

## 301

### **Besluit van 1 mei 1986, houdende wijziging van het Besluit registratie geneesmiddelen (Stb. 1977, 537) en van het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische produkten (Stb. 1977, 538)**

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

Op de voordracht van de Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur van 14 februari 1986, DGVGZ/GMI, no. 310284;

Overwegende dat het noodzakelijk is de regelen inzake de registratie, de produktie en distributie van geneesmiddelen aan te passen aan de richtlijn van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 26 oktober 1983 (83/570/EEG);

Gelet op de artikelen 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 3 april 1986, no. W13.86.0086/23.6.12.);

Gezien het nader rapport van de Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur van 18 april 1986, DGVGZ/GMI, no. 310897;

Hebben goedgevonden en verstaan:

#### **ARTIKEL I**

Het Besluit registratie geneesmiddelen (Stb. 1977, 537)<sup>1</sup> wordt gewijzigd als volgt:

#### **A**

In artikel 2 worden de volgende wijzigingen aangebracht:

1. De aanduiding van het tweede lid, onderdeel m, wordt gewijzigd in «n»
2. In het tweede lid wordt een nieuw onderdeel m ingevoegd, luidende: m. een samenvatting van de kenmerken van het farmaceutische produkt, bedoeld in het twaalfde lid;
3. In het zevende lid wordt «bijlage» vervangen door: bijlage I.
4. In het achtste lid wordt voor de bestaande tekst een volzin ingevoegd, luidende:

De in het tweede lid, onder f, bedoelde controlemethodieken dienen in overeenstemming te zijn met algemeen aanvaarde wetenschappelijke normen.

5. Toegevoegd wordt een twaalfde lid, luidende:
12. De in het tweede lid, onderdeel m, bedoelde samenvatting moet de volgende gegevens bevatten:
- a. de naam en het adres van de aanvrager;
  - b. de benaming van het farmaceutische produkt;
  - c. de vermelding van de farmaceutische vorm;
  - d. een opgave van de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling voor wat betreft de werkzame bestanddelen van het farmaceutische produkt, alsmede van de niet werkzame bestanddelen van het produkt indien de kennis daarvan onmisbaar is voor de juiste toepassing van het farmaceutische produkt;
  - e. een opgave van de farmacologische eigenschappen en, voor zover van belang voor de therapeutische toepassing, van de farmacokinetische gegevens;
  - f. een opgave van de klinische gegevens met betrekking tot:
    - 1°. therapeutische indicaties;
    - 2°. contra-indicaties;
    - 3°. ongewenste bijwerkingen, waaronder begrepen gegevens betreffende frequentie en ernst;
    - 4°. bijzondere voorzorgen bij gebruik;
    - 5°. gebruik tijdens zwangerschap en lactatie;
    - 6°. onverenigbaarheid met andere geneesmiddelen en stoffen;
    - 7°. dosering en wijze van toediening voor volwassenen en, voor zover noodzakelijk, voor kinderen;
    - 8°. symptomen in geval van overdosering en de eventuele behandelingsmogelijkheden;
    - 9°. bijzondere waarschuwingen;
    - 10°. invloed op de bekwaamheid om een voertuig te besturen en om machines te gebruiken;
  - g. een opgave van de volgende farmaceutische gegevens:
    - 1°. voornaamste gevallen van onverenigbaarheid;
    - 2°. houdbaarheid, zo nodig na reconstitutie van het produkt of wanneer de verpakking voor de eerste maal wordt geopend;
    - 3°. bijzondere maatregelen bij opslag;
    - 4°. aard en inhoud van de verpakking.

## B

Aan artikel 9 worden twee leden toegevoegd, luidende:

5. Bij een kennisgeving als bedoeld in artikel 8, eerste lid, houdende een beslissing tot inschrijving, wordt door het college aan de aanvrager van de inschrijving toegezonden een afschrift van de in artikel 2, tweede lid, onder m, bedoelde samenvatting, zoals deze door het college, eventueel na wijziging, is goedgekeurd.

6. Indien een inschrijving betrekking heeft op een farmaceutische specialité welke een werkzaam bestanddeel bevat dat ten tijde van de aanvraag tot inschrijving nog niet voorkomt in een in Nederland in de handel zijnde farmaceutische specialité, stelt het college een evaluatieverslag met een toelichting op van de gegevens en bescheiden met betrekking tot de resultaten van de uitgevoerde analytische, toxicologische, farmacologische en klinische proeven. Indien na de inschrijving ter kennis van het college gekomen gegevens daartoe nopen, wordt het evaluatieverslag door het college bijgewerkt.

## C

In artikel 10 worden de volgende wijzigingen aangebracht:

1. In onderdeel b wordt «valse gegevens of bescheiden» vervangen door : onjuiste gegevens of bescheiden.

2. Na wijziging van de punt aan het slot van onderdeel b in een puntkomma, worden twee onderdelen toegevoegd, luidende:

c. indien na de inschrijving het ernstige vermoeden bestaat dat de in artikel 2, tweede lid, onderdeel f, bedoelde controlemethodieken niet meer in overeenstemming zijn met de stand van wetenschap en techniek;

d. indien na de inschrijving het ernstige vermoeden bestaat dat het onderzoek van het farmaceutische produkt en van de bestanddelen daarvan niet geschiedt met gebruikmaking van de desbetreffende in het register opgenomen analyse- en andere controlemethodieken.

## D

In artikel 11 worden de volgende wijzigingen aangebracht:

1. In onderdeel b wordt «valse gegevens of bescheiden» vervangen door: onjuiste gegevens of bescheiden.

2. De aanduiding van onderdeel c wordt gewijzigd in «e».

3. Ingevoegd worden twee onderdelen toegevoegd, luidende:

c. indien na de inschrijving blijkt dat de in artikel 2, tweede lid, onderdeel f, bedoelde controlemethodieken niet meer in overeenstemming zijn met de stand van wetenschap en techniek;

d. indien na de inschrijving blijkt dat het onderzoek van het farmaceutische produkt en van de bestanddelen daarvan niet geschiedt met gebruikmaking van de desbetreffende in het register opgenomen analyse- en andere controlemethodieken.

## E

In artikel 16 wordt vóór de bestaande tekst het cijfer 2. geplaatst en wordt een nieuw eerste lid ingevoegd, luidende:

1. De registratiehouder is verplicht om de in artikel 2, tweede lid, onderdeel f, bedoelde controlemethodieken in overeenstemming te houden met de vooruitgang van wetenschap en techniek en zo nodig daarin wijziging aan te brengen.

## F

In artikel 17, eerste lid, onderdeel a, wordt «onder b-h» vervangen door: b-h en m.

## G

Artikel 19 wordt vervangen door:

### **Artikel 19**

1. Indien met betrekking tot een beslissing terzake van een aanvraag tot inschrijving in het register van een farmaceutische specialité onderscheidenlijk met betrekking tot een schorsing of doorhaling van een inschrijving een procedure wordt toegepast als bedoeld in Hoofdstuk III van Richtlijn 75/319/EEG, handelt het college overeenkomstig de artikelen 9 tot en met 14 van genoemd Hoofdstuk.

2. Een aanvraag als bedoeld in het eerste lid wordt niet in behandeling genomen alvorens het in artikel 2, tweede lid, onderdeel n, bedoelde bewijs van betaling door het college is ontvangen.

## **ARTIKEL II**

Bijlage I, behorende bij het Besluit registratie geneesmiddelen, wordt gewijzigd als volgt:

## A

Aan voetnoot<sup>1</sup>, geplaatst bij «BIJLAGE», wordt toegevoegd: zoals gewijzigd bij de EEG-richtlijn nr. 83/570/EEG (PbEG L 332).

## B

In Deel I, onder C, waren de volgende wijzigingen aangebracht:

1. Punt 1, zevende alinea, wordt vervangen door: De op elke partij grondstoffen uit te voeren routineonderzoeken moeten worden vermeld in de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen. Als van andere onderzoeken dan de in de farmacopee vermelde gebruik wordt gemaakt, moet worden aangetoond dat de grondstoffen voldoen aan de kwaliteitseisen van die farmacopee.

2. Aan punt 1, achtste alinea, wordt toegevoegd: Zij stellen hiervan de voor de betrokken farmacopee verantwoordelijke instanties op de hoogte.

3. Een punt 3 wordt toegevoegd, luidende:

3. *Fysisch-chemische eigenschappen die de biologische beschikbaarheid kunnen beïnvloeden*

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

- kristalvorm en oplosbaarheidscoëfficiënten,
- afmeting van de deeltjes, eventueel na verpulvering,
- hydratietoestand,
- verdelingscoëfficiënt voor olie/water<sup>1</sup>.

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

## C

In Deel I, onder E, worden de volgende wijzigingen aangebracht:

1. Voor de eerste alinea wordt een alinea toegevoegd, luidende:

Voor de controle van het eindprodukt omvat een charge van een farmaceutische specialiteit alle eenheden in een bepaalde farmaceutische bereiding die zijn vervaardigd uit één basismassa en die zijn onderworpen aan één reeks fabricagewerkzaamheden of aan één vorm van sterilisatie dan wel, in geval van een continu productieproces, alle eenheden die in een bepaalde tijdspanne zijn vervaardigd.

2. Aan punt 1 wordt een alinea toegevoegd, luidende:

Bovendien worden de langs orale weg toe te dienen farmaceutische bereidingen in vaste vorm onderworpen aan onderzoek in vitro naar het vrijkomen en de oplosbaarheid van het werkzame bestanddeel of bestanddelen; dit onderzoek wordt ook uitgevoerd in geval van toediening langs een andere weg, indien de bevoegde instanties van de betrokken Lid-Staat dit nodig achten. De testomstandigheden, de gebruikte apparatuur en de normen worden nauwkeurig beschreven zolang zij niet voorkomen in de Europese farmacopee of de nationale farmacopees van de Lid-Staten; dit geldt ook voor de gevallen waarin de in de genoemde farmacopees bedoelde methoden niet van toepassing zijn.

3. In punt 2 worden na de tweede alinea twee alinea's ingevoegd, luidende:

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

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

4. In punt 3 wordt de derde alinea vervangen door:

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

5. In punt 5 wordt de eerste alinea vervangen door:

Indien in de Europese farmacopee of, bij gebreke daarvan, in de nationale farmacopees van de Lid-Staten algemene artikelen voorkomen over farmaceutische bereidingen, moeten de eindprodukten aan de daarin gestelde eisen voldoen. Indien de bereidingen niet in de farmacopees voorkomen, moeten de eigenschappen van het eindprodukt wanneer zulks voor de formulering nodig is, als volgt worden bepaald:

6. In punt 5, negende alinea, wordt «10 milliliter» vervangen door: 15 milliliter.

7. In punt 5 wordt de twaalfde alinea vervangen door:

*Zalven, crèmes, enz.*: kleur en consistentie; afmeting van de deeltjes van de werkzame bestanddelen, toegelaten gewicht en marge; aard van de verpakking; zo nodig, microbiologische controle.

8. In punt 5 wordt de dertiende alinea vervangen door:

*Suspensies*: kleur; sedimentatiesnelheid; resuspendeerbaarheid na sedimentatie.

9. In punt 5 wordt de vijftiende alinea vervangen door:

*Zetpillen en ovula*: kleur; afmeting van de deeltjes van de werkzame bestanddelen; gewicht en toegelaten spreiding van het gewicht per eenheid; smelttemperatuur of uiteenvaltijd, met vermelding van de methoden voor het bepalen daarvan.

## D

In Deel II, Hoofdstuk I, worden de volgende wijzigingen aangebracht:

1. Na onderdeel D wordt een onderdeel Dbis. ingevoegd, luidende:

### Dbis. MUTAGENE WERKING

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

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

2. Onderdeel E wordt vervangen door:

### E. CARCINOGENE WERKING

Proeven waarbij een eventuele carcinogene werking blijkt, zijn in de regel verplicht bij:

1. produkten die een nauwe chemische verwantschap vertonen met verbindingen waarvan is gebleken dat zij carcinogeen of mede-carcinogeen zijn;

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

3. produkten die verdachte resultaten hebben opgeleverd bij tests in verband met de mutagene werking of bij andere kortlopende tests in verband met carcinogene werking.



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

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

3. In onderdeel G wordt na de vierde alinea een alinea ingevoegd, luidende:

Bij geneesmiddelen waarvoor een bepaling van de biologische beschikbaarheid is vereist, moet bij de gegevens rekening worden gehouden met veranderingen van de omvang van de effecten als functie van de tijd en moet aan de gegevens, meer in het algemeen, informatie kunnen worden ontleend over de biologische beschikbaarheid van het produkt of zijn metabolieten.

E

In Deel III, Hoofdstuk II, worden de volgende wijzigingen aangebracht:

1. De titel van onderdeel A wordt vervangen door:

#### A. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS (HUMANE FARMACOLOGIE EN BIOLOGISCHE BESCHIKBAARHEID)

2. Aan onderdeel A wordt een punt 5 toegevoegd, luidende:

5. De biologische beschikbaarheid moet worden onderzocht in alle gevallen waarin deze voor de patiënt van belang is, bijvoorbeeld indien de therapeutische marge gering is, of wanneer uit voorafgaande proeven afwijkingen zijn gebleken die kunnen berusten op een onregelmatige absorptie, of wel, indien zulks nodig blijkt, voor de in artikel 4, punt 8, van Richtlijn 65/65/EEG bedoelde farmaceutische specialiteiten.

### ARTIKEL III

Het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische produkten (Stb. 1977, 538)<sup>2</sup> wordt gewijzigd als volgt:

A

In artikel 12 worden de volgende wijzigingen aangebracht:

1. Het eerste lid, onderdeel b, wordt vervangen door:

b. onmiddellijk bij de onder a bedoelde benaming, de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van het farmaceutische produkt voor wat betreft de werkzame bestanddelen in algemeen gebruikelijke benamingen; indien door de Wereldgezondheidsorganisatie voor de werkzame bestanddelen een naam is aanbevolen, moet deze benaming worden gebruikt;.

2. Het eerste lid, onderdeel g, wordt vervangen door:

g. de datum tot welke het farmaceutische produkt geschikt voor gebruik wordt geacht, voorafgegaan door de woorden: «niet te gebruiken na»;

3. Aan het tweede lid wordt een volzin toegevoegd, luidende: Het bepaalde in de eerste volzin is van overeenkomstige toepassing met betrekking tot een stripverpakking, met dien verstande dat voor wat betreft het in het eerste lid, onder g, bedoelde gegeven de woorden «niet te gebruiken na» kunnen worden vervangen door de aanduiding: «exp.».

B

Na wijziging van de punt aan het slot van artikel 13, eerste lid, onderdeel j, in een puntkomma, wordt een onderdeel k toegevoegd, luidende:

k. een omschrijving van de aanduiding «exp.», ingeval deze op een stripverpakking is gebezigd.

<sup>1</sup> Laatstelijk gewijzigd bij koninklijk besluit van 3 januari 1984, Stb. 40

<sup>2</sup> Laatstelijk gewijzigd bij koninklijk besluit van 2 april 1982, Stb. 234

<sup>3</sup> De bevoegde instanties kunnen ook de pK/pH-waarden vragen, indien zij deze gegevens onontbeerlijk achten.

Het advies van de Raad van State wordt niet openbaar gemaakt op grond van het bepaalde in artikel 25a, derde lid, onder b, van de Wet op de Raad van State.

## ARTIKEL IV

Dit besluit treedt in werking met ingang van de tweede dag na de datum van uitgifte van het Staatsblad waarin het wordt geplaatst, met uitzondering van artikel III, dat in werking treedt met ingang van de twaalfde kalendermaand na vorenbedoelde datum.

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.

's-Gravenhage, 1 mei 1986

Beatrix

De Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur,  
J. P. van der Reijden

Uitgegeven de *zeventiende* juni 1986

De Minister van Justitie a.i.,  
R. W. de Korte

### Algemeen

Bij Richtlijn van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 26 oktober 1983 (PbEG L 332), verder te noemen richtlijn 83/570/EEG, zijn de volgende richtlijnen gewijzigd:

a. de Richtlijn van de Raad van de Europese Economische Gemeenschap van 26 januari 1965 (PbEG nr. 22 van 9 februari 1965) betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten, richtlijn 65/65/EEG;

b. de Richtlijn van voornoemde Raad van 20 mei 1975 (PbEG L 147) betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lid-staten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten, richtlijn 75/318/EEG;

c. de Tweede Richtlijn van voornoemde Raad van 20 mei 1975 (PbEG L 147) betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten, richtlijn 75/319/EEG.

Voorts heeft de Raad van de Europese Gemeenschappen op 26 oktober 1983 een Aanbeveling gedaan (PbEG L 332) betreffende de proeven met het oog op het in de handel brengen van farmaceutische specialiteiten, aanbeveling 83/571/EEG.

Het tot stand brengen van richtlijn 83/570/EEG en de aanbeveling 83/571/EEG is voortgevloeid uit het bepaalde in artikel 15, tweede lid, van richtlijn 75/319/EEG, krachtens welke bepaling de Commissie van de Europese Gemeenschappen op grond van de opgedane ervaring uiterlijk vier jaar na het van kracht worden van richtlijn 75/319/EEG aan de Raad een voorstel diende voor te leggen bevattende alle passende maatregelen tot opheffing van de nog bestaande belemmeringen voor het vrije verkeer van farmaceutische specialiteiten.

De belangrijkste wijziging van richtlijn 65/65/EEG betreft de invoering van een overzicht, houdende een samenvatting van de kenmerken van het produkt. Naar de mening van de commissie moeten de registrerende autoriteiten aan de hand van dit overzicht, waarin de eigenschappen van het produkt zijn samengevat, in staat worden geacht in beknopte vorm te overzien waarvoor vergunning is verleend en moet daardoor voor de producenten vaststaan welke gegevens zij kunnen vermelden in de reclame of in mededelingen aan de betrokken vakkringen.

De belangrijkste wijziging van richtlijn 75/318/EEG betreft de invoering van onderzoek naar biologische beschikbaarheid en mutagene werking van farmaceutische produkten. Onderzoek van de biologische beschikbaarheid moet gegevens verschaffen over de vraag hoe snel en in welke hoeveelheden een werkzaam bestanddeel van een geneesmiddel, of een omzettingsprodukt daarvan, terecht komt op de te behandelen plaats, nadat het geneesmiddel in een bepaalde farmaceutische vorm is toegediend.

De mutagene werking betreft veranderingen van het genetische materiaal, welke zich spontaan dan wel onder invloed van chemische produkten of van straling voltrekken en die tot gevolg hebben dat de volgende generaties plotseling blijvende, erfelijke verschillen vertonen met de voorgaande generaties. De huidige wetenschap gaat uit van de veronderstelling dat talrijke chemische produkten dergelijke mutagene eigenschappen bezitten. Elke nieuwe therapeutische substantie die nieuwe werkzame bestanddelen of nieuwe hulpstoffen bevat en waaraan de mens in sterke mate wordt blootgesteld, moet onderworpen worden aan onderzoek naar de mutagene werking. Derhalve is het nodig deze produkten te identificeren en hun verspreiding in het menselijk milieu te beperken.



De belangrijkste wijziging van richtlijn 75/319/EEG heeft betrekking op de zogenaamde EEG-procedure. In de procedure zoals die voorheen werd gevolgd, had een registratiehouder het recht om, indien hij een farmaceutische specialité in ten minste vijf andere lid-staten in de handel wenste 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 richtlijn 75/319/EEG. De richtlijn bevatte de procedure die alsdan gevolgd diende te worden. Die procedure is thans gewijzigd onder meer in die zin, dat toepassing daarvan reeds mogelijk is indien een registratiehouder een farmaceutische specialité in twee andere lid-staten in de handel wenst te brengen. De registratiehouder die van de procedure gebruik wenst te maken, dient thans, anders dan voorheen, zelf voor toezending van de registratie gegevens en -bescheiden aan de betrokken lid-staten zorg te dragen. Wanneer een lid-staat bezwaar maakt tegen de inschrijving zal, evenals voorheen, door het Comité voor farmaceutische specialiteiten advies worden uitgebracht. Anders dan voorheen kan de registratiehouder die de EEG-procedure in gang heeft gezet, mondeling of schriftelijk toelichting geven alvorens het advies wordt uitgebracht. Het advies is ook thans niet bindend, zodat de beslissing om een produkt al dan niet in te schrijven blijft berusten bij de nationaal bevoegde autoriteiten.

Teneinde de besluitvorming met betrekking tot het nemen van een beslissing ter zake van een aanvraag tot inschrijving in het kader van de EEG-procedure te vergemakkelijken, is met betrekking tot farmaceutische specialités die een nieuw werkzaam bestanddeel bevatten, bepaald dat de registratie-autoriteit die het produkt heeft ingeschreven aan de lid-staten waar de aanvraag tot inschrijving is ingediend een evaluatieverslag met een samenvatting van het dossier aangaande de desbetreffende specialité dient toe te zenden. Dit betekent dat het College ter beoordeling van geneesmiddelen bij inschrijving van elke farmaceutische specialité welke een werkzaam bestanddeel bevat, dat ten tijde van de aanvraag tot inschrijving nog niet voorkomt in een in Nederland in de handel zijnde farmaceutische specialité, een evaluatieverslag dient op te stellen met een toelichting op het registratiedossier, waar het gaat om de resultaten van de uitgevoerde analytische, toxicologische, farmacologische en klinische proeven.

De aanbeveling van de Raad (83/571/EEG) beoogt een gelijke toepassing van de Gemeenschapsrichtlijnen te bewerkstelligen door bij richtlijn 75/318/EEG toelichtingen te geven, welke ertoe kunnen leiden dat verschillen bij de beoordeling van een aanvraag tot inschrijving in de onderscheidene lid-staten zoveel mogelijk worden voorkomen.

Ook richtlijn 83/570/EEG bevat een bepaling dat de Commissie van de Europese Gemeenschappen op grond van de opgedane ervaring uiterlijk vier jaar na het van kracht worden van de richtlijn aan de Raad een voorstel voorlegt bevattende alle passende maatregelen tot opheffing van de nog bestaande belemmeringen voor het vrije verkeer van farmaceutische specialiteiten. Het onderhavige besluit strekt ertoe de bestaande regeling aan te passen aan de richtlijn 83/570/EEG door wijziging van het Besluit registratie geneesmiddelen (Stb. 1977, 537) en van het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische produkten (Stb. 1977, 538).

Aan de aanbeveling van de Raad (83/571/EEG) wordt uitvoering gegeven door de aanbeveling te publiceren in de Nederlandse Staatscourant.

## **Artikelen**

### *Artikel I, onder A*

Het invoegen van een nieuw *onderdeel m* in artikel 2, tweede lid, van het Besluit registratie geneesmiddelen betreft de invoering van een overzicht, houdende een samenvatting van de kenmerken van het produkt, waaraan in het algemene deel reeds aandacht is geschonken.

Het aan artikel 2 toegevoegde *twaaalfde lid* bepaalt welke gegevens de samenvatting van de kenmerken van het produkt dient te bevatten. Bij inschrijving van het farmaceutische produkt in het desbetreffende register doet het College ter beoordeling van geneesmiddelen de aanvrager van de inschrijving een afschrift van de goedgekeurde samenvatting toekomen (*Artikel I, onder B*). Wijziging van de samenvatting dient vooraf door het college te worden goedgekeurd (*Artikel I, onder F*).

De invoeging aan het begin van *artikel 2, achtste lid*, van het genoemde besluit houdt de verplichting in dat de in een aanvraag tot inschrijving van een farmaceutisch produkt in het desbetreffende register omschreven analyse- en andere controlemethodieken in overeenstemming moeten zijn met algemeen aanvaarde wetenschappelijke normen.

Overeenkomstig het gestelde in de richtlijn 83/570/EEG is in *artikel 16* van het genoemde besluit (*Artikel I, onder E*) een nieuw lid ingevoegd, dat aan de registratiehouder de verplichting oplegt om de controlemethodieken in overeenstemming te houden met de vooruitgang van wetenschap en techniek. Wijziging van de gegevens met betrekking tot de methodieken dient ingevolge het bepaalde in artikel 17 van het besluit vooraf door het college te worden goedgekeurd.

Onder «reconstitutie» in het aan artikel 2 toegevoegde twaalfde lid, onderdeel g, 2°, moet worden verstaan: het gereed maken van het geneesmiddel voor gebruik, b.v. door het toevoegen van een oplosmiddel aan drooggevroren poeder.

#### *Artikel I, onder B*

Het aan *artikel 9* toegevoegde *zesde lid* legt het college de verplichting op met betrekking tot farmaceutische specialités welke een nieuw werkzaam bestanddeel bevatten een evaluatieverslag op te stellen.

Het college draagt er zorg voor dat het evaluatieverslag wordt bijgewerkt indien na de inschrijving ter kennis gekomen gegevens daartoe nopen of, zoals richtlijn 83/570/EEG het omschrijft, zodra het college in het bezit is van gegevens die van belang zijn voor de beoordeling van de verhouding tussen het nut en de risico's. Zoals in het algemene deel is uiteengezet beoogt het evaluatieverslag de besluitvorming te vergemakkelijken wanneer met betrekking tot een aanvraag tot inschrijving in het register van farmaceutische specialités gebruik wordt gemaakt van de EEG-procedure (*Artikel I, onder G*).

#### *Artikel I, onder C, en Artikel I, onder D*

De in *artikel 10, onderdelen b, c en d*, en de in *artikel 11, onderdelen b, c en d*, vermelde gronden voor schorsing onderscheidenlijk doorhaling van een inschrijving zijn in overeenstemming gebracht met hetgeen terzake is bepaald in artikel 11 van richtlijn 65/65/EEG, zoals gewijzigd bij richtlijn 83/570/EEG.

#### *Artikel I, onder G*

*Artikel 19* heeft betrekking op de zogenaamde EEG-procedure. Deze procedure is neergelegd in de artikelen 9 tot en met 14 van Hoofdstuk III van richtlijn 75/319/EEG, zoals gewijzigd bij richtlijn 83/570/EEG. In het algemene deel is uiteengezet welke de wijzigingen in de procedure zijn. Centraal in de E.E.G.-procedure staat inschakeling van het Comité voor farmaceutische specialiteiten, dat een niet bindend advies uitbrengt. De gevallen waarin het Comité wordt ingeschakeld, zijn omschreven in de artikelen 10, 11 en 12 van Hoofdstuk III van richtlijn 75/319/EEG, te weten:

a) indien een registratie-autoriteit van een lid-staat meent op een aanvraag tot inschrijving, gedaan in het kader van de «twee landenprocedure», afwijzend te moeten beslissen (*artikel 10*);

b) indien beslissingen van nationale registratie-autoriteiten elkaar tegenspreken (artikel 11);

c) indien een registratie-autoriteit van een lid-staat alvorens in bijzondere gevallen van gemeenschappelijk belang een beslissing te nemen het advies van het Comité wenst in te winnen (artikel 12).

### *Artikel II*

De leden 2 tot en met 5 van artikel 2 van het Besluit registratie geneesmiddelen bepalen welke gegevens de aanvraag tot inschrijving van een farmaceutisch produkt in het desbetreffende register moet bevatten. De gegevens moeten krachtens het zevende lid van genoemd artikel voldoen aan de eisen welke terzake zijn gesteld in Bijlage I, behorende bij het besluit. De bijlage, behorende bij richtlijn 75/318/EEG, is op onderscheidene punten aangepast aan de vooruitgang van wetenschap en techniek, hetgeen ertoe heeft geleid dat ook Bijlage I, behorende bij het Besluit registratie geneesmiddelen is gewijzigd.

In het algemene deel is reeds aandacht geschonken aan de belangrijkste wijzigingen.

### *Artikel III*

Voor wat betreft het bepaalde in het zevende lid van artikel 1 van richtlijn 83/570/EEG moge worden opgemerkt dat daaraan de gedachte ten grondslag ligt dat systematische vermelding van de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming, of bij gebreke daarvan de algemeen gebruikelijke benaming, achter de merknaam onontbeerlijk lijkt als men de geneesmiddelenmarkt enigszins doorzichtig wil houden. Op grond daarvan is *artikel 12, eerste lid, onderdeel b*, van het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische produkten dienovereenkomstig gewijzigd.

Eveneens is bij het zevende lid van genoemd artikel 1 de regeling met betrekking tot de etikettering gewijzigd. Voorheen diende op de verpakking de uiterste gebruiksdatum slechts te worden vermeld indien de farmaceutische specialité minder dan drie jaren houdbaar was. Thans wordt de eis gesteld dat met betrekking tot elke farmaceutische specialité de uiterste gebruiksdatum dient te worden vermeld. In verband daarmee is *artikel 12, eerste lid, onderdeel g*, van genoemd besluit gewijzigd.

Ingeval de doseringseenheden van het farmaceutische produkt in zgn. strips zijn verpakt, kan met betrekking tot de vermelding van de houdbaarheid op deze strips worden volstaan met de internationaal gebruikelijke aanduiding «exp.» (zijnde de afkorting van «expiratie»), hetgeen is bepaald in *artikel 12, tweede lid, tweede zin*. Daarin is tevens het bepaalde in de eerste zin van overeenkomstige toepassing verklaard met betrekking tot stripverpakkingen, zulks in verband met het feit dat het om technische redenen niet mogelijk is op zodanige verpakkingen alle in het eerste lid bedoelde gegevens te vermelden (*Artikel III, onder A*).

In verband met vorengenoemde bepaling wordt in *artikel 13, eerste lid, nieuw onderdeel k*, de verplichting opgenomen om in de bijsluiter uitleg te geven van de op stripverpakkingen vermelde aanduiding «exp.» (*Artikel III, onder B*).

Voor alle duidelijkheid wordt opgemerkt, dat ingevolge het bepaalde in artikel 2, tweede lid, onderdeel g, van het Besluit registratie geneesmiddelen bij een aanvraag tot inschrijving van een farmaceutisch produkt in het desbetreffende register gegevens omtrent de houdbaarheid van het produkt moeten worden overgelegd.

Omdat het voor wat betreft het bepaalde in artikel III noodzakelijk is het bedrijfsleven een voldoende lange termijn te geven om zich aan te passen, is bepaald dat genoemd artikel in werking treedt twaalf maanden na de datum van uitgifte van het Staatsblad waarin het onderhavige besluit wordt geplaatst.

### **Dereguleringsstoets**

Aangezien het onderhavige besluit ertoe strekt de bestaande regeling aan te passen aan de richtlijn 83/570/EEG is het besluit getoetst aan de hand van de beknopte vragenlijst, opgenomen in de Aanwijzingen inzake de toetsing van ontwerpen van wet en van algemene maatregel van bestuur, vastgesteld bij besluit van de Minister-President van 16 januari 1985, Stcrt. 18. Bij deze toetsing zijn geen bezwaren gebleken. Voor wat betreft de uit de nieuwe regeling voortvloeiende lasten kan het volgende worden opgemerkt.

De Geneesmiddelencommissie, waarin de fabrikanten, groothandelaren en importeurs in geneesmiddelen zijn vertegenwoordigd, heeft zich met het ontwerp-besluit kunnen verenigen. Aan de wens van het farmaceutische bedrijfsleven om aan de industrie meer ruimte te laten bij de aanduiding van de uiterste gebruiksdatum is gehoor gegeven evenals aan de wens om een voldoende lange termijn te geven om zich aan te kunnen passen aan de verplichting tot vermelding van de uiterste gebruiksdatum.

De invoering van een samenvatting van de kenmerken van het produkt zal voor het bedrijfsleven, gewend als het is om in het kader van de registratieprocedure samenvattingen op te stellen, nauwelijks een extra belasting vormen. Tijdens de beraadslagingen in de Geneesmiddelencommissie is van lastenverzwaring voor het bedrijfsleven niet gebleken.

Het opstellen en bijwerken van evaluatieverslagen door het College ter beoordeling van geneesmiddelen met betrekking tot farmaceutische specialités welke een nieuw werkzaam bestanddeel bevatten, zal de werkbelasting van het college enigszins doen toenemen. Daartegenover staat dat de werkbelasting van het college zal verminderen indien het een buitenlands specialité betreft, dat in het kader van de EEG-procedure aan het college ter registratie wordt aangeboden. Afgewacht moet worden in welke mate in de praktijk van de nieuwe EEG-procedure gebruik zal worden gemaakt.

Het besluit heeft geen personele gevolgen en geen gevolgen voor het justitieel apparaat.

De Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur,  
J. P. van der Reijden