bevoegde en onafhankelijke onderzoekers.

5. Wanneer de aanvrager voor bepaalde indicaties kan aantonen geen nadere inlichtingen te kunnen verstrekken over de therapeutische werking en het niet schadelijke karakter bij normaal gebruik omdat:

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

b. de stand der wetenschap het niet mogelijk maakt volledige inlichtingen te verstrekken,

c. algemeen aanvaarde beginselen van medisch-ethisch karakter verhinderen dat deze inlichtingen worden ingewonnen. Kan de vergunning voor het in de handel brengen worden afgegeven met de volgende beperkingen:

a. de betreffende specialiteit kan slechts worden afgeleverd op medisch voorschrift en in voorkomende gevallen mag de toediening ervan slechts onder strenge medische controle plaatsvinden, eventueel in een ziekenhuis,

b. de gebruiksaanwijzing en alle overige medische informatie dienen de aandacht van de arts te vestigen op het feit dat bepaalde, met name te noemen aspecten van de betreffende specialiteit nog onvoldoende bekend zijn.

Behoort bij Koninklijk besluit van 8 september 1977, Stb. 587.

Mij bekend,

De Staatssecretaris van Volksgezondheid en Milieuhygiëne,  
Hendriks

## Bijlage II, behorende bij het Besluit registratie geneesmiddelen

Farmaceutische produkten ten aanzien waarvan artikel 3, vijfde lid, van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening niet van toepassing is:

1. homeopatische farmaceutische produkten, ten aanzien waarvan artikel 4, eerste of derde lid, van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening geen toepassing heeft gevonden;

2. radioactieve farmaceutische produkten;

3. farmaceutische produkten, welke uitsluitend één of meer van de navolgende substanties als werkzaam bestanddeel bevatten:

Acidum aceticum (tot en met 30%)

Acidum hydrochloricum dilutum

Adeps Lanae hydrosus

Aether cum Spiritu

Alcohol alle sterkten

Ammonia (tot en met 10%)

Aqua Aurantii Floris

Aqua Foeniculi

Aqua Hamamelidis

Aqua Menthae piperitae

Aqua Rosae

Argenti Nitras in bacillis

Collodium

Collodium cum Oleo Ricini

Glycerinum

Glycerinum cum Solutio Camphorae spirituosa

Liquor Formadehydi saponatus

Lotio contra Pityriasis

Paraformaldehydi tabletten

Pulvis Acidi Salicylici cum Talco

Sapo aromaticus

Solutio Camphorae spirituosa

Solutio Formaldehydi (tot en met 10%)

Solutio Hydrogenii Peroxydi (tot en met 3%)

Solutio Iodii spirituosa 2% (buisje max. 3 ml)

Spiritus dilutus cum Acido salicylico 1%

Spiritus Ketonatus dilutus cum Mentholo 2%

Spiritus saponatus

Succus Liquiritiae

Succus Liquiritiae of Succus Liquiritiae deglycyrrhizinatus gemengd met zelfstandigheden, ten aanzien waarvan artikel 4, eerste of derde lid, van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening geen toepassing heeft gevonden

Succus Liquiritiae of Succus Liquiritiae deglycyrrhizinatus gemengd met Ammonii Chloridum

Talcum cum Mentholo 2%;

4. allergenen.

Behoort bij Koninklijk besluit van 8 september -1977, Stb. 537.

Mij bekend,

De Staatssecretaris van Volksgezondheid en Milieuhygiëne,  
Hendriks.

### Algemeen

Bij de wet van 29 augustus 1975 (Stb. 519) – verder genoemd de wijzigingswet – werd de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening – verder genoemd de wet – gewijzigd met het oog op de aanpassing aan de krachtens het Verdrag tot oprichting van de Europese Economische Gemeenschap en krachtens het Verdrag tot instelling van de Benelux Economische Unie tot stand gekomen bindende regelingen. Deze bindende regelingen zijn vervat in:

- a. het Reglement, behorende bij de beschikking van het Comité van Ministers van de Benelux Economische Unie van 18 oktober 1972 inzake de harmonisatie der wetgevingen betreffende farmaceutische specialiteiten en geprefabriceerde geneesmiddelen voor menselijk gebruik, welke in de drie Beneluxlanden in de handel zijn of daartoe bestemd zijn, M(72)21 (Pb. Benelux 1972-7);
- b. de Richtlijn van de Raad van de Europese Economische Gemeenschap van 26 januari 1965 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten (Pb. E.E.G. van 9 februari 1965);
- c. de Tweede Richtlijn van voornoemde Raad van 20 mei 1975 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten (Pb. E.E.G. van 9 juni 1975);
- d. de Richtlijn van voornoemde Raad van 20 mei 1975 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lid-staten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven of farmaceutische specialiteiten (Pb. E.E.G. van 9 juni 1975).

Het Besluit registratie geneesmiddelen beoogt een verdere aanpassing aan de onder b–d genoemde bindende regelingen en vervangt de paragrafen 2 en 7 van het Besluit verpakte geneesmiddelen (Stb. 1963, 336), betrekking hebbende op de registratie van verpakte geneesmiddelen. In het Besluit registratie geneesmiddelen zijn vooralsnog geen bepalingen opgenomen ter verdere aanpassing aan het onder a genoemde Reglement, zulks in verband met een nieuwe ontwikkeling in het kader van de Benelux, welke zal leiden tot een herziening van de genoemde regeling.

Als gevolg van de uitspraak van het Hof van Justitie van de Europese Gemeenschappen, betreffende een verzoek aan het Hof krachtens artikel 177 van het E.E.G. Verdrag van het kantongerecht te Rotterdam, met betrekking tot de zogenaamde parallel-import van geneesmiddelen is in het besluit eveneens een regeling terzake opgenomen. De kern van het probleem van de zogenaamde parallel-import is gelegen in het feit dat geen zekerheid bestaat dat het middel in de lid-staat van waaruit het wordt geïmporteerd identiek is aan een produkt dat in Nederland is toegelaten en dat de zogenaamde parallel-importeur, omdat hij het produkt betreft van de groothandel in de desbetreffende lid-staat, terzake van het geïmporteerde produkt niet de beschikking heeft over de noodzakelijke gegevens ter identificatie van dat produkt. Het komt namelijk voor dat een produkt van een bepaalde fabrikant in het ene land in een andere samenstelling door de bevoegde autoriteit wordt toegelaten dan in een ander land, of dat bijvoorbeeld een nationaal bevoegde autoriteit een produkt slechts accepteert met een gewijzigde bereidingswijze of met een andere controlemethodiek. De desbetreffende regeling is vervat in de artikelen 23 en 27, waarbij rekening is gehouden met terzake gedane suggesties van genoemd Hof. De regeling is besproken met vertegenwoordigers van de Commissie van de Europese Gemeenschappen, die zich met de grondslagen van de regeling hebben kunnen verenigen.

Door de genoemde commissie wordt thans een voorstel uitgewerkt tot wijziging van de voorafgaand, onder b en c genoemde richtlijnen, zulks teneinde een harmonisatie van de wetgevingen met betrekking tot de parallelimport te bewerkstelligen. Het Besluit registratie geneesmiddelen is ingedeeld in de volgende paragrafen:

- § 1. Definities (artikel 1);
- § 2. Registratie-procedure (artikelen 2 t/m 18);
- § 3. E.E.G.-procedure (artikel 19);
- § 4. Register (artikel 20);
- § 5. Bijzondere bepalingen (artikelen 21 t/m 23);
- § 6. Overgangs- en slotbepalingen (artikelen 24 t/m 29).

### Artikelen

*Artikel 2.* De registratie-procedure wordt ingeleid met een aanvraag tot inschrijving in het register van farmaceutische specialités of van farmaceutische preparaten, waarbij moet worden gebruik gemaakt van een door het college vastgesteld formulier. De aanvraag moet krachtens artikel 3, eerste lid, van de wet worden ingediend door de in Nederland gevestigde fabrikant of importeur, dan wel in geval een ander in Nederland gevestigd persoon, rechtspersoon daaronder begrepen, dan de fabrikant of importeur voor het in Nederland in de handel brengen van een farmaceutisch produkt verantwoordelijk zal zijn, door deze laatste. Het vereiste van het in Nederland gevestigd zijn, geldt evenwel ingevolge artikel 21, eerste lid, niet ten aanzien van in andere lid-staten gevestigde personen.

De leden 2-5 bepalen welke gegevens de aanvraag tot inschrijving moet bevatten. De gevraagde gegevens zijn noodzakelijk teneinde te kunnen beoordelen of een farmaceutisch produkt voldoet aan de bij artikel 3, eerste lid, onder a, van de wet gestelde criteria en voorts of wordt voldaan aan voorschriften, gegeven krachtens artikel 26, onder f, van de wet (vide artikel 3, eerste lid, onder b, van de wet). Deze gegevens komen overeen met die welke voor de beoordeling van een farmaceutisch produkt moeten worden verstrekt ingevolge artikel 4 van de in het algemene deel onder b genoemde richtlijn. De desbetreffende gegevens moeten krachtens het *zevende lid* voldoen aan de eisen welke terzake zijn gesteld in de bijlage, behorende bij de in het algemene deel onder d genoemde richtlijn.

Ingevolge *artikel 3* is voor elke farmaceutische vorm, kwantitatieve samenstelling of concentratie van een farmaceutisch produkt een afzonderlijke inschrijving in het register en derhalve ook een afzonderlijke aanvraag tot inschrijving vereist.

De reden voor dit vereiste is gelegen in het feit dat verschillen in farmaceutische vorm, kwantitatieve samenstelling of concentratie van een farmaceutisch produkt een verschil in werking met zich kunnen brengen.

In *artikel 4* is met het oog op de kosten, welke voor de overheid voortvloeien uit de behandeling van een aanvraag tot inschrijving in het register, een regeling opgenomen met betrekking tot de vergoeding welke door de aanvrager moet worden betaald. Artikel 26, onder f, van de wet bevat de basis voor zodanige regeling.

Het *derde lid* opent de mogelijkheid tot het verlenen van een gedeeltelijke ontheffing van de verplichting tot betaling van de ingevolge het eerste lid vastgestelde vergoeding. Deze bepaling is opgenomen in het bijzonder met het oog op farmaceutische produkten welke door de zeldzaamheid van de aandoening waarbij ze worden toegepast, een geringe omzet hebben.

De in *artikel 5* voorgeschreven procedure is van belang in verband met de termijn van 120 dagen, genoemd in artikel 8, waarbinnen het college in beginsel zijn beslissing moet hebben genomen.



*Artikel 6* vloeit voort uit hetgeen is bepaald in Hoofdstuk III van Deel III van de bijlage, behorende bij de in het algemene deel onder d genoemde richtlijn.

*Artikel 7* maakt het voor het college mogelijk nadere schriftelijke inlichtingen van de aanvrager te verlangen in de gevallen, waarin de bij de aanvraag verstrekte gegevens onvoldoende staven dat het farmaceutische produkt voldoet aan de criteria, welke bij artikel 3, eerste lid, onder a, van de wet zijn gesteld voor de inschrijving in het register.

*Artikel 8* stelt in het belang van de aanvrager van een inschrijving in het register de termijn vast, waarbinnen het college in beginsel zijn beslissing zal moeten nemen.

Rekening is gehouden met de gevallen waarin door het college om ontbrekende gegevens als bedoeld in artikel 5, tweede lid, wordt gevraagd, of door het college gebruik wordt gemaakt van zijn bevoegdheid tot het vragen van nadere inlichtingen bedoeld in artikel 7, eerste lid.

*Artikel 9* bevat de inschrijvingsgronden. Deze zijn nagenoeg gelijk aan de thans geldende. Het vierde lid is in het bijzonder van belang voor wat betreft farmaceutische preparaten. Het komt namelijk voor dat verschillende fabrikanten een farmaceutisch preparaat bereiden dat onder dezelfde algemene benaming in de handel wordt gebracht. De bereidingswijze en de toegepaste analyse-methodieken zijn echter niet altijd gelijk.

*Artikelen 10 en 11.* Het spreekt voor zich dat, wanneer na de inschrijving van een farmaceutisch produkt in het register op grond van in de praktijk opgedane ervaring het ernstige vermoeden bestaat dat, of alsnog blijkt dat het produkt bij normaal gebruik schadelijk is voor de gezondheid van de mens of niet werkzaam is ten aanzien van de opgegeven indicaties, het produkt in het belang van de volksgezondheid uit de handel zal moeten worden genomen. De onderhavige artikelen openen hiertoe de mogelijkheid, hetzij, ingeval het om een ernstig vermoeden gaat om de inschrijving tijdelijk te schorsen, hetzij, wanneer alsnog blijkt dat het farmaceutische produkt schadelijk is of niet werkzaam is in vorenbedoelde zin om de inschrijving door te halen. De in artikel 10, onder b, en de in artikel 11, onder b, vermelde grond is in overeenstemming met hetgeen terzake in artikel 36 van de tweede E.E.G.-richtlijn no. 75/319/EEG is bepaald. Met betrekking tot artikel 11, onder c, zij nog opgemerkt dat een doorhaling van een inschrijving in het register op verzoek slechts zal kunnen plaatsvinden indien de fabrikant van het produkt daarmee akkoord gaat. Deze akkoordverklaring is in het bijzonder van belang voor de buitenlandse fabrikant; immers na een doorhaling mag het produkt niet meer in de handel worden gebracht. In geval een registratiehouder een produkt niet meer wenst in te voeren moet de buitenlandse fabrikant het recht hebben een andere importeur voor zijn produkt te vinden.

*Artikel 12* bevat een uitwerking met betrekking tot de in artikel 3, derde lid, van de wet vervatte verplichting van het college de betrokkene te horen alvorens een beslissing tot weigering van een inschrijving onderscheidenlijk tot schorsing of doorhaling van een inschrijving te nemen.

In het *tweede lid* wordt voor de betrokkene de mogelijkheid geopend aan eventuele bedenkingen van het college tegemoet te komen. Het spreekt voor zich dat in dat geval artikel 8 geen toepassing kan vinden. In het *derde lid* is dan ook bepaald dat het college zijn beslissing moet nemen zo spoedig mogelijk na afloop van de in het tweede lid bedoelde termijn, welke aan de betrokkene is gegund om aan eventuele bedenkingen tegemoet te komen.

*Artikel 13.* Ingevolge artikel 3, vierde lid, van de wet kan de betrokkene bij de Kroon in beroep komen tegen een beslissing tot weigering of doorhaling van een inschrijving in het register. Het onderhavige artikel draagt het college op het farmaceutische produkt alsnog in te schrijven, dan wel de doorhaling ongedaan te maken, ingeval de beslissing in beroep daartoe strekt.

*Artikel 14* houdt een regeling in met betrekking tot de kennisgeving van onderscheidene beslissingen van het college en het vervallen van een inschrijving aan de hoofdinspecteur en de bekendmaking van deze beslissingen en van het vervallen in de Nederlandse Staatscourant. De regeling is van belang voor het staatstoezicht en al degenen die bij de geneesmiddelenvoorziening betrokken zijn. In dit verband is de bekendmaking van een beslissing tot weigering van een inschrijving in het register van een farmaceutisch produkt dat nog niet in de handel is, zulks in tegenstelling tot de bekendmaking van zodanige beslissing ten aanzien van een farmaceutisch produkt als bedoeld in het vierde lid dat reeds in de handel is, niet noodzakelijk.

Rekening houdende met de belangen van de betrokkenen is, voor wat betreft de bekendmaking van een beslissing tot doorhaling en van een beslissing tot weigering, betrekking hebbende op een in het vierde lid bedoeld farmaceutisch produkt, in het zesde lid bepaald dat de bekendmaking van zodanige beslissing niet mag geschieden alvorens die beslissing onherroepelijk is geworden. De beslissing mag derhalve niet worden bekend gemaakt gedurende de termijn waarbinnen beroep kan worden ingesteld en ingeval van beroep, niet alvorens in beroep is beslist. Opdat het college daarmee rekening kan houden is in het vijfde lid voorgeschreven, dat de betrokkene die in beroep gaat het college hiervan in kennis moet stellen.

*Artikel 15.* Met het oog op de kosten welke voor de overheid voortvloeien uit het toezicht op de naleving van de voorschriften, gegeven krachtens artikel 26, onder f, van de wet, is ingevolge dit artikel voor elke inschrijving een jaarlijkse vergoeding verschuldigd door degeen te wiens name de inschrijving staat.

Het vierde lid opent de mogelijkheid een betrokkene op diens verzoek gedeeltelijk ontheffing te verlenen van de verplichting tot betaling van de ingevolge het eerste lid vastgestelde vergoeding. Deze bepaling is opgenomen in het bijzonder met het oog op farmaceutische produkten welke door de zeldzaamheid van de aandoening waarbij ze worden toegepast, een geringe omzet hebben.

De in *artikel 16* neergelegde informatieplicht is voor het college van belang in verband met zijn verplichting tot schorsing of doorhaling van een inschrijving. De inlichtingen welke door degeen, te wiens name een farmaceutisch produkt in het register staat ingeschreven moeten worden verstrekt, kunnen namelijk voor het college aanleiding zijn te onderzoeken of het farmaceutische produkt nog voldoet aan de criteria van onschadelijkheid en werkzaamheid welke gelden voor een inschrijving.

*Artikel 17* opent de mogelijkheid een wijziging aan te brengen met betrekking tot ingeschreven farmaceutische produkten, alsmede met betrekking tot de farmaceutische produkten, bedoeld in artikel II, leden 4-6, van de wijzigingswet. Voor het aanbrengen van een wijziging is, behoudens in de gevallen bedoeld in het vierde en vijfde lid, waarin met een kennisgeving kan worden volstaan, de goedkeuring van het college vereist. De beoordeling van een voorgenomen wijziging door het college is noodzakelijk om te waarborgen dat het farmaceutische produkt na de wijziging blijft voldoen aan de voorwaarden welke gelden voor een inschrijving. In de in het vierde lid omschreven gevallen kan met een kennisgeving worden volstaan indien naar redelijkerwijs mag worden aangenomen een wijziging geen invloed heeft op de werking van het farmaceutische produkt. Indien zodanige invloed naar het oordeel van het college wél aanwezig is, is ingevolge het zesde lid alsnog goedkeuring vereist; ook wanneer een wijziging in de tekst van de bijsluiter van dien aard is dat deze niet meer in overeenstemming is met de krachtens artikel 26, onder f, van de wet terzake gegeven voorschriften, zal een ingevolge het vijfde lid verstrekte kennisgeving terzake van de bijsluiter als een verzoek om goedkeuring worden behandeld. In geval het college een gevraagde goedkeuring niet verleent, bestaat de mogelijkheid van beroep ingevolge de Wet administratieve rechtspraak overheidsbeschikkingen.

*Artikel 18.* Evenals voor de behandeling van een aanvraag tot inschrijving, zal voor de behandeling van een verzoek om goedkeuring van een wijziging en voor de behandeling van een kennisgeving terzake van een wijziging als bedoeld in artikel 17, zesde lid, een vergoeding verschuldigd zijn, zulks met het oog op de kosten welke voor de overheid voortvloeien uit de behandeling. Door de Minister zullen, afhankelijk van de aard van de wijzigingen, onderscheidene tarieven worden vastgesteld. In geval voorgenomen wijzigingen van dien aard zijn dat in feite een nieuwe beoordeling van het produkt noodzakelijk is, zal de vergoeding gelijk zijn aan die welke verschuldigd is voor de behandeling van een aanvraag tot inschrijving (vide het bedrag genoemd in artikel 4, eerste lid).

*Artikel 19* (paragraaf 3) heeft betrekking op de zogenaamde E.E.G.-procedure. Ingevolge artikel 9, eerste lid van de tweede E.E.G.-richtlijn no. 75/319/EEG heeft een registratiehouder het recht, indien hij een farmaceutische specialiteit in tenminste vijf andere lid-staten in de handel wenst te brengen, de bevoegde nationale autoriteit te verzoeken zijn registratie-gegevens en bescheiden toe te zenden aan het Comité voor farmaceutische specialiteiten, vermeld in artikel 8 van die richtlijn. De artikelen 9, tweede en derde lid, 10 en 11 van genoemde tweede richtlijn bevatten de procedure die alsdan gevolgd zal worden. In geval het college vorenbedoelde gegevens en bescheiden ontvangt van genoemd Comité, moet deze toezending ingevolge artikel 9, derde lid, van de tweede E.E.G.-richtlijn worden aangemerkt als een aanvraag tot inschrijving. Wanneer een betrokken land bezwaar maakt tegen de inschrijving zal door het Comité terzake een advies worden uitgebracht dat echter niet bindend is, zodat de beslissing om een produkt al dan niet in te schrijven blijft berusten bij de nationaal bevoegde autoriteiten.

Ingevolge *artikel 20* (paragraaf 4), tweede lid, onder d, zijn uitsluitend de gegevens vermeld op de in het eerste lid, onder a, bedoelde registerbladen openbaar. Onder de gegevens bedoeld in het eerste lid, onder b, bevinden zich namelijk gegevens ten aanzien van welke het college tot geheimhouding verplicht is. Op de registerbladen zal onder meer worden vermeld de benaming van het geregistreerde farmaceutische produkt, de farmaceutische vorm, de hoeveelheid werkzaam bestanddeel per doseringseenheid, de indicaties, de datum en het nummer van inschrijving, alsmede de naam en het adres van de registratiehouder.

*Paragraaf 5* bevat bijzondere bepalingen. Het *eerste lid van artikel 21* houdt rekening met een tot de Nederlandse regering gericht met redenen omkleed advies van de Commissie van de Europese Gemeenschappen, uitgebracht op grond van artikel 169 van het E.E.G.-Verdrag; de afwijking van hetgeen is bepaald in artikel 3, eerste lid, tweede volzin, van de wet is gebaseerd op artikel 3, achtste lid, van de wet zoals gewijzigd bij de wijzigingswet. Ingevolge het *tweede en derde lid* zullen de in die leden bedoelde farmaceutische produkten niet behoeven te worden geregistreerd, zulks omdat de registratie van die produkten uit een oogpunt van volksgezondheid niet nodig wordt geacht. Wel zullen op deze produkten van toepassing zijn krachtens artikel 26, onder f, van de wet gegeven voorschriften, onder meer met betrekking tot de bereiding, zulks ter waarborging van de deugdelijkheid van die produkten. Artikel 1, derde lid, van de wet zoals deze is gewijzigd bij de wijzigingswet opent de mogelijkheid voor de gemaakte uitzondering.

*Artikel 22* opent de mogelijkheid een farmaceutisch produkt nog gedurende een termijn van twaalf maanden na de datum waarop een inschrijving op verzoek is doorgehaald of is vervallen – omdat geen verzoek om verlenging van de inschrijving is gedaan – af te leveren. Het desbetreffende produkt mag dan evenwel niet meer worden bereid of ingevoerd.

*Artikel 23* is in het bijzonder van belang met betrekking tot de zogenaamde parallel-import van farmaceutische produkten. In het algemene deel werd

reeds de kern van het probleem vermeld. Het *tweede lid* bepaalt voor welke farmaceutische produkten parallel-import mogelijk is. Gelet op het feit dat een zogenaamde parallel-importeur niet beschikt over de gegevens welke een aanvraag tot inschrijving als bedoeld in artikel 2 moet bevatten, behoeven bij een verzoek als bedoeld in het tweede lid slechts de gegevens genoemd in het *derde lid* te worden vermeld.

Ingevolge de *leden 4-6* zal door het college worden onderzocht of het in te voeren farmaceutische produkt voldoet aan hetgeen is gesteld in het tweede lid. Aangezien door een parallel-importeur geneesmiddelen worden betrokken uit de groothandel in de lid-staat van waaruit ze worden ingevoerd, zal het ingevoerde produkt door de parallel-importeur hier te lande moeten worden omgepakt in een verpakking welke voldoet aan hier te lande geldende wettelijke eisen. In het algemeen wordt door de parallel-importeur een farmaceutische specialité ingevoerd, welke door hem als farmaceutische specialité onder de oorspronkelijke speciale benaming of onder een andere speciale benaming, dan wel als farmaceutisch preparaat in de handel kan worden gebracht. Het *zevende lid* houdt met die mogelijkheden rekening, weshalve in dat lid is bepaald dat het farmaceutische produkt zoals het door de parallel-importeur in de handel zal worden gebracht door het college in het desbetreffende register te zijnen name zal worden ingeschreven.

Het *negende lid* houdt rekening met de mogelijkheid dat meerdere parallel-importeurs hetzelfde farmaceutische produkt uit dezelfde lid-staat wensen in te voeren.

Ingevolge het *tiende lid* zal de parallel-importeur met betrekking tot het farmaceutische produkt zoals het door hem in de handel wordt gebracht onder andere in de bijsluiter geen andere indicaties mogen vermelden dan die, welke terzake van het in het tweede lid, onder a, bedoelde geregistreerde produkt zijn aanvaard.

De leden 11-14 hebben betrekking op een produkt dat overeenkomstig de E.E.G.-procedure hier te lande is toegelaten. De leden zestien en zeventien bepalen in welke gevallen een inschrijving van een parallel ingevoerd farmaceutisch produkt wordt geschorst onderscheidenlijk wordt doorgehaald.

*Paragraaf 6* bevat overgangs- en slotbepalingen.

*Artikel 24.* Ingevolge artikel II, vierde en zesde lid, van de wijzigingswet moet ten aanzien van de in die leden bedoelde farmaceutische produkten binnen een half jaar na de datum van inwerkingtreding van die wet een aanvraag tot inschrijving in het register worden ingediend. Aangezien het voor de belanghebbenden niet altijd mogelijk zal zijn binnen de genoemde termijn van zes maanden alle noodzakelijke bij de aanvraag over te leggen gegevens voorhanden te hebben en het college de desbetreffende aanvragen tot inschrijving ook niet op korte termijn zal kunnen behandelen, behoeven onderscheidene gegevens eerst te worden verstrekt nadat het college daarom heeft verzocht.

Ingevolge het *tweede lid* is geen vergoeding verschuldigd voor de behandeling van een aanvraag tot inschrijving van farmaceutische preparaten, welke krachtens artikel 3, eerste lid, van het Besluit farmaceutische preparaten (Stcrt. 1970, 22) – welk besluit met ingang van de datum van inwerkingtreding van de wijzigingswet zal worden ingetrokken – met toestemming van de hoofdinspecteur werden afgeleverd, zulks omdat voor de beoordeling van die preparaten reeds een vergoeding is betaald.

*Artikel 25* geeft een regeling voor de jaarlijkse vergoeding voor farmaceutische produkten, bedoeld in artikel II, vierde, vijfde en zesde lid, van de wijzi-

gingswet. Het is de bedoeling dat bij de door de Minister vast te stellen tarieven – zolang een zodanig produkt nog niet is ingeschreven – rekening zal worden gehouden met de jaarlijkse vergoedingen welke volgens de wettelijke bepalingen, geldende vóór het in werking treden van dit besluit, verschuldigd waren.

*Artikel 27* is in het bijzonder van belang met betrekking tot de zogenaamde parallel-import van farmaceutische produkten, welke in kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling gelijk of nagenoeg gelijk zijn aan die bedoeld in artikel II, vierde, vijfde of zesde lid, van de wijzigingswet, te weten produkten waarvoor wel een aanvraag tot registratie is ingediend, doch nog niet zijn geregistreerd. De regeling komt overeen met die vervat in artikel 23.

Ingevolge het *twaaftde lid* zal na registratie van het in het tweede lid, onder a, bedoelde produkt ook het produkt zoals het door de zogenaamde parallel-importeur in de handel wordt gebracht in het desbetreffende register te zijnen name worden ingeschreven. De leden vijftien en zestien regelen de schorsing onderscheidenlijk de doorhaling van de in dat lid bedoelde parallel ingevoerde farmaceutische produkten.

De Staatssecretaris van Volksgezondheid en Milieuhygiëne,  
Hendriks