

Dieses Dokument ist lediglich eine Dokumentationsquelle, für deren Richtigkeit die Organe der Gemeinschaften keine Gewähr übernehmen

► B RICHTLINIE 2001/82/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES
vom 6. November 2001
zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel
 (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 1)

Geändert durch:

| | | Amtsblatt | | |
|-------------|--|-----------|-------|-----------|
| | | Nr. | Seite | Datum |
| ► <u>M1</u> | Richtlinie 2004/28/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 | L 136 | 58 | 30.4.2004 |
| ► <u>M2</u> | Richtlinie 2009/9/EG der Kommission vom 10. Februar 2009 | L 44 | 10 | 14.2.2009 |
| ► <u>M3</u> | Verordnung (EG) Nr. 470/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Mai 2009 | L 152 | 11 | 16.6.2009 |
| ► <u>M4</u> | Richtlinie 2009/53/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009 | L 168 | 33 | 30.6.2009 |
| ► <u>M5</u> | Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009 | L 188 | 14 | 18.7.2009 |



**RICHTLINIE 2001/82/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS
UND DES RATES**

vom 6. November 2001

zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel

DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft, insbesondere auf Artikel 95,

auf Vorschlag der Kommission,

nach Stellungnahme des Wirtschafts- und Sozialausschusses ⁽¹⁾,

gemäß dem Verfahren des Artikels 251 des Vertrags ⁽²⁾,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Die Richtlinie 81/851/EWG des Rates vom 28. September 1981 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Tierarzneimittel ⁽³⁾ die Richtlinie 81/852/EWG des Rates vom 28. September 1981 über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und tierärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Tierarzneimitteln ⁽⁴⁾ die Richtlinie 90/677/EWG des Rates vom 13. Dezember 1990 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinie 81/851/EWG zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Tierarzneimittel sowie zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für immunologische Tierarzneimittel ⁽⁵⁾ und die Richtlinie 92/74/EWG des Rates vom 22. September 1992 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinie 81/851/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Tierarzneimittel und zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für homöopathische Tierarzneimittel ⁽⁶⁾ sind mehrfach in wesentlichen Punkten geändert worden. Aus Gründen der Übersicht und der Klarheit empfiehlt es sich daher, die genannten Richtlinien zu kodifizieren und zu einem einzigen Text zusammenzufassen.
- (2) Alle Rechts- und Verwaltungsvorschriften auf dem Gebiet der Herstellung und des Vertriebes von Tierarzneimitteln müssen in erster Linie dem Schutz der Volksgesundheit dienen.
- (3) Dieses Ziel muss jedoch mit Mitteln erreicht werden, die die Entwicklung der Industrie und den Handel mit Arzneimitteln innerhalb der Gemeinschaft nicht hemmen können.
- (4) Soweit die Mitgliedstaaten bereits bestimmte Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Tierarzneimittel besitzen, weichen diese in wesentlichen Grundsätzen voneinander ab; sie behindern den Handel mit Arzneimitteln innerhalb der Gemeinschaft und wirken sich somit unmittelbar auf das Funktionieren des Binnenmarktes aus.
- (5) Die Hindernisse müssen folglich beseitigt werden; zu diesem Zweck ist eine Angleichung der einschlägigen Rechtsvorschriften erforderlich.
- (6) Für den Schutz der öffentlichen Gesundheit und den freien Verkehr mit Tierarzneimitteln ist es notwendig, dass alle zweckdien-

⁽¹⁾ ABl. C 75 vom 15.3.2000, S. 11.

⁽²⁾ Stellungnahme des Europäischen Parlaments vom 3. Juli 2001 (noch nicht im Amtsblatt veröffentlicht) und Beschluss des Rates vom 27. September 2001.

⁽³⁾ ABl. L 317 vom 6.11.1981, S.1. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 2000/37/EG (AbI. L 139 vom 10.6.2000, S. 25).

⁽⁴⁾ ABl. L 317 vom 6.11.1981, S. 16. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 1999/104/EG (AbI. L 3 vom 6.1.2000, S.18).

⁽⁵⁾ ABl. L 373 vom 31.12.1990, S. 26.

⁽⁶⁾ ABl. L 297 vom 13.10.1992, S. 12.

▼B

lichen Angaben über die zugelassenen Tierarzneimittel in Form von genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale der Erzeugnisse vorliegen.

- (7) Mit Ausnahme der Arzneimittel, die im zentralisierten Gemeinschafts-Genehmigungsverfahren vorgesehen sind, das durch die Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates vom 22. Juli 1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln ⁽¹⁾ festgelegt wurde, sollte eine von der zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats ausgestellte Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Tierarzneimittels von den zuständigen Behörden der anderen Mitgliedstaaten anerkannt werden, sofern keine schwer wiegenden Gründe die Annahme rechtfertigen, dass die Genehmigung des betreffenden Tierarzneimittels ein Risiko für die menschliche oder tierische Gesundheit oder die Umwelt darstellen könnte. Im Falle von Unstimmigkeiten zwischen Mitgliedstaaten über die Qualität, die Sicherheit oder die Wirksamkeit eines Arzneimittels sollte auf Gemeinschaftsebene eine wissenschaftliche Beurteilung der Angelegenheit vorgenommen werden, die zu einer einheitlichen Entscheidung über den strittigen Punkt führt, die für die betreffenden Mitgliedstaaten bindend ist. Diese Entscheidung sollte in einem raschen Verfahren erlassen werden, das eine enge Zusammenarbeit zwischen der Kommission und den Mitgliedstaaten sicherstellt.
- (8) Zu diesem Zweck sollte ein Ausschuss für Tierarzneimittel gebildet werden, der der durch die Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 eingesetzten Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln angeschlossen ist.
- (9) Die vorliegende Richtlinie bildet nur eine Stufe bei der Verwirklichung des freien Handels mit Tierarzneimitteln; hierzu können sich jedoch neue Maßnahmen unter Berücksichtigung der Erfahrungen vor allem des Ausschusses für Tierarzneimittel als notwendig erweisen, um die noch bestehenden Hemmnisse des freien Handels zu beseitigen.
- (10) Fütterungsarzneimittel fallen nicht unter diese Richtlinie, doch ist es aus Gründen der öffentlichen Gesundheit wie aus wirtschaftlichen Gründen erforderlich, die Verwendung von nicht zugelassenen Arzneimitteln für die Herstellung von Fütterungsarzneimitteln zu verbieten.
- (11) Die Begriffe Schädlichkeit und therapeutische Wirksamkeit können nur in ihrer wechselseitigen Beziehung geprüft werden und haben nur eine relative Bedeutung, die nach Maßgabe des Standes der Wissenschaft und unter Berücksichtigung der Zweckbestimmung des Arzneimittels beurteilt wird. Aus den Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen beizufügen sind, muss hervorgehen, dass der Nutzen der Wirkung die potenziellen Risiken überwiegt. Der Antrag muss abgelehnt werden, wenn diese Voraussetzung nicht gegeben ist.
- (12) Die Genehmigung für das Inverkehrbringen muss versagt werden, wenn die therapeutische Wirksamkeit des Arzneimittels fehlt oder nicht ausreichend begründet wird; der Begriff der therapeutischen Wirksamkeit muss im Sinne der vom Hersteller versprochenen Wirkung verstanden werden.
- (13) Die Genehmigung für das Inverkehrbringen muss auch versagt werden, wenn die angegebene Wartezeit nicht ausreicht, um eine Gefahr für die Gesundheit durch Rückstände auszuschließen.

⁽¹⁾ ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 1. Verordnung geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 649/98 der Kommission (ABl. L 88 vom 24.3.1998, S. 7).

▼B

- (14) Zur Erlangung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen eines immunologischen Tierarzneimittels muss der Hersteller nachweisen, dass er eine stets gleich bleibende Konformität der Chargen gewähren kann.
- (15) Die zuständigen Behörden sollten ferner ermächtigt werden, die Verwendung eines immunologischen Tierarzneimittels zu verbieten, falls die Immunreaktionen der damit behandelten Tiere mit einem einzelstaatlichen oder gemeinschaftlichen Programm zur Diagnose, Tilgung oder Bekämpfung von Tierseuchen unvereinbar ist.
- (16) Es besteht vor allem die Notwendigkeit, den Verwendern homöopathischer Arzneimittel einen eindeutigen Hinweis auf deren homöopathischen Charakter und ausreichende Garantien in Bezug auf deren Qualität und Unbedenklichkeit zu geben.
- (17) Die Vorschriften betreffend Herstellung, Kontrolle und Inspektion der homöopathischen Tierarzneimittel müssen harmonisiert werden, um den Handel mit sicheren und hochwertigen Arzneimitteln in der gesamten Gemeinschaft sicherzustellen.
- (18) Angesichts der Besonderheiten der homöopathischen Tierarzneimittel, wie etwa ihrer sehr geringen Wirkstoffkonzentration, und der Schwierigkeit der Anwendung der herkömmlichen statistischen Methoden bei klinischen Versuchen erscheint es wünschenswert, ein besonderes, vereinfachtes Registrierungsverfahren für solche traditionellen homöopathischen Arzneimittel vorzusehen, die ohne besondere therapeutische Indikation und in einer Darreichungsform und Dosierung, die kein Risiko für das Tier darstellen, in Verkehr gebracht werden.
- (19) Bei einem homöopathischen Tierarzneimittel, das mit therapeutischen Indikationen oder in einer mit potenziellen Risiken verbundenen Darreichungsform in Verkehr gebracht wird — wobei diese Risiken mit der zu erwartenden therapeutischen Wirksamkeit ins Verhältnis zu setzen sind —, müssen die üblichen Regeln für die Genehmigung des Inverkehrbringens von Tierarzneimitteln angewendet werden. Den Mitgliedstaaten muss jedoch die Möglichkeit gelassen werden, besondere Regeln zur Bewertung der Ergebnisse der Versuche zur Sicherheit und Wirksamkeit solcher Arzneimittel anzuwenden, die für die Verabreichung an Heimtiere und Tiere exotischer Arten bestimmt sind, wobei die Regeln der Kommission mitzuteilen sind.
- (20) Zum besseren Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier und zur Vermeidung unnötiger Doppelarbeit bei der Prüfung von Anträgen auf Genehmigung von Tierarzneimitteln sollten die Mitgliedstaaten systematisch Beurteilungsberichte im Hinblick auf jedes Tierarzneimittel erstellen, das von ihnen genehmigt wird, und diese Berichte auf Anfrage austauschen. Darüber hinaus sollte es einem Mitgliedstaat möglich sein, die Prüfung eines Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Tierarzneimittels, das derzeit in einem anderen Mitgliedstaat geprüft wird, im Hinblick auf die Anerkennung der Entscheidung, zu der der letztgenannte Mitgliedstaat kommt, auszusetzen.
- (21) Um den Handel mit Tierarzneimitteln zu erleichtern und um zu verhindern, dass in einem Mitgliedstaat vorgenommene Kontrollen in einem anderen Mitgliedstaat wiederholt werden, sollten für Herstellung und Einfuhr aus Drittländern und die entsprechende Genehmigungserteilung auf Tierarzneimittel Mindestbedingungen gelten.
- (22) Die Qualität der in der Gemeinschaft hergestellten Tierarzneimittel sollte dadurch garantiert werden, dass eine Übereinstimmung mit den Grundsätzen einer guten Herstellungspraxis für solche Arzneimittel unbeschadet ihrer endgültigen Bestimmung vorgeschrieben wird.

▼B

- (23) Mit weiteren Maßnahmen sollte sichergestellt werden, dass die Verreiber von Tierarzneimitteln von den Mitgliedstaaten zugelassen sind und in geeigneter Weise Buch geführt wird.
- (24) Vorschriften und Protokolle für die Durchführung von Versuchen mit Tierarzneimitteln, die ein wirksames Mittel zu ihrer Kontrolle und somit für den Schutz der öffentlichen Gesundheit sind, können den Verkehr mit Tierarzneimitteln erleichtern, sofern darin gemeinsame Regeln für die Durchführung der Versuche und die Form der Angaben und festgelegt werden. Sie erlauben es den zuständigen Behörden, ihre Entscheidungen anhand einheitlich gestalteter Versuche und nach Maßgabe gemeinsamer Kriterien zu treffen, und somit tragen sie dazu bei, unterschiedliche Beurteilungen zu vermeiden.
- (25) Außerdem sind die Fälle genauer festzulegen, in denen die Ergebnisse pharmakologisch-toxikologischer Versuche oder klinischer Untersuchungen zur Zulassung des Inverkehrbringens eines Tierarzneimittels, das einem neuen Erzeugnis vergleichbar ist, nicht vorzulegen sind, wobei dies nicht zu Benachteiligungen innovativer Unternehmen führen darf. Im allgemeinen Interesse verbietet es sich jedoch, dass Tierversuche ohne zwingende Gründe wiederholt werden.
- (26) Nach der Schaffung des Binnenmarktes kann auf spezifische Kontrollen zur Gewährleistung der Qualität von aus Drittländern importierten Tierarzneimitteln nur verzichtet werden, wenn entsprechende Vorkehrungen durch die Gemeinschaft getroffen wurden, um sicherzustellen, dass die erforderlichen Kontrollen im Exportland durchgeführt werden.
- (27) Wenn die Unbedenklichkeit von Tierarzneimitteln dauerhaft sichergestellt werden soll, muss dafür gesorgt werden, dass die Pharmakovigilanz-Systeme in der Gemeinschaft permanent an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt angepasst werden.
- (28) Zum Schutz der öffentlichen Gesundheit sollten Daten über Nebenwirkungen beim Menschen, die aufgrund der Verwendung von Tierarzneimitteln auftreten, gesammelt und ausgewertet werden.
- (29) Im Rahmen der Pharmakovigilanz sollten die verfügbaren Daten über eine mangelhafte Wirksamkeit von Arzneimitteln geprüft werden.
- (30) Auch durch die Sammlung von Informationen über Nebenwirkungen, die aufgrund einer nicht vorschriftsmäßigen Verwendung auftreten, sowie von Informationen über die Überprüfung der Angemessenheit der Wartezeiten und potenzielle Umweltprobleme kann ein Beitrag zur regelmäßigen Überwachung der ordnungsgemäßen Verwendung von Tierarzneimitteln geleistet werden.
- (31) Änderungen aufgrund einer internationalen Harmonisierung von Begriffsbestimmungen, Terminologie und technologischen Entwicklungen auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz sind ebenfalls zu berücksichtigen.
- (32) Informationen über Nebenwirkungen von in der Gemeinschaft vertriebenen Tierarzneimitteln sollen in zunehmendem Umfang mit Hilfe elektronischer Kommunikationsmedien übermittelt werden, um die Schaffung einer zentralen Stelle für die Meldung von Nebenwirkungen zu ermöglichen und gleichzeitig sicherzustellen, dass die Informationen an die zuständigen Behörden aller Mitgliedstaaten weitergeleitet werden.
- (33) Die Gemeinschaft hat ein Interesse daran, dass Pharmakovigilanz-Systeme zur Überwachung von Tierarzneimitteln, die gemäß dem

▼B

zentralisierten Verfahren, und solchen, die gemäß anderen Verfahren zugelassen werden, miteinander vereinbar sind.

- (34) Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten bei der laufenden Überwachung der von ihnen in Verkehr gebrachten Tierarzneimittel bestimmte Aufgaben erfüllen.
- (35) Die zur Durchführung der vorliegenden Richtlinie erforderlichen Maßnahmen sind gemäß dem Beschluss 1999/468/EG des Rates vom 28. Juni 1999 zur Festlegung der Modalitäten für die Ausübung der der Kommission übertragenen Durchführungsbefugnisse ⁽¹⁾ zu erlassen.
- (36) Zur Verbesserung des Schutzes der öffentlichen Gesundheit ist es erforderlich, vorzuschreiben, dass Lebensmittel für den menschlichen Verzehr nicht von Tieren stammen dürfen, die in klinischen Versuchen mit Tierarzneimitteln verwendet wurden, sofern nicht ein maximaler Rückstandswert für Rückstände des betreffenden Tierarzneimittels gemäß den Bestimmungen der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates vom 26. Juni 1990 zur Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs ⁽²⁾ festgelegt worden ist.
- (37) Die Kommission sollte ermächtigt werden, die gebotenen Änderungen im Anhang I zu erlassen, um ihn an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt anzupassen.
- (38) Die Pflichten der Mitgliedstaaten hinsichtlich der in Anhang II Teil B aufgeführten Richtlinien und deren Umsetzungsfristen dürfen durch diese Richtlinie nicht berührt werden —

HABEN FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

TITEL I

BEGRIFFSBESTIMMUNGEN

Artikel 1

Im Sinne dieser Richtlinie bedeutet:

▼M12. *Tierarzneimittel:*

- a) alle Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder zur Verhütung von Tierkrankheiten bestimmt sind, oder
- b) alle Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die im oder am tierischen Körper verwendet oder einem Tier verabreicht werden können, um entweder die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen, oder eine medizinische Diagnose zu erstellen.

▼B4. *Stoffe:*

alle Stoffe jeglicher Herkunft, und zwar

⁽¹⁾ ABl. L 184 vom 17.7.1999, S. 23.

⁽²⁾ ABl. L 224 vom 18.8.1990, S. 1. Verordnung zuletzt geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 1274/2001 der Kommission (ABl. L 175 vom 28.6.2001, S. 14).

▼B

- menschlicher Herkunft, wie z. B.:
menschliches Blut und daraus gewonnene Erzeugnisse;
- tierischer Herkunft, wie z. B.:
Mikroorganismen, ganze Tiere, Teile von Organen, tierische Sekrete, Toxine, durch Extraktion gewonnene Stoffe, aus Blut gewonnene Erzeugnisse;
- pflanzlicher Herkunft, wie z. B.:
Mikroorganismen, Pflanzen, Teile von Pflanzen, Pflanzensekrete, durch Extraktion gewonnene Stoffe;
- chemischer Herkunft, wie z. B.:
chemische Elemente, natürliche chemische Stoffe und durch Umsetzung oder auf synthetischem Wege gewonnene chemische Verbindungen.

5. *Vormischung für Fütterungsarzneimittel:*

jedes Tierarzneimittel, das im Voraus zum Zweck der späteren Herstellung von Fütterungsarzneimitteln hergestellt wird.

6. *Fütterungsarzneimittel:*

jede Mischung aus einem oder mehreren Tierarzneimitteln und einem oder mehreren Futtermitteln, die vor dem Inverkehrbringen zubereitet wird und die wegen ihrer vorbeugenden, heilenden oder ihrer anderen Eigenschaften im Sinne von Nummer 2 ohne Veränderung für die Verwendung bei Tieren bestimmt ist.

7. *Immunologische Tierarzneimittel:*

Tierarzneimittel, die den Tieren verabreicht werden, um eine aktive oder passive Immunität zu erzeugen oder um den Immunitätszustand zu diagnostizieren.

▼M18. *Homöopathisches Tierarzneimittel:*

jedes Tierarzneimittel, das nach einem im Europäischen Arzneibuch oder, in Ermangelung dessen, nach einem in den derzeit offiziell gebräuchlichen Pharmakopöen der Mitgliedstaaten beschriebenen homöopathischen Zubereitungsverfahren aus Substanzen hergestellt worden ist, die homöopathische Ursubstanzen genannt werden. Ein homöopathisches Tierarzneimittel kann auch mehrere Wirkstoffe enthalten.

9. *Wartezeit:*

Zeit, die nach der letzten Verabreichung des Tierarzneimittels an das Tier unter normalen Anwendungsbedingungen und gemäß den Vorschriften dieser Richtlinie bis zur Herstellung von Lebensmitteln, die von diesem Tier stammen, zum Schutz der öffentlichen Gesundheit einzuhalten ist und die gewährleistet, dass Rückstände in diesen Lebensmitteln die gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 festgelegten zulässigen Höchstmengen für pharmakologisch wirksame Stoffe nicht überschreiten.

10. *Nebenwirkung:*

eine Reaktion auf ein Tierarzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise bei Tieren zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die Wiederherstellung, Korrektur oder Beeinflussung einer physiologischen Funktion verwendet werden.

▼B11. *Nebenwirkung beim Menschen:*

eine Reaktion, die schädlich und unbeabsichtigt ist und beim Menschen nach Exposition gegenüber einem Tierarzneimittel auftritt.

▼B12. *Schwerwiegende Nebenwirkung:*

eine Nebenwirkung, die tödlich oder lebensbedrohend ist, zu signifikanter Behinderung oder Invalidität führt, kongenitale Anomalien bzw. Geburtsfehler bei der folgenden Generation bewirkt oder bei den behandelten Tieren ständig auftretende bzw. lang anhaltende Symptome hervorruft.

13. *Unerwartete Nebenwirkung:*

eine Nebenwirkung, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von der Zusammenfassung der Erzeugnismerkmale abweicht.

14. *Regelmäßiger aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit von Tierarzneimitteln:*

der Bericht, mit den in Artikel 75 genannten Aufzeichnungen.

15. *Überwachungsstudien nach dem Inverkehrbringen:*

eine pharmako-epidemiologische Studie oder klinische Prüfung entsprechend den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit dem Ziel, eine Gesundheitsgefahr im Zusammenhang mit einem zugelassenen Tierarzneimittel festzustellen und zu beschreiben.

16. *Nicht vorschriftsmäßige Verwendung:*

die Verwendung eines Tierarzneimittels entgegen den Informationen der Zusammenfassung der Erzeugnismerkmale, einschließlich des unsachgemäßen Gebrauchs oder schwerwiegenden Missbrauchs des Erzeugnisses.

17. *Großhandel mit Tierarzneimitteln:*

jede Tätigkeit, die den Kauf, den Verkauf, die Einfuhr und die Ausfuhr von Tierarzneimitteln umfasst, sowie jedes andere Handelsgeschäft mit diesen Erzeugnissen gegen Bezahlung oder nicht, unter Ausschluss

- der Abgabe von Tierarzneimitteln durch den Hersteller selbst;
- des Einzelhandelsverkaufs von Tierarzneimitteln durch Personen, denen gemäß Artikel 66 erlaubt wurde, solche Verkäufe zu tätigen.

▼M117a. *Vertreter des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen:*

die im Allgemeinen als örtlicher Vertreter bezeichnete Person, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen benannt wurde, um ihn in dem entsprechenden Mitgliedstaat zu vertreten.

18. *Agentur:*

die durch die Verordnung Nr. 726/2004 ⁽¹⁾ errichtete Europäische Arzneimittel-Agentur.

19. *Mit der Verwendung des Arzneimittels verbundenes Risiko:*

- jedes Risiko im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels für die Gesundheit von Mensch oder Tier,
- jedes Risiko unerwünschter Auswirkungen auf die Umwelt.

20. *Nutzen-Risiko-Verhältnis:*

eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Tierarzneimittels im Verhältnis zu dem Risiko gemäß der vorstehenden Definition.

⁽¹⁾ ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1.

▼ M121. *Tierärztliche Verschreibung:*

jede Verschreibung von Tierarzneimitteln durch einen Berufsangehörigen, der dazu gemäß dem anzuwendenden einzelstaatlichen Recht befugt ist.

22. *Name des Tierarzneimittels:*

der Name, der entweder ein nicht zu Verwechslungen mit dem gebräuchlichen Namen führender Phantasie- oder ein gebräuchlicher oder wissenschaftlicher Name in Verbindung mit einem Warenzeichen oder dem Namen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen sein kann.

23. *Gebräuchlicher Name:*

der von der Weltgesundheitsorganisation empfohlene internationale Freiname oder in Ermangelung dessen der übliche gebräuchliche Name.

24. *Stärke des Arzneimittels:*

je nach Verabreichungsform der Wirkstoffanteil pro Dosierungs-, Volumen- oder Gewichtseinheit.

25. *Primärverpackung:*

das Behältnis oder jede andere Form der Verpackung, die unmittelbar mit dem Arzneimittel in Berührung kommt.

26. *Äußere Umhüllung:*

die Verpackung, in der die Primärverpackung enthalten ist.

27. *Etikettierung:*

auf der äußeren Umhüllung oder der Primärverpackung angebrachte Hinweise.

28. *Packungsbeilage:*

der dem Arzneimittel beigelegte Beipackzettel für den Verbraucher.

▼ B

TITEL II

ANWENDUNGSBEREICH

▼ M1*Artikel 2*

(1) Diese Richtlinie gilt für Tierarzneimittel, einschließlich Vermischungen für Fütterungsarzneimittel, die in den Mitgliedstaaten in den Verkehr gebracht werden sollen und die gewerblich zubereitet werden oder bei deren Zubereitung ein industrielles Verfahren zur Anwendung kommt.

(2) In Zweifelsfällen, in denen ein Erzeugnis unter Berücksichtigung aller seiner Eigenschaften sowohl unter die Definition von „Tierarzneimittel“ als auch unter die Definition eines Erzeugnisses fallen kann, das durch andere gemeinschaftliche Rechtsvorschriften geregelt ist, gilt diese Richtlinie.

(3) Unbeschadet des Absatzes 1 gilt diese Richtlinie auch für als Ausgangsstoffe verwendete Wirkstoffe, soweit dies in den Artikeln 50, 50a, 51 und 80 vorgesehen ist, und darüber hinaus für bestimmte Stoffe, die in einem in Artikel 68 festgesetzten Umfang als Tierarzneimittel eingesetzt werden können, die anabole, infektionshemmende, parasitenabwehrende, entzündungshemmende, hormonale oder psychotrope Eigenschaften aufweisen.

Artikel 3

(1) Die Bestimmungen dieser Richtlinie gelten nicht für

a) Fütterungsarzneimittel gemäß der Definition in der Richtlinie 90/167/EWG des Rates vom 26. März 1990 zur Festlegung der

▼ M1

Bedingungen für die Herstellung, das Inverkehrbringen und die Verwendung von Fütterungsarzneimitteln in der Gemeinschaft ⁽¹⁾;

- b) inaktivierte immunologische Tierarzneimittel, die auf der Basis von aus einem Tier oder Tieren ein und desselben Tierbestands isolierten pathogenen Organismen und Antigenen hergestellt und für die Behandlung dieses Tieres oder dieses Tierbestands am selben Ort benutzt werden;
- c) Tierarzneimittel auf der Basis radioaktiver Isotope;
- d) die in der Richtlinie 70/524/EWG des Rates vom 23. November 1970 über Zusatzstoffe in der Tierernährung ⁽²⁾ aufgeführten Zusatzstoffe, die den Futtermitteln und Ergänzungsfuttermitteln unter den Bedingungen der genannten Richtlinie beigemischt werden, und
- e) Arzneimittel für den tierärztlichen Gebrauch, die für Versuche in Forschung und Entwicklung bestimmt sind, unbeschadet des Artikels 95.

Fütterungsarzneimittel gemäß Buchstabe a) dürfen jedoch nur aus Vormischungen hergestellt werden, die nach Maßgabe der vorliegenden Richtlinie genehmigt worden sind.

(2) Vorbehaltlich der Bestimmungen für den Besitz, die Verschreibung, Abgabe und Verabreichung von Tierarzneimitteln gilt diese Richtlinie nicht für

- a) Arzneimittel, die in einer Apotheke nach tierärztlicher Verschreibung für ein bestimmtes Tier oder eine kleine Gruppe von Tieren zubereitet werden, so genannte *Formula magistralis*, und
- b) in der Apotheke nach Vorschrift einer Pharmakopöe zubereitete Arzneimittel, die für die unmittelbare Abgabe an den Endverbraucher bestimmt sind, so genannte *Formula officinalis*.

▼ B*Artikel 4*

(1) Die Mitgliedstaaten können vorsehen, dass diese Richtlinie keine Anwendung findet auf nicht inaktivierte immunologische Tierarzneimittel, die auf der Basis von aus einem Tier oder Tieren ein und desselben Tierbestands isolierten pathogenen Organismen und Antigenen hergestellt und für die Behandlung dieses Tieres oder dieses Tierbestands am selben Ort benutzt werden.

▼ M1

(2) Die Mitgliedstaaten können in ihrem Hoheitsgebiet für Tierarzneimittel, die ausschließlich für Zierfische, Ziervögel, Brieftauben, Terrariumtiere, Kleinnager sowie ausschließlich als Heimtiere gehaltene Frettchen und Hauskaninchen bestimmt sind, Ausnahmen von den Artikeln 5 bis 8 zulassen, sofern diese Arzneimittel keine Stoffe enthalten, deren Verwendung eine tierärztliche Kontrolle erfordert, und alle Vorkehrungen getroffen werden, um eine missbräuchliche Verwendung dieser Arzneimittel für andere Tiere zu verhindern.

⁽¹⁾ ABl. L 92 vom 7.4.1990, S. 42.

⁽²⁾ ABl. L 270 vom 14.12.1970, S. 1. Zuletzt geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 1756/2002 (ABl. L 265 vom 3.10.2002, S. 1).

▼B

TITEL III
INVERKEHRBRINGEN

KAPITEL 1

Genehmigung für das Inverkehrbringen

▼M1

Artikel 5

(1) Ein Tierarzneimittel darf in einem Mitgliedstaat erst dann in den Verkehr gebracht werden, wenn von der zuständigen Behörde dieses Mitgliedstaats nach dieser Richtlinie eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt wurde oder wenn eine Genehmigung für das Inverkehrbringen nach der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erteilt wurde.

Ist für ein Tierarzneimittel eine Erstgenehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Unterabsatz 1 erteilt worden, so müssen auch alle weiteren Arten, Stärken, Darreichungsformen, Verabreichungswege und Verabreichungsformen sowie alle Änderungen und Erweiterungen gemäß Unterabsatz 1 genehmigt oder in die Erstgenehmigung für das Inverkehrbringen einbezogen werden. Alle diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen werden insbesondere für den Zweck der Anwendung des Artikels 13 Absatz 1 als Bestandteil derselben umfassenden Genehmigung für das Inverkehrbringen angesehen.

(2) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist für das Inverkehrbringen des Arzneimittels verantwortlich. Die Bestellung eines Vertreters entbindet den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht von seiner rechtlichen Verantwortung.

Artikel 6

(1) Das Inverkehrbringen eines Tierarzneimittels, das zur Verabreichung an Tiere einer oder mehrerer zur Nahrungsmittelerzeugung genutzter Arten bestimmt ist, darf nur genehmigt werden, wenn die darin enthaltenen pharmakologisch wirksamen Stoffe in Anhang I, II oder III der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 genannt sind.

(2) Falls eine Änderung der Anhänge der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 dies rechtfertigt, leiten der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen oder gegebenenfalls die zuständigen Behörden alle erforderlichen Schritte ein, um binnen 60 Tagen, nachdem die Änderung der Anhänge dieser Verordnung im *Amtsblatt der Europäischen Union* veröffentlicht wurde, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu ändern oder zu widerrufen.

(3) Abweichend von Absatz 1 kann ein Tierarzneimittel, das pharmakologisch wirksame Stoffe enthält, die nicht in Anhang I, II oder III der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 genannt sind, auch zur Behandlung einzelner Equiden verwendet werden, sofern diese Tiere gemäß der Entscheidung 93/623/EWG der Kommission vom 20. Oktober 1993 über das Dokument zur Identifizierung eingetragener Equiden (Equidenpass) ⁽¹⁾ und der Entscheidung 2000/68/EG der Kommission vom 22. Dezember 1999 zur Änderung der Entscheidung 93/623/EWG und zur Festlegung eines Verfahrens zur Identifizierung von Zucht- und Nutzequiden ⁽²⁾ als nicht zur Schlachtung für den menschlichen Verzehr bestimmt erklärt wurden. Solche Tierarzneimittel dürfen weder in Anhang IV der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates aufgeführte Wirkstoffe enthalten noch zur Verwendung für die Behandlung von in der genehmigten Zusammenfassung der Produkt-

⁽¹⁾ ABl. L 298 vom 3.12.1993, S. 45. Geändert durch die Entscheidung 2000/68/EG der Kommission (AbI. L 23 vom 28.1.2000, S. 72).

⁽²⁾ ABl. L 23 vom 28.1.2000, S. 72.

▼ M1

merkmale aufgeführten Erkrankungen bestimmt sein, gegen die ein Tierarzneimittel für Equiden genehmigt ist.

▼ B*Artikel 7*

Wenn die gesundheitlichen Verhältnisse es erfordern, kann ein Mitgliedstaat das Inverkehrbringen oder die Verabreichung von Tierarzneimitteln genehmigen, die von einem anderen Mitgliedstaat gemäß dieser Richtlinie genehmigt worden sind.

▼ M1*Artikel 8*

Im Falle schwerwiegender Tierseuchen können die Mitgliedstaaten in Ermangelung geeigneter Arzneimittel vorläufig die Verwendung immunologischer Tierarzneimittel ohne Genehmigung für das Inverkehrbringen gestatten, nachdem sie die Kommission im Einzelnen über die Verwendungsbedingungen informiert haben.

Die Kommission kann von der in Absatz 1 genannten Möglichkeit Gebrauch machen, sofern dies ausdrücklich in den Gemeinschaftsvorschriften für bestimmte schwerwiegende Tierseuchen vorgesehen ist.

Wird ein Tier aus einem Drittland eingeführt oder dorthin ausgeführt und unterliegt es dabei spezifischen zwingenden Gesundheitsvorschriften, so kann ein Mitgliedstaat bei diesem Tier die Verwendung eines immunologischen Tierarzneimittels gestatten, für das in diesem Mitgliedstaat keine Genehmigung für das Inverkehrbringen besteht, das jedoch nach den Rechtsvorschriften des betreffenden Drittlands genehmigt ist. Die Mitgliedstaaten ergreifen alle zweckdienlichen Maßnahmen für die Kontrolle der Einfuhr und Verwendung solcher immunologischer Arzneimittel.

▼ B*Artikel 9*

Ein Tierarzneimittel darf Tieren erst verabreicht werden, wenn die Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt ist; ausgenommen sind Tierarzneimittelversuche gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe j), die von den zuständigen innerstaatlichen Behörden gebilligt werden, nachdem sie gemäß den geltenden einzelstaatlichen Rechtsvorschriften mitgeteilt oder zugelassen wurden.

▼ M1*Artikel 10*

(1) Die Mitgliedstaaten ergreifen die notwendigen Maßnahmen, um zu gewährleisten, dass für den Fall, dass es in einem Mitgliedstaat kein genehmigtes Tierarzneimittel gegen eine Erkrankung einer nicht zur Nahrungsmittelerzeugung genutzten Tierart gibt, der verantwortliche Tierarzt, insbesondere zur Vermeidung unzumutbarer Leiden, in direkter Eigenverantwortung ausnahmsweise dem betreffenden Tier folgende Arzneimittel verabreichen darf:

- a) ein Tierarzneimittel, das in dem betreffenden Mitgliedstaat gemäß der vorliegenden Richtlinie oder gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für eine andere Tierart oder für dieselbe Tierart, aber für eine andere Krankheit genehmigt ist, oder
- b) wenn es ein Arzneimittel nach Buchstabe a) nicht gibt, entweder
 - i) ein Arzneimittel, das in dem betreffenden Mitgliedstaat gemäß der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates oder gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für die Behandlung von Menschen genehmigt ist, oder
 - ii) gemäß spezifischer einzelstaatlicher Maßnahmen ein Tierarzneimittel, das in einem anderen Mitgliedstaat gemäß der vorliegen-

▼ M1

den Richtlinie für die gleiche oder eine andere Tierart gegen die betreffende oder eine andere Erkrankung genehmigt ist, oder

- c) wenn es ein Arzneimittel nach Buchstabe b) nicht gibt, im Rahmen der Rechtsvorschriften des betreffenden Mitgliedstaats ein Arzneimittel, das von einer nach einzelstaatlichem Recht hierzu befugten Person fallweise nach tierärztlicher Verschreibung zubereitet wird.

Der Tierarzt darf das Arzneimittel persönlich verabreichen oder es von einem Dritten unter seiner Verantwortung verabreichen lassen.

(2) Abweichend von Artikel 11 finden die Bestimmungen des Absatzes 1 des vorliegenden Artikels auch auf die Behandlung von Equiden durch einen Tierarzt Anwendung, vorausgesetzt, dass das betreffende Tier gemäß den Entscheidungen 93/623/EWG und 2000/68/EG der Kommission als nicht zur Schlachtung für den menschlichen Verzehr bestimmt erklärt wurde.

▼ M5

(3) Abweichend von Artikel 11 erstellt die Kommission eine Liste von Stoffen, die für die Behandlung von Equiden wesentlich sind und für die die Wartezeit entsprechend den in den Entscheidungen 93/623/EWG und 2000/68/EG vorgesehenen Kontrollmechanismen mindestens sechs Monate beträgt.

Diese Maßnahme zur Änderung nicht wesentlicher Bestimmungen dieser Richtlinie durch Ergänzung wird nach dem in Artikel 89 Absatz 2a genannten Regelungsverfahren mit Kontrolle erlassen.

▼ M1*Artikel 11*

(1) Die Mitgliedstaaten ergreifen die notwendigen Maßnahmen, um zu gewährleisten, dass für den Fall, dass es in einem Mitgliedstaat kein genehmigtes Tierarzneimittel gegen eine Erkrankung einer zur Nahrungsmittelerzeugung genutzten Tierart gibt, der verantwortliche Tierarzt, insbesondere zur Vermeidung unzumutbarer Leiden, in direkter Eigenverantwortung ausnahmsweise den betreffenden Tieren eines bestimmten Bestands folgende Arzneimittel verabreichen darf:

- a) ein Tierarzneimittel, das in dem betreffenden Mitgliedstaat gemäß der vorliegenden Richtlinie oder gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für eine andere Tierart oder für dieselbe Tierart, aber für eine andere Krankheit genehmigt ist, oder
- b) wenn es ein Arzneimittel nach Buchstabe a) nicht gibt, entweder
- i) ein Humanarzneimittel, das in dem betreffenden Mitgliedstaat gemäß der Richtlinie 2001/83/EG oder gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genehmigt ist, oder
 - ii) ein Tierarzneimittel, das in einem anderen Mitgliedstaat gemäß der vorliegenden Richtlinie für die gleiche Tierart oder eine andere zur Nahrungsmittelerzeugung genutzte Tierart gegen die betreffende oder eine andere Erkrankung genehmigt ist, oder
- c) wenn es ein Arzneimittel nach Buchstabe b) nicht gibt, im Rahmen der Rechtsvorschriften des betreffenden Mitgliedstaats ein Tierarzneimittel, das von einer nach einzelstaatlichem Recht hierzu befugten Person fallweise nach tierärztlicher Verschreibung zubereitet wird.

Der Tierarzt darf das Arzneimittel persönlich verabreichen oder es von einem Dritten unter seiner Verantwortung verabreichen lassen.

(2) Absatz 1 gilt unter der Voraussetzung, dass die pharmakologisch wirksamen Stoffe, die das Arzneimittel enthält, in Anhang I, II oder III der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 aufgeführt sind und der Tierarzt eine angemessene Wartezeit festlegt.

▼ M1

Sofern auf dem verwendeten Arzneimittel keine Wartezeit für die betreffenden Tierarten angegeben ist, darf die festgelegte Wartezeit folgende Zeiträume nicht unterschreiten:

- Eier: 7 Tage
- Milch: 7 Tage
- Fleisch von Geflügel und Säugetieren, einschließlich Fett und Innereien: 28 Tage
- Fleisch von Fischen: $500 \text{ Wassertemperaturgrade} = \text{Anzahl der Tage}$.

▼ M5

Die Kommission kann jedoch diese spezifischen Wartezeiten ändern. Diese Maßnahmen zur Änderung nicht wesentlicher Bestimmungen dieser Richtlinie werden nach dem in Artikel 89 Absatz 2a genannten Regelungsverfahren mit Kontrolle erlassen.

▼ M1

(3) Handelt es sich um ein homöopathisches Tierarzneimittel, dessen wirksame Bestandteile in Anhang II der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 aufgeführt sind, so wird die in Absatz 2 Unterabsatz 2 genannte Wartezeit auf Null herabgesetzt.

(4) Handelt ein Tierarzt gemäß den Bestimmungen der Absätze 1 und 2 des vorliegenden Artikels, so führt er über das Datum der Untersuchung der Tiere, Name und Anschrift des Eigentümers, die Anzahl der behandelten Tiere, die Diagnose, die verschriebenen Arzneimittel, die verabreichten Dosen, die Behandlungsdauer und die empfohlenen Wartezeiten in geeigneter Weise Buch; die betreffenden Unterlagen sind den zuständigen Behörden mindestens fünf Jahre lang zur Kontrolle zur Verfügung zu halten.

(5) Unbeschadet der übrigen Bestimmungen dieser Richtlinie ergreifen die Mitgliedstaaten alle erforderlichen Maßnahmen hinsichtlich Einfuhr, Vertrieb, Abgabe und Information für diejenigen Arzneimittel, deren Verabreichung an zur Nahrungsmittelerzeugung genutzte Tiere sie gemäß Absatz 1 Buchstabe b) Ziffer ii) gestatten.

Artikel 12

(1) Eine Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Tierarzneimittels, die nicht unter das in der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 niedergelegte Verfahren fällt, muss bei der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaats beantragt werden.

Ist das Tierarzneimittel für eine oder mehrere zur Nahrungsmittelerzeugung genutzte Tierarten bestimmt und wurden seine pharmakologisch wirksamen Stoffe für die betreffende(n) Tierart(en) noch nicht in Anhang I, II oder III der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 aufgenommen, so darf der Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen erst nach Einreichung eines gültigen Antrags auf Festsetzung der Rückstandshöchstmengen gemäß der genannten Verordnung gestellt werden. Zwischen dem gültigen Antrag auf Festsetzung der Rückstandshöchstmengen und dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen ist eine Frist von mindestens sechs Monaten einzuhalten.

Für in Artikel 6 Absatz 3 genannte Tierarzneimittel kann eine Genehmigung für das Inverkehrbringen jedoch beantragt werden, ohne dass ein gültiger Antrag gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 eingereicht wird. Es sind alle wissenschaftlichen Unterlagen vorzulegen, die für den Nachweis der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels nach Absatz 3 erforderlich sind.

(2) Eine Genehmigung für das Inverkehrbringen kann nur einem in der Gemeinschaft niedergelassenen Antragsteller erteilt werden.

▼ M1

- (3) Der Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen muss alle administrativen Angaben sowie alle wissenschaftlichen Unterlagen enthalten, die für den Nachweis der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des betreffenden Tierarzneimittels erforderlich sind. Der Antrag ist gemäß Anhang I vorzulegen und muss insbesondere folgende Angaben enthalten:
- a) Name oder Firma und Anschrift oder Firmensitz der für das Inverkehrbringen verantwortlichen Person und, falls abweichend von dieser Person, des jeweiligen Herstellers bzw. der jeweiligen Hersteller und der Herstellungsorte;
 - b) Name des Tierarzneimittels;
 - c) Zusammensetzung des Tierarzneimittels nach Art und Menge aller Bestandteile, einschließlich des von der Weltgesundheitsorganisation empfohlenen internationalen Freinamens (INN), falls ein INN besteht, oder seinen chemischen Namen;
 - d) Beschreibung der Herstellungsweise;
 - e) therapeutische Indikationen, Gegenanzeigen und Nebenwirkungen;
 - f) Dosierung für die verschiedenen Zieltierarten, Darreichungsform, Art und Form der Anwendung und Dauer der Haltbarkeit des Tierarzneimittels;
 - g) Gründe für etwaige Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen bei der Aufbewahrung des Tierarzneimittels, seiner Verabreichung an Tiere und der Beseitigung der Abfallprodukte, zusammen mit einer Angabe der potenziellen Risiken für die Umwelt und die Gesundheit von Menschen, Tieren oder Pflanzen, die von dem Tierarzneimittel ausgehen können;
 - h) Angabe der Wartezeit bei Arzneimitteln für zur Nahrungsmittelerzeugung genutzte Tierarten;
 - i) Beschreibung der vom Hersteller angewandten Prüfmethoden;
 - j) Ergebnisse von:
 - pharmazeutischen (physikalisch-chemischen, biologischen oder mikrobiologischen) Versuchen,
 - Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuchen,
 - vorklinischen und klinischen Versuchen;
 - Tests zur Bewertung der möglichen Umweltrisiken des Arzneimittels. Diese Auswirkungen sind zu prüfen; im Einzelfall sind Sonderbestimmungen zu ihrer Begrenzung vorzusehen;
 - k) eine detaillierte Beschreibung des Pharmakovigilanz- und gegebenenfalls des Risikomanagement-Systems, das der Antragsteller einführen wird;
 - l) eine Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels nach Artikel 14, ein Muster der Primärverpackung und der äußeren Umhüllung des Tierarzneimittels sowie die Packungsbeilage gemäß den Artikeln 58 bis 61;
 - m) einen Nachweis darüber, dass der Hersteller in seinem Land die Genehmigung zur Herstellung von Tierarzneimitteln besitzt;
 - n) die Kopie etwaiger Genehmigungen für das Inverkehrbringen des betreffenden Tierarzneimittels in einem anderen Mitgliedstaat oder in einem Drittland, zusammen mit einer Liste der Mitgliedstaaten, in denen ein Antrag auf Genehmigung nach dieser Richtlinie geprüft wird, Kopien der vom Antragsteller gemäß Artikel 14 vorgeschlagenen bzw. durch die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats gemäß Artikel 25 genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, eine Kopie der vorgeschlagenen Packungsbeilage sowie Einzelheiten aller Entscheidungen zur Versagung der Geneh-

▼ M1

migung, ob in der Gemeinschaft oder in einem Drittland, und die Gründe für die Entscheidung. Alle diese Angaben sind in regelmäßigen Abständen auf den neuesten Stand zu bringen;

- o) den Nachweis, dass der Antragsteller über eine qualifizierte Person verfügt, die für die Pharmakovigilanz verantwortlich ist, und über die notwendige Infrastruktur verfügt, um jede Nebenwirkung, deren Auftreten innerhalb der Gemeinschaft oder in einem Drittland vermutet wird, zu melden;
- p) im Falle von Tierarzneimitteln, die für eine oder mehrere zur Nahrungsmittelerzeugung genutzte Tierart(en) bestimmt sind und die einen oder mehrere pharmakologisch wirksame Stoffe enthalten, die für die betreffende(n) Tierart(en) noch nicht in Anhang I, II oder III der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 aufgenommen wurden: eine Bescheinigung, durch die bestätigt wird, dass bei der Agentur ein gültiger Antrag auf Festsetzung von Rückstandshöchstmengen gemäß der genannten Verordnung gestellt wurde.

Den Unterlagen und Angaben zu den in Unterabsatz 1 Buchstabe j) genannten Versuchsergebnissen sind ausführliche kritische Zusammenfassungen beizufügen, die gemäß Artikel 15 erstellt wurden.

Artikel 13

(1) Abweichend von Artikel 12 Absatz 3 Unterabsatz 1 Buchstabe j) und unbeschadet des Rechts über den Schutz des gewerblichen und kommerziellen Eigentums ist der Antragsteller nicht verpflichtet, die Ergebnisse der Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche oder der vorklinischen und klinischen Versuche vorzulegen, wenn er nachweisen kann, dass es sich bei dem Arzneimittel um ein Generikum eines Referenzarzneimittels handelt, das gemäß Artikel 5 seit mindestens acht Jahren in einem Mitgliedstaat oder in der Gemeinschaft genehmigt ist oder wurde.

Ein generisches Tierarzneimittel, das gemäß dieser Bestimmung genehmigt wurde, darf erst nach Ablauf von zehn Jahren nach Erteilung der Erstgenehmigung für das Referenzarzneimittel in Verkehr gebracht werden.

Unterabsatz 1 gilt auch dann, wenn das Referenzarzneimittel nicht in dem Mitgliedstaat genehmigt wurde, in dem der Antrag für das Generikum eingereicht wird. In diesem Fall gibt der Antragsteller im Antrag den Namen des Mitgliedstaats an, in dem das Referenzarzneimittel genehmigt ist oder wurde. Auf Ersuchen der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem der Antrag eingereicht wird, übermittelt die zuständige Behörde des anderen Mitgliedstaats binnen eines Monats eine Bestätigung darüber, dass das Referenzarzneimittel genehmigt ist oder wurde, sowie die vollständige Zusammensetzung des Referenzarzneimittels und erforderlichenfalls andere relevante Unterlagen.

▼ M5

Der in Unterabsatz 2 vorgesehene Zehnjahreszeitraum verlängert sich jedoch bei Tierarzneimitteln für Fische und Bienen sowie für andere von der Kommission bestimmte Arten auf 13 Jahre.

Diese Maßnahme zur Änderung nicht wesentlicher Bestimmungen dieser Richtlinie durch Ergänzung wird nach dem in Artikel 89 Absatz 2a genannten Regelungsverfahren mit Kontrolle erlassen.

▼ M1

- (2) Im Sinne dieses Artikels bezeichnet der Ausdruck:
 - a) „Referenzarzneimittel“ ein Arzneimittel im Sinne des Artikels 5, das gemäß den Bestimmungen des Artikels 12 genehmigt wurde;
 - b) „Generikum“: ein Arzneimittel, das die gleiche qualitative und quantitative Zusammensetzung aus Wirkstoffen und die gleiche Darreichungsform wie das Referenzarzneimittel aufweist und dessen Bioäquivalenz mit dem Referenzarzneimittel durch geeignete Bio-

▼ M1

verfügbarkeitsstudien nachgewiesen wurde. Die verschiedenen Salze, Ester, Ether, Isomere, Mischungen von Isomeren, Komplexe oder Derivate eines Wirkstoffs gelten als ein und derselbe Wirkstoff, es sei denn, ihre Eigenschaften unterscheiden sich erheblich hinsichtlich der Sicherheit und/oder Wirksamkeit. In diesem Fall müssen vom Antragsteller ergänzende Daten vorgelegt werden, die die Sicherheit und/oder Wirksamkeit der verschiedenen Salze, Ester oder Derivate eines zugelassenen Wirkstoffs belegen. Die verschiedenen oralen Darreichungsformen mit sofortiger Wirkstofffreigabe gelten als ein und dieselbe Darreichungsform. Dem Antragsteller können die Bioverfügbarkeitsstudien erlassen werden, wenn er nachweisen kann, dass das Generikum die relevanten Kriterien erfüllt, die in den entsprechenden ausführlichen Leitlinien festgelegt sind.

(3) In den Fällen, in denen das Tierarzneimittel nicht unter die Definition eines Generikums im Sinne des Absatzes 2 Buchstabe b) fällt oder in denen die Bioäquivalenz nicht durch Bioverfügbarkeitsstudien nachgewiesen werden kann, oder bei einer Änderung des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe, der Anwendungsgebiete, der Stärke, der Darreichungsform oder des Verabreichungsweges gegenüber dem Referenzarzneimittel sind die Ergebnisse der entsprechenden Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche sowie der entsprechenden vorklinischen Versuche oder klinischen Versuche vorzulegen.

(4) Erfüllt ein biologisches Tierarzneimittel, das einem biologischen Referenztierarzneimittel ähnlich ist, die in der Definition von Generika enthaltenen Bedingungen nicht, weil insbesondere der Rohstoff oder der Herstellungsprozess des biologischen Tierarzneimittels sich von dem des biologischen Referenztierarzneimittels unterscheiden, so sind die Ergebnisse geeigneter vorklinischer oder klinischer Versuche hinsichtlich dieser Bedingungen vorzulegen. Die Art und Anzahl der vorzulegenden zusätzlichen Daten müssen den relevanten Kriterien des Anhangs I und den diesbezüglichen detaillierten Leitlinien entsprechen. Die Ergebnisse anderer Versuche aus dem Dossier des Referenzarzneimittels sind nicht vorzulegen.

(5) Bei Tierarzneimitteln, die für eine oder mehrere zur Nahrungsmittelerzeugung genutzte Tierart(en) bestimmt sind und die einen neuen Wirkstoff enthalten, der am 30. April 2004 noch nicht in der Gemeinschaft genehmigt war, verlängert sich der in Absatz 1 Unterabsatz 2 vorgesehene Zehnjahreszeitraum bei jeder Erweiterung der Genehmigung auf eine weitere zur Nahrungsmittelerzeugung genutzte Tierart, die innerhalb von fünf Jahren nach Erteilung der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen genehmigt wird, um ein Jahr.

Dieser Zeitraum darf jedoch bei einer Genehmigung für das Inverkehrbringen für vier oder mehr zur Nahrungsmittelerzeugung genutzte Tierarten insgesamt dreizehn Jahre nicht überschreiten.

Die Verlängerung des Zehnjahreszeitraums für ein Tierarzneimittel für eine zur Nahrungsmittelerzeugung genutzte Tierart auf 11, 12 oder 13 Jahre wird nur unter der Voraussetzung genehmigt, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ursprünglich auch die Festsetzung der Rückstandshöchstmengen für die von der Genehmigung betroffenen Tierarten beantragt hat.

(6) Die Durchführung der für die Anwendung der Absätze 1 bis 5 erforderlichen Studien und Versuche und die sich daraus ergebenden praktischen Anforderungen sind als nicht im Widerspruch zu den sich aus Patenten und aus ergänzenden Schutzzertifikaten für Arzneimittel ergebenden Rechten stehend anzusehen.

Artikel 13a

(1) Abweichend von Artikel 12 Absatz 3 Unterabsatz 1 Buchstabe j) und unbeschadet des Rechts über den Schutz des gewerblichen und kommerziellen Eigentums ist der Antragsteller nicht verpflichtet, die Ergebnisse von Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuchen oder vor-klinischer oder klinischer Versuche vorzulegen, wenn er nachweisen

▼ M1

kann, dass die Wirkstoffe des Tierarzneimittels für mindestens zehn Jahre in der Gemeinschaft allgemein tiermedizinisch verwendet wurden und eine anerkannte Wirksamkeit sowie einen annehmbaren Grad an Sicherheit gemäß den Bedingungen des Anhangs I aufweisen. In diesem Fall legt der Antragsteller eine einschlägige wissenschaftliche Dokumentation vor.

(2) Der Beurteilungsbericht, der von der Agentur nach der Beurteilung eines Antrags auf Festsetzung von Rückstandshöchstmengen gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 veröffentlicht wird, kann in angemessener Weise als wissenschaftliche Dokumentation, insbesondere für Unbedenklichkeitsversuche, verwendet werden.

(3) Hat ein Antragsteller zur Erlangung einer Genehmigung für eine zur Nahrungsmittelerzeugung genutzte Tierart auf eine wissenschaftliche Dokumentation zurückgegriffen und legt er neue Rückstandsversuche gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 und neue klinische Versuche mit dem Ziel vor, für dasselbe Arzneimittel, aber für eine andere zur Nahrungsmittelerzeugung genutzte Tierart eine Genehmigung zu erlangen, so kann ein Dritter während eines Zeitraums von drei Jahren nach der Erteilung der Genehmigung, für die die genannten Versuche durchgeführt wurden, im Rahmen von Artikel 13 nicht auf diese Versuche zurückgreifen.

Artikel 13b

Enthalten Tierarzneimittel Wirkstoffe, die Bestandteil bereits genehmigter Tierarzneimittel sind, bisher jedoch zu therapeutischen Zwecken noch nicht miteinander kombiniert wurden, so sind nötigenfalls die Ergebnisse der Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche sowie die Ergebnisse neuer vorklinischer oder klinischer Versuche zu dieser Kombination gemäß Artikel 12 Absatz 3 Unterabsatz 1 Buchstabe j) vorzulegen, ohne dass zu jedem einzelnen Wirkstoff wissenschaftliche Referenzen angegeben werden müssen.

Artikel 13c

Nach Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen kann der Inhaber dieser Genehmigung darin einwilligen, dass zur Prüfung eines nachfolgenden Antrags für ein Tierarzneimittel mit derselben qualitativen und quantitativen Wirkstoffzusammensetzung und derselben Darreichungsform auf die Unterlagen über die pharmazeutischen Versuche, die Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche sowie die vorklinischen und klinischen Versuche zurückgegriffen wird, die in dem Dossier des Tierarzneimittels enthalten sind.

Artikel 13d

Abweichend von Artikel 12 Absatz 3 Unterabsatz 1 Buchstabe j) ist der Antragsteller in Ausnahmefällen bei immunologischen Tierarzneimitteln nicht verpflichtet, die Ergebnisse bestimmter Feldversuche an der Zielart vorzulegen, wenn sie in hinreichend begründeten Fällen, insbesondere aufgrund anderer Gemeinschaftsvorschriften, nicht durchgeführt werden können.

Artikel 14

Die Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels enthält folgende Angaben in der nachstehenden Reihenfolge:

1. Name des Tierarzneimittels, gefolgt von der Stärke und der Darreichungsform;
2. qualitative und quantitative Zusammensetzung aus Wirkstoffen und Bestandteilen der Arzneiträgerstoffe, deren Kenntnis für eine zweckgemäße Verabreichung des Mittels erforderlich ist. Der übli-

▼ M1

che gebräuchliche Name oder die chemische Bezeichnung wird verwendet;

3. Darreichungsform;
4. klinische Angaben:
 - 4.1 Angabe der Zieltierart,
 - 4.2 Angaben zur Verwendung mit besonderem Hinweis auf die Zieltierarten,
 - 4.3 Gegenanzeigen,
 - 4.4 besondere Warnhinweise bezüglich jeder Zieltierart,
 - 4.5 besondere Warnhinweise für den Gebrauch, einschließlich von der verabreichenden Person zu treffende besondere Sicherheitsvorkehrungen,
 - 4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere),
 - 4.7 Verwendung bei Trächtigkeit, Eier- oder Milcherzeugung,
 - 4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen,
 - 4.9 Dosierung und Art der Verabreichung,
 - 4.10 Überdosierung (Symptome, Notmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich,
 - 4.11 Wartezeit für sämtliche Lebensmittel, einschließlich jener, für die keine Wartezeit besteht;
5. pharmakologische Eigenschaften:
 - 5.1 pharmakodynamische Eigenschaften,
 - 5.2 Angaben über die Pharmakokinetik;
6. pharmazeutische Angaben:
 - 6.1 Verzeichnis der Arzneiträgerstoffe,
 - 6.2 Hauptunverträglichkeiten,
 - 6.3 Haltbarkeitsdauer, nötigenfalls nach Rekonstitution des Arzneimittels oder bei erstmaliger Öffnung der Primärverpackung,
 - 6.4 besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Aufbewahrung,
 - 6.5 Art und Zusammensetzung der Primärverpackung,
 - 6.6 gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder von Abfällen, die bei der Verwendung solcher Arzneimittel entstehen;
7. Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen;
8. Nummer(n) der Genehmigung für das Inverkehrbringen;
9. Datum der Erteilung der Erstgenehmigung oder Verlängerung der Genehmigung;
10. Datum der Überarbeitung des Textes.

Für Genehmigungen nach Artikel 13 müssen die Teile der Zusammenfassung der Merkmale des Referenzarzneimittels, die sich auf die Indikationen oder Dosierungen beziehen, die zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens eines Generikums noch unter das Patentrecht fielen, nicht enthalten sein.

Artikel 15

- (1) Der Antragsteller trägt dafür Sorge, dass die in Artikel 12 Absatz 3 Unterabsatz 2 genannten ausführlichen kritischen Zusammenfassungen

▼ M1

vor der Vorlage bei den zuständigen Behörden von Personen erstellt und unterzeichnet werden, die über die erforderlichen fachlichen oder beruflichen Qualifikationen, aufgeführt in einem kurzen Lebenslauf, verfügen.

(2) Die Personen, die über die in Absatz 1 genannten fachlichen oder beruflichen Qualifikationen verfügen, müssen jede Verwendung einer wissenschaftlichen Dokumentation nach Artikel 13a Absatz 1 gemäß den Bedingungen des Anhangs I begründen.

(3) Ein kurzer Lebenslauf der in Absatz 1 genannten Personen ist den ausführlichen kritischen Zusammenfassungen beizufügen.

▼ B

KAPITEL 2

Besondere Bestimmungen für homöopathische Tierarzneimittel**▼ M1***Artikel 16*

(1) Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass die in der Gemeinschaft hergestellten und in Verkehr gebrachten homöopathischen Tierarzneimittel entsprechend den Artikeln 17, 18 und 19 registriert oder genehmigt werden, es sei denn, diese Tierarzneimittel sind bis zum 31. Dezember 1993 gemäß den nationalen Rechtsvorschriften registriert oder genehmigt worden. Im Fall von gemäß Artikel 17 registrierten homöopathischen Arzneimitteln gelten Artikel 32 und Artikel 33 Absätze 1 bis 3.

(2) Die Mitgliedstaaten schaffen ein vereinfachtes Registrierungsverfahren für homöopathische Arzneimittel im Sinne des Artikels 17.

(3) Abweichend von Artikel 10 können homöopathische Tierarzneimittel unter der Verantwortung eines Tierarztes nicht zur Nahrungsmittelerzeugung genutzten Tieren verabreicht werden.

(4) Abweichend von Artikel 11 Absätze 1 und 2 gestatten die Mitgliedstaaten, dass homöopathische Tierarzneimittel, deren Wirkstoffe in Anhang II der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 aufgenommen sind, unter der Verantwortung eines Tierarztes zur Nahrungsmittelerzeugung genutzten Tierarten verabreicht werden. Die Mitgliedstaaten ergreifen geeignete Maßnahmen, um die Verwendung von homöopathischen Tierarzneimitteln, die in einem anderen Mitgliedstaat entsprechend dieser Richtlinie für die Verwendung bei derselben Tierart registriert oder genehmigt sind, zu kontrollieren.

▼ B*Artikel 17***▼ M1**

(1) Unbeschadet der Bestimmungen der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 über die Festsetzung von Rückstandshöchstmengen für die pharmakologisch wirksamen Stoffe, die für zur Nahrungsmittelerzeugung genutzte Tiere bestimmt sind, darf die Genehmigung durch ein besonderes, vereinfachtes Registrierungsverfahren nur für homöopathische Tierarzneimittel erfolgen, die alle nachstehend aufgeführten Voraussetzungen erfüllen:

- a) Verabreichung nach dem im Europäischen Arzneibuch oder, in Ermangelung dessen, nach dem in derzeit offiziell gebräuchlichen Pharmakopöen der Mitgliedstaaten beschriebenen Verabreichungsweg;
- b) Fehlen einer besonderen therapeutischen Indikation auf dem Etikett oder in den Informationen zu dem Tierarzneimittel;
- c) Verdünnungsgrad, der die Unbedenklichkeit des Arzneimittels garantiert. Vor allem darf das Arzneimittel nicht mehr als einen Teil pro Zehntausend der Urtinktur enthalten.

▼ M5

Sofern dies im Lichte neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gerechtfertigt erscheint, kann die Kommission Unterabsatz 1 Buchstaben b und c anpassen. Diese Maßnahmen zur Änderung nicht wesentlicher Bestimmungen dieser Richtlinie werden nach dem in Artikel 89 Absatz 2a genannten Regelungsverfahren mit Kontrolle erlassen.

▼ M1

Die Mitgliedstaaten legen bei der Registrierung die Einstufung des Arzneimittels hinsichtlich seiner Abgabe fest.

▼ B

(2) Die Kriterien und Regeln des Verfahrens gemäß Kapitel 3, mit Ausnahme von Artikel 25 und des Nachweises der therapeutischen Wirksamkeit, sind auf das besondere, vereinfachte Registrierungsverfahren für homöopathische Tierarzneimittel gemäß Absatz 1 entsprechend anwendbar.

▼ M1**▼ B***Artikel 18*

Der Antrag für das besondere, vereinfachte Registrierungsverfahren kann sich auf eine Serie von Arzneimitteln erstrecken, die aus der- bzw. denselben homöopathischen Ursubstanz(en) gewonnen worden sind. Diesem Antrag wird vor allem zum Nachweis der pharmazeutischen Qualität und der Einheitlichkeit der Chargen dieser Arzneimittel beigefügt:

- wissenschaftliche oder sonstige in einer Pharmakopöe enthaltene Bezeichnung der homöopathischen Ursubstanz(en) mit Angabe der verschiedenen zu registrierenden Anwendungsweisen, Darreichungsformen und Verdünnungen;
- Unterlagen, in denen die Gewinnung und die Kontrolle der Ursubstanz(en) beschrieben und deren homöopathischer Charakter anhand einer entsprechenden Literatur belegt wird; bei homöopathischen Tierarzneimitteln, die biologische Substanzen enthalten, eine Beschreibung der Maßnahmen, die getroffen wurden, um ihre Freiheit von Krankheitserregern zu gewährleisten;
- Unterlagen zur Herstellung und Kontrolle für jede Darreichungsform und Beschreibung der Verdünnungs- und Dynamisierungsmethode;
- Herstellungserlaubnis für die betreffenden Arzneimittel;
- Kopie der möglicherweise in anderen Mitgliedstaaten für dieselben Arzneimittel erhaltenen Registrierungen oder Genehmigungen;

▼ M1

- eines oder mehrere Muster der äußeren Verpackung und der Primärverpackung der zu registrierenden Arzneimittel;

▼ B

- Angaben zur Haltbarkeit des Arzneimittels;

▼ M1

- vorgeschlagene Wartezeit, mit allen erforderlichen Begründungen.

Artikel 19

(1) Die nicht unter Artikel 17 Absatz 1 fallenden homöopathischen Tierarzneimittel werden gemäß den Artikeln 12, 13a, 13b, 13c, 13d und 14 genehmigt.

(2) Für die Unbedenklichkeitsversuche sowie die vorklinischen und klinischen Versuche mit nicht unter Artikel 17 Absatz 1 fallenden homöopathischen Tierarzneimitteln für Heimtierarten und exotische Tierarten, die nicht zur Nahrungsmittelerzeugung genutzt werden, kann ein Mitgliedstaat in seinem Hoheitsgebiet entsprechend den dort bestehenden Grundsätzen und Besonderheiten der Homöopathie besondere Re-

▼ M1

geln einführen bzw. beibehalten. Der betreffende Mitgliedstaat unterrichtet in diesem Fall die Kommission über die geltenden besonderen Regeln.

▼ B*Artikel 20*

Dieses Kapitel ist nicht auf immunologische Tierarzneimittel anwendbar.

Die Bestimmungen der Titel VI und VII finden auf homöopathische Tierarzneimittel Anwendung.

KAPITEL 3

Verfahren zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen**▼ M1***Artikel 21*

(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass das Verfahren zur Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Tierarzneimittels innerhalb von höchstens 210 Tagen nach dem Zeitpunkt der gültigen Antragstellung abgeschlossen wird.

Anträge auf Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Tierarzneimittels in zwei oder mehr Mitgliedstaaten sind gemäß den Artikeln 31 bis 43 einzureichen.

(2) Stellt ein Mitgliedstaat fest, dass ein anderer Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen desselben Arzneimittels bereits in einem anderen Mitgliedstaat geprüft wird, so lehnt er die Prüfung des Antrags ab und setzt den Antragsteller davon in Kenntnis, dass die Artikel 31 bis 43 Anwendung finden.

Artikel 22

Wird ein Mitgliedstaat gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe n) davon unterrichtet, dass ein anderer Mitgliedstaat ein Tierarzneimittel bereits genehmigt hat, für das in dem betreffenden Mitgliedstaat ein Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen gestellt wurde, so lehnt er diesen Antrag ab, es sei denn, er wurde gemäß den Artikeln 31 bis 43 eingereicht.

Artikel 23

Bei der Prüfung des gemäß den Artikeln 12 bis 13d gestellten Antrags verfährt die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats wie folgt:

1. Sie hat die Übereinstimmung der eingereichten Unterlagen mit den Artikeln 12 bis 13d zu prüfen und festzustellen, ob die Voraussetzungen für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt sind.
2. Sie kann das Arzneimittel, dessen Ausgangsstoffe und gegebenenfalls Zwischenprodukte oder andere Bestandteile einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem von einem Mitgliedstaat zu diesem Zweck benannten Laboratorium zur Kontrolle vorlegen, um sicherzustellen, dass die gemäß Artikel 12 Absatz 3 Unterabsatz 1 Buchstabe i) vom Hersteller angewandten und in den Unterlagen beschriebenen Kontrollmethoden ausreichend sind.
3. Sie kann insbesondere durch Konsultierung eines nationalen oder gemeinschaftlichen Referenzlabors prüfen, ob das vom Antragsteller für die Zwecke des Artikels 12 Absatz 3 Buchstabe j) zweiter Ge-

▼ M1

dankenstrich vorgelegte analytische Nachweisverfahren zur Feststellung von Rückständen zufrieden stellend ist.

4. Sie kann gegebenenfalls vom Antragsteller verlangen, dass er die Unterlagen in Bezug auf die in den Artikeln 12, 13a, 13b, 13c und 13d genannten Angaben ergänzt. Macht die zuständige Behörde von dieser Möglichkeit Gebrauch, so werden die in Artikel 21 vorgesehenen Fristen bis zur Übermittlung der benötigten zusätzlichen Angaben gehemmt. Diese Fristen werden auch für die Zeit gehemmt, die dem Antragsteller gegebenenfalls für mündliche oder schriftliche Erklärungen eingeräumt wird.

▼ B*Artikel 24*

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, um zu erreichen, dass:

- a) die zuständigen Behörden nachprüfen, ob die Hersteller und die Einführer von Tierarzneimitteln mit Herkunft aus Drittländern in der Lage sind, die Herstellung unter Beachtung der Angaben nach Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe d) durchzuführen und/oder die Kontrollen nach den Methoden vorzunehmen, die gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe i) in den Unterlagen beschrieben sind;
- b) die zuständigen Behörden in begründeten Ausnahmefällen die Hersteller und die Einführer von Tierarzneimitteln mit Herkunft aus Drittländern ermächtigen können, bestimmte Phasen der Herstellung und/oder bestimmte der unter Buchstabe a) vorgesehenen Kontrollen durch Dritte vornehmen zu lassen; in diesem Fall erfolgt die Nachprüfung durch die zuständigen Behörden auch in diesem Unternehmen.

▼ M1*Artikel 25*

(1) Bei der Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen teilt die zuständige Behörde dem Inhaber der Genehmigung die von ihr genehmigte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit.

(2) Die zuständige Behörde trifft alle zweckdienlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass die Angaben zu dem Tierarzneimittel, insbesondere seine Etikettierung und seine Packungsbeilage, den Angaben entsprechen, die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bei der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen oder später genehmigt wurden.

(3) Die zuständige Behörde stellt der Öffentlichkeit unverzüglich die Genehmigung für das Inverkehrbringen zusammen mit der Zusammenfassung der Merkmale jedes von ihr genehmigten Tierarzneimittels zur Verfügung.

(4) Die zuständige Behörde erstellt einen Beurteilungsbericht und eine Stellungnahme zu dem Dossier hinsichtlich der Ergebnisse der pharmazeutischen Versuche, der Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche sowie der vorklinischen und klinischen Versuche mit dem betreffenden Tierarzneimittel. Der Beurteilungsbericht wird aktualisiert, wenn neue Informationen verfügbar werden, die für die Beurteilung der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des betreffenden Tierarzneimittels von Bedeutung sind.

Die zuständige Behörde stellt der Öffentlichkeit unverzüglich den Beurteilungsbericht und die Begründung für die Stellungnahme nach Streichung aller vertraulichen Angaben kommerzieller Art zur Verfügung.

▼B*Artikel 26***▼M1**

(1) Die Genehmigung für das Inverkehrbringen kann mit der Verpflichtung des Inhabers der Genehmigung verbunden werden, auf der Primärverpackung und/oder der äußeren Umhüllung und der Packungsbeilage, sofern letztere gefordert wird, weitere wichtige Hinweise für die Sicherheit oder den Gesundheitsschutz zu geben, einschließlich der besonderen Vorsichtsmaßnahmen bei der Verwendung und anderer Warnungen, die sich aus den in Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe j) und in den Artikeln 13 bis 13d genannten klinischen und pharmakologischen Versuchen oder aus der praktischen Erfahrung mit dem Tierarzneimittel, nachdem es auf dem Markt angeboten wurde, ergeben.

(3) In Ausnahmefällen und nach Konsultation des Antragstellers kann die Genehmigung vorbehaltlich der Verpflichtung des Antragstellers erteilt werden, besondere Verfahren zu schaffen, die insbesondere die Sicherheit des Tierarzneimittels, die Information der zuständigen Behörden über alle Zwischenfälle im Zusammenhang mit seiner Verwendung und die zu ergreifenden Maßnahmen betreffen. Diese Genehmigung kann nur aus objektiven und nachprüfbaren Gründen erteilt werden. Die Aufrechterhaltung der Genehmigung ist von der jährlichen Neubeurteilung dieser Bedingungen abhängig.

▼B*Artikel 27*

(1) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat nach Erteilung einer Genehmigung bezüglich der Herstellungs- und Überwachungsmethoden nach Artikel 12 Absatz 3 Buchstaben d) und i) den Stand von Wissenschaft und Technik zu berücksichtigen und die gegebenenfalls notwendigen Änderungen vorzunehmen, um die Herstellung und Überwachung des Tierarzneimittels gemäß den allgemein anerkannten wissenschaftlichen Methoden sicherzustellen.

Diese Änderungen unterliegen der Zustimmung der zuständigen Behörde des betroffenen Mitgliedstaats.

▼M1

(2) Die zuständige Behörde kann von dem Antragsteller oder dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verlangen, Stoffe in ausreichenden Mengen zur Verfügung zu stellen, damit Kontrollen zur Identifizierung von Rückständen der betreffenden Tierarzneimittel durchgeführt werden können.

Auf Ersuchen der zuständigen Behörde stellt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sein Fachwissen zur Verfügung, um die Durchführung der analytischen Nachweismethode zur Ermittlung von Tierarzneimittelrückständen in dem nationalen Referenzlabor zu erleichtern, das gemäß der Richtlinie 96/23/EG des Rates vom 29. April 1996 über Kontrollmaßnahmen hinsichtlich bestimmter Stoffe und ihrer Rückstände in lebenden Tieren und tierischen Erzeugnissen ⁽¹⁾ benannt wurde.

(3) Der Inhaber der Genehmigung teilt der zuständigen Behörde unverzüglich alle neuen Informationen mit, die die Änderung der Angaben und Unterlagen gemäß Artikel 12 Absatz 3, den Artikeln 13, 13a, 13b und 14 oder Anhang I nach sich ziehen könnten.

Insbesondere teilt er der zuständigen Behörde unverzüglich alle Verbote oder Beschränkungen durch die zuständigen Behörden jedes Landes, in dem das Tierarzneimittel in Verkehr gebracht wird, sowie alle anderen

⁽¹⁾ ABl. L 125 vom 23.5.1996, S. 10. Geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 806/2003 (ABl. L 122 vom 16.5.2003, S. 1).

▼ M1

neuen Informationen mit, die die Beurteilung des Nutzens und der Risiken des betreffenden Tierarzneimittels beeinflussen könnten.

Damit das Nutzen-Risiko-Verhältnis kontinuierlich bewertet werden kann, kann die zuständige Behörde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen jederzeit Daten anfordern, die belegen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis weiterhin positiv ist.

(5) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen teilt den zuständigen Behörden zwecks etwaiger Genehmigung unverzüglich jede Änderung mit, die er an den in den Artikeln 12 bis 13d genannten Angaben oder Unterlagen vornehmen will.

Artikel 27a

Nach Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen informiert der Inhaber dieser Genehmigung die zuständige Behörde des die Genehmigung erteilenden Mitgliedstaats über den Termin für das tatsächliche Inverkehrbringen des Tierarzneimittels in diesem Mitgliedstaat unter Berücksichtigung der unterschiedlichen genehmigten Verabreichungsformen.

Der Inhaber meldet der zuständigen Behörde auch, wenn das Inverkehrbringen dieses Arzneimittels in dem Mitgliedstaat vorübergehend oder endgültig eingestellt wird. Diese Meldung erfolgt spätestens zwei Monate vor der Einstellung des Inverkehrbringens, es sei denn, dass außergewöhnliche Umstände vorliegen.

Auf Aufforderung der zuständigen Behörde, insbesondere zu Zwecken der Pharmakovigilanz, stellt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der zuständigen Behörde alle Daten im Zusammenhang mit dem Umsatzvolumen des Tierarzneimittels sowie alle ihm vorliegenden Daten im Zusammenhang mit dem Verschreibungsvolumen zur Verfügung.

▼ M4*Artikel 27b*

Die Kommission trifft geeignete Vorkehrungen für die Prüfung der Änderungen von Bedingungen für Genehmigungen für das Inverkehrbringen, die gemäß dieser Richtlinie erteilt worden sind.

Die Kommission trifft diese Vorkehrungen in Form einer Durchführungsverordnung. Diese Maßnahme zur Änderung nicht wesentlicher Bestimmungen dieser Richtlinie durch Ergänzung wird nach dem in Artikel 89 Absatz 2a genannten Regelungsverfahren mit Kontrolle erlassen.

▼ M1*Artikel 28*

(1) Unbeschadet der Absätze 4 und 5 ist eine Genehmigung für das Inverkehrbringen fünf Jahre gültig.

(2) Die Genehmigung kann nach fünf Jahren auf der Grundlage einer Neubeurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verlängert werden.

Zu diesem Zweck legt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen spätestens sechs Monate vor Ablauf der nach Absatz 1 vorgesehenen Gültigkeitsdauer der Genehmigung eine konsolidierte Liste aller übermittelten Unterlagen in Bezug auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit vor, in der alle seit der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgenommenen Änderungen berücksichtigt sind. Die zuständige Behörde kann den Antragsteller zu jedem Zeitpunkt auffordern, die aufgelisteten Unterlagen vorzulegen.

▼ M1

(3) Eine Genehmigung für das Inverkehrbringen, die verlängert wird, gilt ohne zeitliche Begrenzung, es sei denn, die zuständige Behörde beschließt in begründeten Fällen im Zusammenhang mit der Pharmakovigilanz, eine weitere Verlängerung um fünf Jahre gemäß Absatz 2.

(4) Wird das genehmigte Arzneimittel innerhalb von drei Jahren nach Erteilung der Genehmigung in dem die Genehmigung erteilenden Mitgliedstaat nicht tatsächlich in Verkehr gebracht, so erlischt diese Genehmigung.

(5) Befindet sich ein genehmigtes Tierarzneimittel, das in dem die Genehmigung erteilenden Mitgliedstaat bereits zuvor in Verkehr gebracht worden wurde, drei aufeinander folgende Jahre lang dort nicht mehr tatsächlich auf dem Markt, so erlischt die für dieses Tierarzneimittel erteilte Genehmigung.

(6) In Ausnahmefällen kann die zuständige Behörde aus Gründen des Gesundheitsschutzes oder aus tiergesundheitlichen Gründen Ausnahmen von den Absätzen 4 und 5 verfügen. Solche Ausnahmen müssen genügend begründet sein.

▼ B*Artikel 29*

Die Genehmigung lässt die zivil- und strafrechtliche Haftung des Herstellers und gegebenenfalls des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen unberührt.

▼ M1*Artikel 30*

Die Genehmigung für das Inverkehrbringen wird versagt, wenn die bei den zuständigen Behörden eingereichten Unterlagen nicht den Bestimmungen der Artikel 12 bis 13d und Artikel 15 entsprechen.

Die Genehmigung wird auch versagt, wenn sich nach Prüfung der in Artikel 12 und Artikel 13 Absatz 1 aufgeführten Unterlagen und Angaben ergibt, dass

- a) das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Tierarzneimittels unter den genehmigten Verwendungsbedingungen ungünstig ausfällt, wobei besonders der Nutzen für die Gesundheit und das Wohlbefinden der Tiere sowie die Verbrauchersicherheit berücksichtigt wird, wenn sich der Antrag auf Tierarzneimittel zur zootechnischen Verwendung bezieht, oder
- b) die therapeutische Wirksamkeit des Tierarzneimittels fehlt oder vom Antragsteller bei der damit zu behandelnden Tierart nur unzureichend begründet worden ist oder
- c) das Tierarzneimittel nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge aufweist oder
- d) die vom Antragsteller angegebene Wartezeit nicht ausreicht, um in den Lebensmitteln, die von dem behandelten Tier stammen, Rückstände auszuschließen, die die Gesundheit des Verbrauchers gefährden können, oder die Wartezeit unzureichend begründet ist oder
- e) die vom Antragsteller vorgeschlagene Etikettierung oder Packungsbeilage nicht dieser Richtlinie entspricht oder
- f) das Tierarzneimittel für eine Verwendung angeboten wird, die aufgrund anderer Gemeinschaftsvorschriften verboten ist.

Stehen gemeinschaftliche Rahmenvorschriften zum Erlass an, so kann die zuständige Behörde jedoch die Genehmigung für ein Tierarzneimittel versagen, sofern dieses Vorgehen zum Schutz der öffentlichen Gesundheit, zum Schutz der Verbraucher oder der Gesundheit der Tiere erforderlich ist.

▼ **M1**

Der Antragsteller oder der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist für die Richtigkeit der eingereichten Unterlagen und Daten verantwortlich.

KAPITEL 4

Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisiertes Verfahren*Artikel 31*

(1) Es wird eine Koordinierungsgruppe zur Prüfung aller Fragen im Zusammenhang mit der Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Tierarzneimittels in zwei oder mehr Mitgliedstaaten nach den in diesem Kapitel vorgesehenen Verfahren eingesetzt. Die Agentur übernimmt das Sekretariat dieser Koordinierungsgruppe.

(2) Die Koordinierungsgruppe setzt sich aus einem Vertreter je Mitgliedstaat zusammen, die für einen verlängerbaren Zeitraum von drei Jahren benannt werden. Die Mitglieder der Koordinierungsgruppe können sich von Sachverständigen begleiten lassen.

(3) Die Koordinierungsgruppe gibt sich eine eigene Geschäftsordnung, die nach Zustimmung der Kommission in Kraft tritt. Die Geschäftsordnung wird veröffentlicht.

Artikel 32

(1) Im Hinblick auf die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Tierarzneimittels in mehr als einem Mitgliedstaat reicht der Antragsteller einen auf einem identischen Dossier beruhenden Antrag in diesen Mitgliedstaaten ein. Das Dossier enthält alle administrativen Angaben und alle wissenschaftlichen und technischen Unterlagen, die in den Artikeln 12 bis 14 vorgesehen sind. Die vorgelegten Unterlagen umfassen eine Liste der Mitgliedstaaten, auf die sich der Antrag bezieht.

Der Antragsteller ersucht einen Mitgliedstaat, als Referenzmitgliedstaat zu fungieren und einen Beurteilungsbericht über das Tierarzneimittel gemäß den Absätzen 2 oder 3 zu erstellen.

Der Beurteilungsbericht enthält gegebenenfalls eine Analyse für die Zwecke des Artikels 13 Absatz 5 oder des Artikels 13a Absatz 3.

(2) Liegt für das Tierarzneimittel zum Zeitpunkt der Antragstellung bereits eine Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, so erkennen die betroffenen Mitgliedstaaten die von dem Referenzmitgliedstaat erteilte Genehmigung an. Zu diesem Zweck ersucht der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Referenzmitgliedstaat, entweder einen Beurteilungsbericht über das Tierarzneimittel zu erstellen oder, falls erforderlich, einen bereits bestehenden Beurteilungsbericht zu aktualisieren. Der Referenzmitgliedstaat erstellt oder aktualisiert den Beurteilungsbericht innerhalb von 90 Tagen nach Erhalt eines gültigen Antrags. Der Beurteilungsbericht sowie die genehmigte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage, die genehmigt wurden, werden den betroffenen Mitgliedstaaten und dem Antragsteller übermittelt.

(3) Liegt zum Zeitpunkt der Antragstellung noch keine Genehmigung für das Inverkehrbringen des Tierarzneimittels vor, so ersucht der Antragsteller den Referenzmitgliedstaat, einen Entwurf des Beurteilungsberichts, einen Entwurf der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und einen Entwurf der Etikettierung und der Packungsbeilage zu erstellen. Der Referenzmitgliedstaat arbeitet die Entwürfe dieser Unterlagen innerhalb von 120 Tagen nach Erhalt eines gültigen Antrags aus und übermittelt sie den betroffenen Mitgliedstaaten und dem Antragsteller.

▼ M1

(4) Innerhalb von 90 Tagen nach Eingang der in den Absätzen 2 und 3 genannten Unterlagen billigen die betroffenen Mitgliedstaaten den Beurteilungsbericht, die Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels sowie die Etikettierung und die Packungsbeilage und setzen den Referenzmitgliedstaat davon in Kenntnis. Der Referenzmitgliedstaat stellt das Einverständnis aller Parteien fest, schließt das Verfahren und informiert den Antragsteller.

(5) Jeder Mitgliedstaat, in dem ein Antrag gemäß Absatz 1 gestellt wurde, trifft innerhalb von 30 Tagen nach Feststellung des Einverständnisses eine Entscheidung in Übereinstimmung mit dem Beurteilungsbericht, der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage in ihrer genehmigten Form.

Artikel 33

(1) Kann ein Mitgliedstaat aus Gründen einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die Gesundheit von Mensch oder Tier oder für die Umwelt innerhalb der in Artikel 32 Absatz 4 genannten Frist dem Beurteilungsbericht, der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage nicht zustimmen, so übermittelt er dem Referenzmitgliedstaat, den übrigen betroffenen Mitgliedstaaten und dem Antragsteller eine ausführliche Begründung. Die Punkte, über die unterschiedliche Auffassungen bestehen, sind der Koordinierungsgruppe unverzüglich mitzuteilen.

Beruft sich ein Mitgliedstaat, bei dem ein Antrag eingereicht wurde, auf die in Artikel 71 Absatz 1 genannten Gründe, so ist dieser Mitgliedstaat nicht mehr als betroffener Mitgliedstaat im Sinne des vorliegenden Kapitels anzusehen.

(2) In von der Kommission zu erlassenden Leitlinien wird festgelegt, was unter einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die Gesundheit von Mensch oder Tier oder für die Umwelt zu verstehen ist.

(3) In der Koordinierungsgruppe bemühen sich alle in Absatz 1 genannten Mitgliedstaaten nach Kräften, eine Einigung über die zu treffenden Maßnahmen zu erzielen. Sie geben dem Antragsteller die Möglichkeit, seine Ansicht mündlich oder schriftlich vorzutragen. Können die Mitgliedstaaten innerhalb von 60 Tagen, nachdem der Koordinierungsgruppe die Punkte, über die unterschiedliche Auffassungen bestehen, mitgeteilt wurden, eine Einigung erzielen, so stellt der Referenzmitgliedstaat das Einverständnis fest, schließt das Verfahren und setzt den Antragsteller davon in Kenntnis. Es gilt Artikel 32 Absatz 5.

(4) Haben die Mitgliedstaaten innerhalb der Frist von 60 Tagen keine Einigung erzielt, so wird die Agentur im Hinblick auf die Anwendung des Verfahrens nach den Artikeln 36, 37 und 38 unverzüglich informiert. Der Agentur werden eine detaillierte Darstellung der Punkte, über die keine Einigung erzielt werden konnte, sowie die Gründe für die unterschiedlichen Auffassungen übermittelt. Der Antragsteller erhält eine Kopie dieser Informationen.

(5) Sobald der Antragsteller davon unterrichtet ist, dass die Angelegenheit der Agentur vorgelegt wurde, übermittelt er der Agentur unverzüglich eine Kopie der Informationen und Unterlagen nach Artikel 32 Absatz 1 Unterabsatz 1.

(6) In dem in Absatz 4 genannten Fall können die Mitgliedstaaten, die dem Beurteilungsbericht, der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage des Referenzmitgliedstaats zugestimmt haben, auf Antrag des Antragstellers das Inverkehrbringen des Tierarzneimittels genehmigen, ohne den Ausgang des Verfahrens nach Artikel 36 abzuwarten. In diesem Fall wird die Genehmigung unbeschadet des Ausgangs dieses Verfahrens erteilt.

▼ M1*Artikel 34*

(1) Werden für ein bestimmtes Tierarzneimittel zwei oder mehr Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß den Artikeln 12 bis 14 gestellt und haben die Mitgliedstaaten abweichende Entscheidungen bezüglich der Genehmigung des Tierarzneimittels oder ihrer Aussetzung oder ihrer Rücknahme getroffen, so kann ein Mitgliedstaat, die Kommission oder der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Angelegenheit an den Ausschuss für Tierarzneimittel, nachstehend „Ausschuss“ genannt, verweisen, um das Verfahren nach den Artikeln 36, 37 und 38 einzuleiten.

(2) Zur Förderung der Harmonisierung von in der Gemeinschaft genehmigten Tierarzneimitteln und zur Stärkung der Effizienz der Artikel 10 und 11 übermitteln die Mitgliedstaaten spätestens am 30. April 2005 der Koordinierungsgruppe ein Verzeichnis der Tierarzneimittel, für die eine harmonisierte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ausgearbeitet werden sollte.

Die Koordinierungsgruppe stellt auf der Grundlage der von den Mitgliedstaaten eingereichten Vorschläge ein Verzeichnis von Arzneimitteln auf und leitet dieses an die Kommission weiter.

Mit den in diesem Verzeichnis enthaltenen Arzneimitteln wird nach einem Zeitplan, der zusammen mit der Agentur aufgestellt wurde, gemäß Absatz 1 verfahren.

Die Kommission legt das endgültige Verzeichnis und den Zeitplan zusammen mit der Agentur und unter Berücksichtigung der Standpunkte der interessierten Parteien fest.

Artikel 35

(1) Die Mitgliedstaaten, die Kommission, der Antragsteller oder der Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen befassen in besonderen Fällen von Gemeinschaftsinteresse den Ausschuss mit der Anwendung des Verfahrens nach den Artikeln 36, 37 und 38, bevor sie über einen Antrag auf Genehmigung, über die Aussetzung oder den Widerruf einer Genehmigung oder über jede andere Änderung der Bedingungen einer Genehmigung für das Inverkehrbringen entscheiden, die für erforderlich gehalten wird, insbesondere zur Berücksichtigung der gemäß Titel VII gesammelten Informationen.

Der betreffende Mitgliedstaat oder die Kommission geben die Frage, mit der der Ausschuss befasst werden soll, deutlich an und unterrichten den Antragsteller oder den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Die Mitgliedstaaten und der Antragsteller bzw. der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen übermitteln dem Ausschuss alle verfügbaren Informationen im Hinblick auf die betreffende Angelegenheit.

(2) Betrifft die Befassung des Ausschusses eine Arzneimittelserie oder eine therapeutische Klasse, so kann die Agentur das Verfahren auf bestimmte Teile der Genehmigung beschränken.

In diesem Fall gilt Artikel 39 nur dann für diese Arzneimittel, wenn sie unter die in dem vorliegenden Kapitel genannten Verfahren für die Genehmigung des Inverkehrbringens fallen.

Artikel 36

(1) Wird auf das in diesem Artikel beschriebene Verfahren Bezug genommen, so berät der Ausschuss über die Angelegenheit und gibt innerhalb von 60 Tagen, nachdem er mit der Angelegenheit befasst wurde, ein begründetes Gutachten ab.

In Fällen, die gemäß den Artikeln 34 und 35 an den Ausschuss verwiesen werden, kann der Ausschuss diese Frist jedoch unter Berücksich-

▼ M1

tigung der Standpunkte der betroffenen Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen um bis zu 90 Tage verlängern.

In Notfällen kann der Ausschuss auf Vorschlag seines Vorsitzenden eine kürzere Frist festsetzen.

(2) Zur Prüfung der Angelegenheit bestellt der Ausschuss eines seiner Mitglieder als Berichtersteller. Der Ausschuss kann auch unabhängige Sachverständige zur Beratung über spezielle Fragen bestellen. Werden solche Sachverständige benannt, legt der Ausschuss deren Aufgaben fest und gibt die Frist für die Erledigung dieser Aufgaben an.

(3) Vor Abgabe seines Gutachtens räumt der Ausschuss dem Antragsteller oder dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Möglichkeit ein, sich innerhalb einer vom Ausschuss festzusetzenden Frist, schriftlich oder mündlich zu äußern.

Dem Gutachten des Ausschusses liegen der Entwurf der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Entwürfe der Etikettierung und der Packungsbeilage bei.

Sofern der Ausschuss dies für erforderlich hält, kann er jede andere Person auffordern, Auskünfte über die zu behandelnde Frage zu erteilen.

Der Ausschuss kann die in Absatz 1 genannte Frist aussetzen, um dem Antragsteller oder dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Möglichkeit zur Vorbereitung seiner Erklärungen zu geben.

(4) Die Agentur unterrichtet den Antragsteller oder den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen unverzüglich, wenn der Ausschuss zu der Auffassung gelangt, dass

- der Antrag die Kriterien für eine Genehmigung nicht erfüllt oder
- die vom Antragsteller oder vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 14 vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels geändert werden muss, oder
- die Genehmigung nur unter bestimmten Bedingungen erteilt werden kann, die als wesentlich für die sichere und wirksame Verwendung des Tierarzneimittels angesehen werden, einschließlich der Pharmakovigilanz, oder
- die Genehmigung für das Inverkehrbringen ausgesetzt, geändert oder zurückgenommen werden muss.

Innerhalb von 15 Tagen nach Erhalt des Gutachtens kann der Antragsteller oder der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Agentur schriftlich mitteilen, dass er um Überprüfung des Gutachtens ersucht. In diesem Fall legt er der Agentur innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt des Gutachtens eine ausführliche Begründung des Gesuchs vor.

Innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt der Begründung des Gesuchs überprüft der Ausschuss sein Gutachten gemäß Artikel 62 Absatz 1 Unterabsatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Die Gründe für die erzielten Schlussfolgerungen werden dem in Absatz 5 des vorliegenden Artikels genannten Beurteilungsbericht beigelegt.

(5) Die Agentur übermittelt das endgültige Gutachten des Ausschusses innerhalb von 15 Tagen nach seiner Verabschiedung den Mitgliedstaaten, der Kommission und dem Antragsteller bzw. dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zusammen mit einem Bericht, der die Beurteilung des Tierarzneimittels enthält und die Gründe für seine Schlussfolgerungen angibt.

Im Fall eines Gutachtens, das die Erteilung oder Aufrechterhaltung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen befürwortet, sind dem Gutachten folgende Unterlagen beizufügen:

- a) ein Entwurf der in Artikel 14 genannten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; falls erforderlich, werden dabei die

▼ M1

unterschiedlichen tierärztlichen Gegebenheiten in den Mitgliedstaaten berücksichtigt,

- b) gegebenenfalls Angaben zu den Bedingungen im Sinne des Absatzes 4, unter denen die Genehmigung erteilt wird,
- c) Einzelheiten aller empfohlenen Bedingungen oder Beschränkungen für eine sichere und wirksame Anwendung des Tierarzneimittels und
- d) die vorgeschlagene Etikettierung und Packungsbeilage.

Artikel 37

Innerhalb von 15 Tagen nach Erhalt des Gutachtens erstellt die Kommission unter Berücksichtigung der gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften einen Entwurf der Entscheidung über den Antrag.

Sieht der Entscheidungsentwurf die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, so sind die in Artikel 36 Absatz 5 Unterabsatz 2 genannten Unterlagen beizufügen.

Entspricht der Entscheidungsentwurf ausnahmsweise nicht dem Gutachten der Agentur, so hat die Kommission auch eine eingehende Begründung der Abweichungen beizufügen.

Der Entscheidungsentwurf wird den Mitgliedstaaten und dem Antragsteller bzw. dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen übermittelt.

▼ B*Artikel 38***▼ M1**

(1) Die Kommission erlässt eine endgültige Entscheidung nach dem in Artikel 89 Absatz 3 genannten Verfahren binnen 15 Tagen nach Abschluss dieses Verfahrens.

▼ B

(2) Der Ständige Ausschuss nach Artikel 89 Absatz 1 passt seine Geschäftsordnung an, um den ihm mit diesem Kapitel zugewiesenen Aufgaben Rechnung zu tragen.

Bei der Anpassung wird Folgendes vorgesehen:

— Mit Ausnahme der Fälle gemäß Artikel 37 Absatz 3 ergeht die Stellungnahme des Ständigen Ausschusses schriftlich;

▼ M1

— Die Mitgliedstaaten verfügen über eine Frist von 22 Tagen, um der Kommission ihre schriftlichen Bemerkungen zum Entscheidungsentwurf zu übermitteln. Muss jedoch dringend eine Entscheidung getroffen werden, so kann der Vorsitzende eine kürzere Frist je nach Dringlichkeit festlegen. Diese Frist darf, von Ausnahmefällen abgesehen, nicht kürzer sein als 5 Tage;

— Die Mitgliedstaaten können schriftlich beantragen, dass der Entscheidungsentwurf vom Ständigen Ausschuss im Plenum erörtert wird.

▼ B

Ergeben sich nach Auffassung der Kommission aus den schriftlichen Bemerkungen eines Mitgliedstaats wichtige neue Fragen wissenschaftlicher oder technischer Art, die in dem Gutachten der Agentur nicht behandelt wurden, so setzt der Vorsitzende das Verfahren aus und verweist den Antrag zur weiteren Prüfung zurück an die Agentur.

Die Kommission erlässt die erforderlichen Durchführungsbestimmungen zu diesem Absatz nach dem Verfahren des Artikels 89 Absatz 2.

▼ M1

(3) Die Entscheidung gemäß Absatz 1 wird an alle Mitgliedstaaten gerichtet und dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen

▼ M1

oder dem Antragsteller zur Kenntnisnahme übermittelt. Die betroffenen Mitgliedstaaten und der Referenzmitgliedstaat müssen innerhalb von 30 Tagen nach der Bekanntmachung der Entscheidung die Genehmigung entweder erteilen oder zurücknehmen oder alle Änderungen der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen vornehmen, die erforderlich sind, um der Entscheidung zu entsprechen; dabei nehmen sie auf die Entscheidung Bezug. Sie setzen die Kommission und die Agentur hiervon in Kenntnis.

▼ B*Artikel 39*

(1) Ein Antrag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf Änderung einer Genehmigung, die gemäß den Bestimmungen dieses Kapitels erteilt worden ist, ist allen Mitgliedstaaten zu übermitteln, die das betreffende Tierarzneimittel bereits zugelassen haben.

▼ M4

▼ M5

Die Kommission trifft diese Vorkehrungen in Form einer Durchführungsverordnung. Diese Maßnahme zur Änderung nicht wesentlicher Bestimmungen dieser Richtlinie durch Ergänzung, wird nach dem in Artikel 89 Absatz 2a genannten Regelungsverfahren mit Kontrolle erlassen.

▼ B

(2) Im Falle eines der Kommission unterbreiteten Schiedsverfahrens gelten die in den Artikeln 36, 37 und 38 festgelegten Verfahren entsprechend für die Änderungen einer Genehmigung.

Artikel 40

(1) Ist ein Mitgliedstaat der Ansicht, dass die Änderung der Bedingungen für eine Genehmigung, die gemäß den Bestimmungen dieses Kapitels erteilt worden ist, oder deren Aussetzung oder Rücknahme für den Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier oder den Schutz der Umwelt erforderlich ist, so verweist der betreffende Mitgliedstaat diese Angelegenheit unverzüglich zur Anwendung der Verfahren gemäß den Artikeln 36, 37 und 38 an die Agentur.

(2) Ist eine Maßnahme zum Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier oder zum Schutz der Umwelt dringend erforderlich, so kann der Mitgliedstaat unbeschadet der Bestimmungen des Artikels 35 in Ausnahmefällen bis zu einer endgültigen Entscheidung das Inverkehrbringen und die Anwendung des betreffenden Tierarzneimittels in seinem Hoheitsgebiet aussetzen. Er hat die Kommission und die anderen Mitgliedstaaten spätestens am nächsten Arbeitstag über die Gründe dieser Maßnahme zu unterrichten.

Artikel 41

Die Artikel 39 und 40 gelten entsprechend für Tierarzneimittel, die von den Mitgliedstaaten aufgrund eines Gutachtens des Ausschusses gemäß Artikel 4 der Richtlinie 87/22/EWG vor dem 1. Januar 1995 genehmigt worden sind.

Artikel 42

(1) Die Agentur veröffentlicht einen Jahresbericht über die Anwendung der in diesem Kapitel festgelegten Verfahren und übermittelt ihn dem Europäischen Parlament und dem Rat zu deren Unterrichtung.

▼ M1

(2) Die Kommission veröffentlicht zumindest alle zehn Jahre einen Bericht über die Erfahrungen, die auf der Grundlage der in dem vorliegenden Kapitel vorgesehenen Verfahren gewonnen wurden, und schlägt die zur Verbesserung dieser Verfahren erforderlichen Änderungen vor. Die Kommission leitet diesen Bericht dem Europäischen Parlament und dem Rat zu.

Artikel 43

Artikel 33 Absätze 4, 5 und 6 und die Artikel 34 bis 38 finden auf homöopathische Tierarzneimittel nach Artikel 17 keine Anwendung.

Die Artikel 32 bis 38 finden auf homöopathische Tierarzneimittel nach Artikel 19 Absatz 2 keine Anwendung.

▼ B

TITEL IV

HERSTELLUNG UND EINFUHR*Artikel 44*

(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die Herstellung von Tierarzneimitteln in ihrem Gebiet von einer Erlaubnis abhängig gemacht wird. Die Herstellungserlaubnis ist auch erforderlich, wenn die Tierarzneimittel für die Ausfuhr bestimmt sind.

(2) Die Erlaubnis nach Absatz 1 ist sowohl für die vollständige oder teilweise Herstellung als auch für die Abfüllung, das Abpacken und die Aufmachung erforderlich.

Die Genehmigung ist jedoch nicht erforderlich für die Zubereitung, die Abfüllung oder die Änderung der Abpackung oder Aufmachung, sofern diese Vorgänge lediglich im Hinblick auf die Abgabe durch Apotheker in einer Apotheke oder durch andere Personen vorgenommen werden, die in den Mitgliedstaaten zu dieser Tätigkeit gesetzlich befugt sind.

(3) Eine Genehmigung nach Absatz 1 ist auch für die Einfuhr mit Herkunft aus Drittländern in einen Mitgliedstaat erforderlich; dieser Titel und Artikel 83 finden auf diese Einfuhr in derselben Weise Anwendung wie auf die Herstellung.

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit Tierarzneimitteln, die aus Drittländern in ihr Hoheitsgebiet verbracht werden und für einen anderen Mitgliedstaat bestimmt sind, eine Kopie der in Absatz 1 genannten Erlaubnis beigegeben ist.

▼ M1

4. Die Mitgliedstaaten übermitteln der Agentur eine Kopie der Herstellungserlaubnis nach Absatz 1. Die Agentur gibt diese Informationen in die gemeinschaftliche Datenbank gemäß Artikel 80 Absatz 6 ein.

▼ B*Artikel 45*

Um die Herstellungserlaubnis zu erhalten, muss der Antragsteller folgenden Mindestanforderungen genügen:

- a) er muss die herzustellenden oder einzuführenden Tierarzneimittel und Arzneimittelformen sowie den Ort ihrer Herstellung und/oder Kontrolle angeben;
- b) er muss für die Herstellung oder die Einfuhr der Tierarzneimittel und Arzneimittelformen über geeignete und ausreichende Betriebsräume, technische Ausrüstungen und Kontrollmöglichkeiten verfügen, die den gesetzlichen Anforderungen genügen, welche der betreffende Mitgliedstaat sowohl bezüglich der Herstellung und Kontrolle als

▼B

auch der Lagerung der Arzneimittel vorsieht; die Bestimmungen von Artikel 24 sind einzuhalten;

- c) er muss mindestens über eine sachkundige Person im Sinne des Artikels 52 verfügen.

Der Antragsteller muss in seinem Antrag nachweisen, dass er diesen Anforderungen genügt.

Artikel 46

(1) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats erteilt die Herstellungserlaubnis erst, wenn sie sich durch eine durch ihre Beauftragten durchgeführte Besichtigung vergewissert hat, dass die Angaben nach Artikel 45 zutreffend sind.

(2) Um zu gewährleisten, dass die Voraussetzungen nach Artikel 45 gegeben sind, können bei oder nach Erteilung der Erlaubnis bestimmte Auflagen gemacht werden.

(3) Die Erlaubnis gilt nur für die im Antrag angegebenen Betriebsräume sowie für die in diesem Antrag genannten Tierarzneimittel und Arzneimittelformen.

Artikel 47

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit das Verfahren zur Erteilung der Herstellungserlaubnis eine Frist von 90 Tagen — gerechnet vom Tage des Eingangs des Antrags bei der zuständigen Behörde — nicht überschreitet.

Artikel 48

Beantragt der Inhaber der Herstellungserlaubnis die Änderung einer der Angaben nach Artikel 45 Absatz 1 Buchstaben a) und b), so darf das Verfahren zur Behandlung dieses Antrags 30 Tage nicht überschreiten. Diese Frist kann in Ausnahmefällen bis auf 90 Tage verlängert werden.

Artikel 49

Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats kann vom Antragsteller ergänzende Angaben in Bezug auf die Mitteilungen gemäß Artikel 45 sowie die in Artikel 52 genannte sachkundige Person verlangen; macht die zuständige Behörde von dieser Möglichkeit Gebrauch, so werden die in den Artikeln 47 und 48 vorgesehenen Fristen gehemmt, bis die verlangten ergänzenden Angaben vorliegen.

Artikel 50

Der Inhaber einer Herstellungserlaubnis ist verpflichtet, zumindest:

- a) über das Personal zu verfügen, das den in dem betreffenden Mitgliedstaat bestehenden gesetzlichen Erfordernissen bezüglich der Herstellung und Kontrollen entspricht;
- b) die Tierarzneimittel, für die eine Genehmigung erteilt worden ist, nur nach Maßgabe der Rechtsvorschriften der betreffenden Mitgliedstaaten abzugeben;
- c) der zuständigen Behörde im Voraus alle beabsichtigten Änderungen einer der Mitteilungen nach Artikel 45 mitzuteilen; bei einer unvorhergesehenen Ersetzung der in Artikel 52 genannten sachkundigen Person werden die zuständigen Behörden jedoch unverzüglich unterrichtet;
- d) seine Betriebsräume jederzeit den Beauftragten der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaats zugänglich zu machen;

▼ B

e) der in Artikel 52 genannten sachkundigen Person die Erfüllung ihrer Aufgabe zu ermöglichen und ihr insbesondere alle erforderlichen Hilfsmittel zur Verfügung zu stellen;

▼ M1

f) die Grundsätze und Leitlinien guter Herstellungspraxis für Arzneimittel einzuhalten und als Ausgangsstoffe nur Wirkstoffe zu verwenden, die gemäß den ausführlichen Leitlinien guter Herstellungspraxis für Ausgangsstoffe hergestellt wurden;

▼ B

g) über sämtliche Tierarzneimittel, einschließlich Probepackungen, die er gemäß den Rechtsvorschriften des Bestimmungslands geliefert hat, genau Buch zu führen. Über jeden Vorgang sind, unabhängig davon, ob sie gegen Bezahlung erfolgt oder nicht, mindestens folgende Angaben zu machen:

- Datum,
- Bezeichnung des Tierarzneimittels,
- gelieferte Menge,
- Name und Anschrift des Empfängers,
- Chargennummer.

Die Aufzeichnungen sind den zuständigen Behörden mindestens drei Jahre zur Kontrolle zur Verfügung zu halten.

▼ M1*Artikel 50a*

(1) Für die Zwecke dieser Richtlinie umfasst die Herstellung von als Ausgangsstoffen verwendeten Wirkstoffen sowohl die vollständige oder teilweise Herstellung oder Einfuhr eines als Ausgangsstoff verwendeten Wirkstoffs im Sinne des Anhangs I Teil 2 Abschnitt C, als auch die verschiedenen Einzelvorgänge der Aufteilung, Verpackung oder Aufmachung vor der Verwendung des Ausgangsstoffes in einem Tierarzneimittel, einschließlich der Neuverpackung oder Neuetikettierung, wie sie insbesondere von Großhändlern von Ausgangsstoffen durchgeführt werden.

▼ M5

(2) Die Kommission nimmt die Änderungen vor, die erforderlich werden, um die Bestimmungen von Absatz 1 zur Berücksichtigung des wissenschaftlichen und technischen Fortschritts anzupassen.

Diese Maßnahmen zur Änderung nicht wesentlicher Bestimmungen dieser Richtlinie werden nach dem in Artikel 89 Absatz 2a genannten Regelungsverfahren mit Kontrolle erlassen.

▼ B*Artikel 51***▼ M5**

Die in Artikel 50 Buchstabe f genannten Grundsätze und Leitlinien über die gute Herstellungspraxis für Tierarzneimittel werden in Form einer an die Mitgliedstaaten gerichteten Richtlinie von der Kommission verabschiedet. Diese Maßnahmen zur Änderung nicht wesentlicher Bestimmungen dieser Richtlinie durch Ergänzung werden nach dem in Artikel 89 Absatz 2a genannten Regelungsverfahren mit Kontrolle erlassen.

▼ B

Ausführliche Leitlinien, die diesen Grundsätzen entsprechen, werden von der Kommission veröffentlicht und gegebenenfalls überprüft, um dem wissenschaftlichen und technischen Fortschritt Rechnung zu tragen.

▼ M1

Die Grundsätze guter Herstellungspraxis für die Herstellung von als Ausgangsstoffe verwendeten Wirkstoffen nach Artikel 50 Buchstabe f) werden in Form ausführlicher Leitlinien verabschiedet.

Die Kommission veröffentlicht außerdem Leitlinien über Form und Inhalt der Erlaubnis nach Artikel 44 Absatz 1, über die Berichte nach Artikel 80 Absatz 3 sowie über Form und Inhalt des Zertifikats über die gute Herstellungspraxis nach Artikel 80 Absatz 5.

▼ B*Artikel 52*

(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit der Inhaber der Herstellungserlaubnis ständig und ununterbrochen über mindestens eine sachkundige Person verfügt, welche die Voraussetzungen nach Artikel 53 erfüllt und insbesondere für die in Artikel 55 genannten Tätigkeiten verantwortlich ist.

(2) Erfüllt der Inhaber der Erlaubnis die in Artikel 53 vorgesehenen Voraussetzungen, so kann er die Verantwortung nach Absatz 1 selbst übernehmen.

*Artikel 53***▼ M1**

(1) Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass die in Artikel 52 Absatz 1 genannte sachkundige Person die in den Absätzen 2 und 3 genannten Qualifikationen besitzt.

▼ B

(2) Die sachkundige Person muss im Besitz eines Diploms, Zeugnisses oder eines sonstigen Nachweises über einen akademischen oder einen von dem betreffenden Mitgliedstaat als gleichwertig anerkannten Ausbildungsgang von mindestens vier Jahren Dauer sein, der theoretischen und praktischen Unterricht in einem der nachstehenden wissenschaftlichen Fachgebiete umfasst: Pharmazie, Medizin, Veterinärmedizin, Chemie, pharmazeutische Chemie und Technologie, Biologie.

Jedoch kann die Mindestdauer des akademischen Ausbildungsgangs dreieinhalb Jahre betragen, wenn auf den Ausbildungsgang eine theoretische und praktische Ausbildung von mindestens einem Jahr folgt, die ein Praktikum von mindestens sechs Monaten in einer Apotheke mit Publikumsverkehr umfasst und durch eine Prüfung auf Hochschulniveau abgeschlossen wird.

Bestehen in einem Mitgliedstaat zwei akademische oder von dem betreffenden Mitgliedstaat als gleichwertig anerkannte Ausbildungsgänge, von denen sich der eine über vier, der andere über drei Jahre erstreckt, so ist davon auszugehen, dass das Diplom, das Zeugnis oder der sonstige Nachweis über den akademischen oder als gleichwertig anerkannten Ausbildungsgang von drei Jahren Dauer die Anforderung an die Dauer nach Unterabsatz 1 erfüllt, sofern die Diplome, Zeugnisse oder sonstigen Nachweise über die beiden Ausbildungsgänge von diesem Staat als gleichwertig anerkannt werden.

Der Ausbildungsgang umfasst theoretischen und praktischen Unterricht in wenigstens folgenden Grundfächern:

- Experimentelle Physik,
- Allgemeine und anorganische Chemie,
- Organische Chemie,
- Analytische Chemie,
- Pharmazeutische Chemie, einschließlich Arzneimittelanalyse,
- Allgemeine und angewandte (medizinische) Biochemie,

▼B

- Physiologie,
- Mikrobiologie,
- Pharmakologie,
- Pharmazeutische Technologie,
- Toxikologie,
- Pharmazeutische Biologie (Lehre von der Zusammensetzung und den Wirkungen der wirksamen Bestandteile von natürlichen Stoffen pflanzlichen oder tierischen Ursprungs).

Der Unterricht in diesen Fächern muss so ausgewogen sein, dass er dem Betreffenden die Erfüllung der Verpflichtungen nach Artikel 55 ermöglicht.

Werden bei bestimmten Diplomen, Zeugnissen oder sonstigen Nachweisen gemäß Unterabsatz 1 die Kriterien dieses Absatzes nicht eingehalten, so muss die zuständige Behörde des Mitgliedstaats sich vergewissern, dass der Betreffende in den jeweiligen Fächern für die Herstellung und Kontrolle der Tierarzneimittel geeignete Kenntnisse nachgewiesen hat.

(3) Die sachkundige Person muss eine mindestens zweijährige Tätigkeit in einem oder mehreren Unternehmen ausgeübt haben, denen eine Herstellungserlaubnis erteilt wurde, und zwar auf dem Gebiet der qualitativen Analyse von Arzneimitteln, der quantitativen Analyse der Wirkstoffe sowie der Versuche und Prüfungen, die erforderlich sind, um die Qualität der Arzneimittel zu gewährleisten.

Die Dauer der praktischen Erfahrung kann um ein Jahr herabgesetzt werden, wenn der akademische Ausbildungsgang mindestens fünf Jahre umfasst, und um eineinhalb Jahre, wenn der Ausbildungsgang mindestens sechs Jahre umfasst.

*Artikel 54***▼M1**

(1) Eine Person, die in einem Mitgliedstaat bei Beginn der Anwendung der Richtlinie 81/851/EWG die Tätigkeit der in Artikel 52 Absatz 1 genannten Person ausübt, ohne den Bestimmungen des Artikels 53 zu entsprechen, ist befugt, diese Tätigkeit in der Gemeinschaft weiter auszuüben.

▼B

(2) Dem Inhaber eines Diploms, Zeugnisses oder sonstigen Nachweises über einen akademischen oder von dem betreffenden Mitgliedstaat als gleichwertig anerkannten Ausbildungsgang in einem wissenschaftlichen Fachgebiet, das/der ihn zur Ausübung der Tätigkeiten der in Artikel 52 genannten Person gemäß den Rechtsvorschriften dieses Staates befähigt, kann, wenn er seine Ausbildung vor dem 9. Oktober 1981 begonnen hat, die Befähigung zuerkannt werden, in diesem Staat die Aufgaben der in Artikel 52 genannten Person wahrzunehmen, sofern er vor dem 9. Oktober 1991 bereits mindestens zwei Jahre lang in einem oder mehreren Unternehmen, denen eine Herstellungserlaubnis erteilt wurde, unter unmittelbarer Aufsicht einer in Artikel 52 genannten Person eine überwachende Tätigkeit bei der Herstellung ausgeübt hat und/oder auf dem Gebiet der qualitativen und quantitativen Analyse der Wirkstoffe sowie der Versuche und Prüfungen, die erforderlich sind, um die Qualität der Tierarzneimittel zu gewährleisten, tätig gewesen ist.

Hat der Betreffende die praktische Erfahrung nach Unterabsatz 1 vor dem 9. Oktober 1971 erworben, so wird ein weiteres, der Ausübung dieser Tätigkeit unmittelbar vorangehendes Jahr praktischer Erfahrung nach Maßgabe des Unterabsatzes 1 gefordert.

▼B*Artikel 55*

(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die in Artikel 52 genannte sachkundige Person unbeschadet ihrer Beziehung zu dem Inhaber der Herstellungserlaubnis im Rahmen der Verfahren des Artikels 56 dafür Sorge trägt, dass

a) bei in dem betreffenden Mitgliedstaat hergestellten Tierarzneimitteln jede Charge von Tierarzneimitteln gemäß den in diesem Mitgliedstaat geltenden Rechtsvorschriften und entsprechend den der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugrunde gelegten Anforderungen hergestellt und kontrolliert worden ist;

▼M1

b) bei aus Drittländern eingeführten Tierarzneimitteln jede eingeführte Charge, selbst wenn diese in der Gemeinschaft hergestellt worden ist, in einem Mitgliedstaat einer vollständigen qualitativen Analyse, einer quantitativen Analyse zumindest aller Wirkstoffe und sämtlichen sonstigen Versuchen oder Prüfungen unterzogen wurde, die erforderlich sind, um die Qualität der Tierarzneimittel entsprechend den der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugrunde gelegten Anforderungen zu gewährleisten.

▼B

In einem Mitgliedstaat auf diese Weise geprüfte Chargen von Tierarzneimitteln sind bei dem Inverkehrbringen in einen anderen Mitgliedstaat von den genannten Kontrollen befreit, wenn von der sachkundigen Person unterzeichnete Kontrollberichte beigelegt sind.

(2) Wenn im Fall von Tierarzneimitteln, die aus einem Drittland eingeführt werden, entsprechende Vereinbarungen zwischen der Gemeinschaft und dem Ausfuhrland getroffen worden sind, die gewährleisten, dass der Hersteller des Tierarzneimittels bei der Herstellung Vorschriften befolgt, die mindestens den von der Gemeinschaft festgelegten Vorschriften entsprechen, und dass die in Absatz 1 Unterabsatz 1 Buchstabe b) genannten Kontrollen im Ausfuhrland durchgeführt worden sind, so kann die sachkundige Person von der Verpflichtung zur Durchführung dieser Kontrollen befreit werden.

(3) Die sachkundige Person muss in jedem Fall, insbesondere aber sobald die Tierarzneimittel in den Verkehr gebracht werden, in einem Register oder in einem hierfür vorgesehenen gleichwertigen Dokument bescheinigen, dass jede Produktionscharge den Bestimmungen dieses Artikels entspricht; in das genannte Register oder gleichwertige Dokument müssen die einzelnen Vorgänge fortlaufend eingetragen werden; diese Register oder Dokumente müssen den Beauftragten der zuständigen Behörde während eines nach den Rechtsvorschriften des betreffenden Mitgliedstaats vorgesehenen Zeitraums, mindestens aber fünf Jahre lang, zur Verfügung stehen.

Artikel 56

Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass die sachkundige Person nach Artikel 52 ihren Pflichten nachkommt, indem sie entweder geeignete Verwaltungsmaßnahmen treffen oder diese Personen einer berufsständischen Disziplinarordnung unterstellen.

Die Mitgliedstaaten können vorsehen, dass diese sachkundige Person bei Einleitung eines Verwaltungs- oder Disziplinarverfahrens wegen Pflichtverletzung vorläufig ihrer Funktion enthoben wird.

Artikel 57

Die Bestimmungen dieses Titels sind auf homöopathische Tierarzneimittel anwendbar.

▼B

TITEL V

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

*Artikel 58***▼M1**

(1) Außer bei den in Artikel 17 Absatz 1 genannten Arzneimitteln müssen die Primärverpackungen und die äußeren Umhüllungen von Tierarzneimitteln von den zuständigen Behörden genehmigt werden. Die Verpackungen müssen folgende Angaben in lesbarer Schrift aufweisen, die den Angaben und Unterlagen nach den Artikeln 12 bis 13d sowie der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels entsprechen:

- a) Name des Arzneimittels, gefolgt von der Stärke und der Darreichungsform. Der gebräuchliche Name muss aufgeführt werden, wenn das Arzneimittel nur einen einzigen Wirkstoff enthält und sein Name ein Phantasiename ist;
- b) qualitative und quantitative Zusammensetzung der Wirkstoffe je Einheit oder je nach Darreichungsform für ein bestimmtes Volumen oder Gewicht unter Verwendung des gebräuchlichen Namens;

▼B

- c) Chargennummer;
- d) die Nummer der Genehmigung für das Inverkehrbringen;

▼M1

- e) Name oder Firma und Anschrift oder Firmensitz des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen und gegebenenfalls des von ihm benannten Vertreters;
- f) die Tierarten, für die das Tierarzneimittel bestimmt ist; Art und erforderlichenfalls Weg der Verabreichung. Es ist Raum für die Angabe der verschriebenen Dosierung vorzusehen;
- g) die Angabe der Wartezeit bei Tierarzneimitteln, die zur Nahrungsmittelerzeugung genutzten Tierarten verabreicht werden; für alle betroffenen Tierarten und für sämtliche betroffenen Lebensmittel (Fleisch und Innereien, Eier, Milch, Honig), einschließlich jener, für die keine Wartezeit besteht;

▼B

- h) die Angabe des Verfalldatums in gut verständlicher Weise;
- i) gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung;

▼M1

- j) gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder des Abfalls von Tierarzneimitteln sowie einen Hinweis auf bestehende geeignete Sammelsysteme;

▼B

- k) gegebenenfalls die aufgrund von Artikel 26 Absatz 1 vorgeschriebenen Angaben;

▼M1

- l) den Vermerk „ad us. vet.“ oder — bei in Artikel 67 genannten Arzneimitteln — den Vermerk „ad us. vet. — nur auf tierärztliche Verschreibung abzugeben“.

▼B

(2) Die Darreichungsform und der Inhalt nach Gewicht, Volumen oder Dosierungseinheiten brauchen nur auf der äußeren Umhüllung angegeben zu werden.

(3) Die Bestimmungen des Anhangs I, Teil 1, Abschnitt A finden auf die unter Absatz 1 Buchstabe b) vorgesehenen Angaben Anwendung,

▼ B

soweit sie sich auf die qualitative und quantitative Zusammensetzung der Tierarzneimittel aus Wirkstoffen beziehen.

(4) Die Angaben nach Absatz 1 Buchstaben f) bis l) müssen auf der äußeren Umhüllung und auf dem Behältnis in der Sprache oder den Sprachen des Landes abgefasst sein, in dem die Arzneimittel in den Verkehr gebracht werden.

▼ M1

(5) Bei Arzneimitteln, die eine Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erhalten haben, können die Mitgliedstaaten zulassen oder vorschreiben, dass die äußere Umhüllung zusätzliche Angaben zum Vertrieb, zum Besitz, zum Verkauf oder gegebenenfalls auch zu Sicherheitsvorkehrungen trägt, sofern diese Angaben nicht dem Gemeinschaftsrecht oder den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zuwiderlaufen und keinerlei Werbezwecken dienen.

Diese zusätzlichen Angaben müssen in einem blau umrandeten Kasten stehen, so dass sie sich deutlich von den in Absatz 1 genannten Angaben abheben.

▼ B*Artikel 59***▼ M1**

(1) Bei Ampullen sind die in Artikel 58 Absatz 1 genannten Angaben auf der äußeren Umhüllung aufzuführen. Auf der Primärverpackung hingegen sind lediglich folgende Angaben erforderlich:

▼ B

- Bezeichnung des Tierarzneimittels,
- Menge der Wirkstoffe,
- Art der Anwendung,
- Chargennummer,
- Verfalldatum,
- Vermerk „ad us. vet.“.

▼ M1

(2) Für andere kleine Primärverpackungen als Ampullen, die nur eine Einzeldosis enthalten und auf denen die in Absatz 1 genannten Angaben nicht aufgeführt werden können, gelten die Bestimmungen des Artikels 58 Absätze 1, 2 und 3 nur für die äußere Umhüllung.

(3) Die Angaben nach Absatz 1 dritter und sechster Gedankenstrich müssen auf der äußeren Umhüllung und auf der Primärverpackung in der Sprache oder den Sprachen des Landes abgefasst sein, in dem die Tierarzneimittel in den Verkehr gebracht werden.

Artikel 60

Ist eine äußere Umhüllung nicht vorhanden, so müssen sämtliche in den Artikeln 58 und 59 für diese Umhüllung vorgeschriebenen Angaben auf der Primärverpackung aufgeführt werden.

▼ B*Artikel 61***▼ M1**

(1) Der Packung eines Tierarzneimittels ist eine Packungsbeilage beizufügen, wenn nicht alle nach diesem Artikel erforderlichen Angaben auf der Primärverpackung und der äußeren Umhüllung aufgeführt werden können. Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die auf der Packungsbeilage für ein Tierarzneimittel stehenden Angaben sich nur auf das betreffende Arzneimittel beziehen. Die Packungsbeilage muss in einer für die breite Öffentlichkeit leicht verständlichen Sprache und in der Amtssprache bzw. den Amtssprachen

▼ M1

des Mitgliedstaats abgefasst sein, in dem das Tierarzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Unbeschadet der Bestimmungen des Unterabsatzes 1 kann die Packungsbeilage auch in mehreren Sprachen abgefasst sein, sofern in allen verwendeten Sprachen dieselben Angaben gemacht werden.

Die zuständigen Behörden können von der Verpflichtung, dass die Etikettierung und die Packungsbeilage für spezifische Tierarzneimittel bestimmte Angaben aufweisen müssen und die Packungsbeilage in der Amtssprache bzw. den Amtssprachen des Mitgliedstaats, in dem das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird, abgefasst sein muss, absehen, sofern das Arzneimittel nur von einem Tierarzt verabreicht werden soll.

(2) Die Packungsbeilage muss von den zuständigen Behörden genehmigt werden. Sie muss in der nachstehenden Reihenfolge zumindest die folgenden Angaben enthalten, die den gemäß den Artikeln 12 bis 13d vorgelegten Angaben und Unterlagen sowie der genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entsprechen:

- a) Name oder Firma und Anschrift oder Firmensitz des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen und des Herstellers sowie gegebenenfalls des Vertreters des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen;
- b) Name des Tierarzneimittels, gefolgt von Stärke und Darreichungsform. Der gebräuchliche Name wird aufgeführt, wenn das Arzneimittel nur einen einzigen Wirkstoff enthält und sein Name ein Phantasiename ist. Wurde das Arzneimittel nach dem in den Artikeln 31 bis 43 genannten Verfahren unter verschiedenen Namen in den betroffenen Mitgliedstaaten genehmigt, so ist ein Verzeichnis der in den einzelnen Mitgliedstaaten genehmigten Namen aufzuführen.

▼ B

- c) Heilanzeigen;
- d) Gegenanzeigen und Nebenwirkungen, soweit diese Angaben für die Verwendung des Tierarzneimittels notwendig sind;
- e) Tierarten, für die das Tierarzneimittel bestimmt ist, die auf sie abgestimmte Dosierung, Art und Weise der Verabreichung, wenn notwendig Hinweise für die richtige Verabreichung;
- f) bei Tierarzneimitteln, die Tieren verabreicht werden, die für die Herstellung von Lebensmitteln verwendet werden, die Wartezeit, selbst wenn sie gleich Null ist;
- g) gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung;
- h) gegebenenfalls die in Artikel 26 Absatz 1 vorgeschriebenen Angaben;
- i) gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des nicht verwendeten Tierarzneimittels oder des Abfalls dieser Tierarzneimittel.

▼ M1*Artikel 62*

Werden die Vorschriften des vorliegenden Titels verletzt, so können die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten nach erfolgloser Aufforderung des Betroffenen die Genehmigung für das Inverkehrbringen aussetzen oder zurücknehmen.

▼B*Artikel 63*

Die Vorschriften der Mitgliedstaaten über die Voraussetzungen der Abgabe an die Öffentlichkeit, die Angabe der Preise der Tierarzneimittel und über den gewerblichen Rechtsschutz werden von den Bestimmungen dieses Titels nicht berührt.

Artikel 64

(1) Die homöopathischen Tierarzneimittel nach Artikel 1 sind unbeschadet des Absatzes 2 auf dem Etikett durch den deutlich lesbaren Hinweis „homöopathisches Tierarzneimittel“ zu kennzeichnen.

▼M1

(2) Das Etikett und gegebenenfalls die Packungsbeilage der in Artikel 17 Absatz 1 genannten homöopathischen Tierarzneimittel sind außer mit dem deutlich erkennbaren Vermerk „Homöopathisches Tierarzneimittel ohne genehmigte therapeutische Indikationen“ ausschließlich mit den folgenden Hinweisen zu versehen:

— wissenschaftlicher Name der Urssubstanz bzw. der Urssubstanzen und Verdünnungsgrad; dabei sind die Symbole der nach Artikel 1 Nummer 8 zugrunde gelegten Pharmakopöen zu verwenden. Setzt sich das homöopathische Tierarzneimittel aus mehreren Urssubstanzen zusammen, so können die wissenschaftlichen Namen der Urssubstanzen auf der Etikettierung durch einen Phantasienamen ergänzt werden;

▼B

- Name und Anschrift des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen und gegebenenfalls des Herstellers;
- Anwendungsweise und gegebenenfalls Verabreichungsform;
- deutlich lesbares Verfalldatum (Monat, Jahr);
- Darreichungsform;
- Fassungsvermögen des Verkaufsmodells;
- besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung, falls zutreffend;
- Zieltierarten;
- gegebenenfalls besonderer Warnhinweis, soweit für das Arzneimittel notwendig;
- Chargennummer;
- Registriernummer.

▼M1

TITEL VI

BESITZ VON, HANDEL MIT UND ABGABE VON TIERARZNEIMITTELN**▼B***Artikel 65*

(1) Die Mitgliedstaaten ergreifen alle zweckdienlichen Maßnahmen, dass der Großhandel mit Tierarzneimitteln nur mit Genehmigung betrieben wird und diese Genehmigung innerhalb von 90 Tagen nach dem Tag der Antragstellung bei der zuständigen Behörde erteilt wird.

Die Mitgliedstaaten dürfen auch die Bereitstellung kleiner Mengen von Tierarzneimitteln durch einen Einzelhändler für einen anderen ausschließen.

(2) Um die Handelsgenehmigung zu erhalten, muss der Antragsteller über fachlich kompetentes Personal und über geeignete und ausreichende Betriebsräume und Ausrüstungen verfügen, die den gesetzlichen

▼B

Anforderungen genügen, welche der betreffende Mitgliedstaat bezüglich der Aufbewahrung der Tierarzneimittel und ihrer Handhabung vorsieht.

(3) Der Inhaber der Handelsgenehmigung muss eine genaue Buchhaltung führen, wobei für jeden Ein- bzw. Ausgang mindestens folgende Angaben zu machen sind:

- a) Datum,
- b) genaue Bezeichnung des Tierarzneimittels,
- c) Chargennummer, Verfalldatum,
- d) eingegangene oder gelieferte Menge,
- e) Name und Anschrift des Lieferanten oder Empfängers.

Mindestens einmal jährlich werden im Rahmen einer genauen Prüfung die Ein- und Ausgänge der Arzneimittel gegen die vorhandenen Bestände der Arzneimittel aufgerechnet und etwaige Abweichungen festgestellt.

Die Aufzeichnungen sind den zuständigen Behörden mindestens drei Jahre zur Kontrolle zur Verfügung zu halten.

▼M1

(3a) Der Inhaber einer Handelsgenehmigung muss einen Notstandsplan bereithalten, der die wirksame Durchführung jeder Rücknahmeaktion gewährleistet, die von den zuständigen Behörden angeordnet wird bzw. in Zusammenarbeit mit dem Hersteller des betreffenden Arzneimittels oder dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen dieses Arzneimittels erfolgt.

▼B

(4) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit Tierarzneimittel aus Beständen des Großhandels nur an Personen geliefert werden, die den Einzelhandel gemäß Artikel 66 betreiben dürfen, oder an andere Personen, denen der Bezug von Tierarzneimitteln vom Großhandel gesetzlich erlaubt ist.

▼M1

(5) Jeder Händler, der nicht Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist und ein Arzneimittel aus einem anderen Mitgliedstaat einführt, teilt diese Absicht dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in den das Arzneimittel eingeführt werden soll, mit. Im Fall von Arzneimitteln, für die keine Genehmigung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erteilt wurde, erfolgt die Unterrichtung der zuständigen Behörde unbeschadet ergänzender Verfahren nach den Rechtsvorschriften dieses Mitgliedstaats.

▼B*Artikel 66*

(1) Die Mitgliedstaaten treffen die erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass Tierarzneimittel im Einzelhandel nur von Personen angeboten werden, die hierfür über eine Genehmigung nach den Rechtsvorschriften des Mitgliedstaats verfügen, in dem die Tierarzneimittel verkauft werden.

(2) ►**M1** Jede Person, die gemäß Absatz 1 über eine Genehmigung für die Abgabe von Tierarzneimitteln verfügt, muss genaue Aufzeichnungen über die Tierarzneimittel führen, für deren Abgabe Verschreibungspflicht besteht; zu jedem Ein- bzw. Ausgang sind darin folgende Angaben zu machen: ◀

- a) Datum,
- b) genaue Bezeichnung des Tierarzneimittels,
- c) Chargennummer,

▼ B

- d) eingegangene oder gelieferte Menge,
- e) Name und Anschrift des Lieferanten oder Empfängers,
- f) gegebenenfalls Name und Anschrift des verschreibenden Tierarztes sowie eine Abschrift des Rezepts.

Mindestens einmal jährlich werden im Rahmen einer genauen Prüfung die Ein- und Ausgänge der Arzneimittel gegen die vorhandenen Bestände der Arzneimittel aufgerechnet und etwaige Abweichungen festgestellt.

▼ M1

Die Aufzeichnungen sind den zuständigen Behörden mindestens fünf Jahre lang zur Kontrolle zur Verfügung zu halten.

(3) Die Mitgliedstaaten können auf ihrem Hoheitsgebiet die Abgabe von Tierarzneimitteln, die für zur Lebensmittelerzeugung genutzte Tiere bestimmt sind und für die eine tierärztliche Verschreibung vorgeschrieben ist, durch eine dafür registrierte Person bzw. unter deren Aufsicht gestatten, wenn diese für die Qualifikationen, das Führen von Aufzeichnungen und die Meldung gemäß den einzelstaatlichen Rechtsvorschriften Gewähr bietet. Die Mitgliedstaaten übermitteln der Kommission die einschlägigen einzelstaatlichen Rechtsvorschriften. Diese Bestimmung gilt nicht für die Abgabe von Tierarzneimitteln zur oralen oder parenteralen Behandlung bakterieller Infektionen.

▼ B*Artikel 67***▼ M1**

Unbeschadet strengerer gemeinschaftlicher oder einzelstaatlicher Vorschriften für die Abgabe von Tierarzneimitteln und zum Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier sind folgende Tierarzneimittel nur gegen tierärztliche Verschreibung erhältlich:

▼ B

- a) Tierarzneimittel, für deren Lieferung oder Verwendung offizielle Beschränkungen bestehen, beispielsweise
 - die Beschränkungen, die sich aus der Anwendung der einschlägigen Übereinkommen der Vereinten Nationen zur Bekämpfung des unerlaubten Verkehrs mit Rauschmitteln und psychotropen Substanzen ergeben,
 - die Beschränkungen, die sich aus den gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften ergeben;

▼ M5

- aa) Tierarzneimittel, die für zur Nahrungsmittelerzeugung genutzte Tiere bestimmt sind.

Die Mitgliedstaaten können jedoch Ausnahmen von dieser Anforderung aufgrund von Kriterien vorsehen, die von der Kommission festgelegt werden. Die Festlegung dieser Kriterien, bei der es sich um eine Maßnahme zur Änderung nicht wesentlicher Bestimmungen dieser Richtlinie durch Ergänzung handelt, erfolgt nach dem in Artikel 89 Absatz 2a genannten Regelungsverfahren mit Kontrolle.

Die Mitgliedstaaten dürfen weiterhin einzelstaatliche Bestimmungen anwenden:

- i) entweder bis zum Beginn der Geltung des gemäß Unterabsatz 1 angenommenen Beschlusses oder
- ii) bis zum 1. Januar 2007, wenn bis zum 31. Dezember 2006 kein entsprechender Beschluss angenommen worden ist,

▼ B

- b) Tierarzneimittel, bei denen der Tierarzt besondere Vorsichtsmaßnahmen beachten muss zur Vermeidung unnötiger Risiken für
- die Zieltierart,
 - die Person, die dem Tier die Erzeugnisse verabreicht, sowie

▼ M1

▼ B

- die Umwelt;
- c) Arzneimittel, die für Behandlungen oder Erkrankungen bestimmt sind, welche eine vorherige präzise Diagnose erfordern, oder deren Verwendung Auswirkungen haben kann, die die späteren diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen erschweren oder überlagern;

▼ M1

- d) nach einer Formula officinalis zubereitete Arzneimittel im Sinne von Artikel 3 Absatz 2 Buchstabe b), die für zur Nahrungsmittelherzeugung genutzte Tiere bestimmt sind.

Die Mitgliedstaaten ergreifen die erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass im Fall von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln die verschriebene und abgegebene Menge sich auf die für die betreffende Behandlung oder Therapie erforderliche Mindestmenge beschränkt.

Ferner sind neue Tierarzneimittel, die einen Wirkstoff enthalten, dessen Verwendung in Tierarzneimitteln seit weniger als fünf Jahren genehmigt ist, verschreibungspflichtig.

▼ B*Artikel 68*

(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass nur die nach den geltenden einzelstaatlichen Rechtsvorschriften dazu berechtigten Personen Tierarzneimittel oder Stoffe, die als Tierarzneimittel verwendet werden könnten und anabole, infektiionshemmende, parasitenabwehrende, entzündungshemmende, hormonale oder psychotrope Eigenschaften aufweisen, besitzen oder über solche verfügen.

(2) Die Mitgliedstaaten registrieren die Hersteller und die Händler, denen der Besitz von Wirkstoffen erlaubt ist, die zur Herstellung von Tierarzneimitteln mit den in Absatz 1 genannten Eigenschaften verwendet werden könnten. Die betreffenden Personen müssen über die Ein- und Ausgänge der Stoffe, die zur Herstellung von Tierarzneimitteln verwendet werden können, genau Buch führen und diese Buchführung den zuständigen Behörden mindestens drei Jahre lang zur Kontrolle zur Verfügung halten.

▼ M5

(3) Die Kommission legt Änderungen des Verzeichnisses der in Absatz 1 genannten Stoffe fest.

Diese Maßnahmen zur Änderung nicht wesentlicher Bestimmungen dieser Richtlinie werden nach dem in Artikel 89 Absatz 2a genannten Regelungsverfahren mit Kontrolle erlassen.

▼ B*Artikel 69***▼ M1**

Die Mitgliedstaaten tragen dafür Sorge, dass der Eigentümer oder Halter von Tieren, die zur Erzeugung von Nahrungsmitteln genutzt werden, Nachweise über den Erwerb, den Besitz und die Verabreichung von Tierarzneimitteln an solche Tiere über einen Zeitraum von fünf Jahren

▼ M1

nach ihrer Verabreichung erbringen kann, auch wenn das Tier innerhalb dieser fünf Jahre geschlachtet wird.

▼ B

Sie können insbesondere verlangen, dass zumindest über folgende Angaben Buch geführt wird:

- a) Datum,
- b) Bezeichnung des Tierarzneimittels,
- c) Menge,
- d) Name und Anschrift des Lieferanten des Arzneimittels,
- e) genaue Erfassung der behandelten Tiere.

*Artikel 70***▼ M1**

Abweichend von Artikel 9 und vorbehaltlich des Artikels 67 stellen die Mitgliedstaaten sicher, dass Tierärzte, die in einem anderen Mitgliedstaat Dienste erbringen, kleine, den täglichen Bedarf nicht übersteigende Mengen von Tierarzneimitteln, ausgenommen immunologische Tierarzneimittel, zur Verabreichung an Tiere mitführen dürfen, die in dem Mitgliedstaat der Dienstleistung (nachstehend „Gastmitgliedstaat“ genannt) nicht genehmigt sind, sofern folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

▼ B

- a) Die in den Artikeln 5, 7 und 8 genannte Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde von den zuständigen Behörden des Mitgliedsstaats erteilt, in dem der Tierarzt niedergelassen ist.
- b) Der Tierarzt befördert die Tierarzneimittel in der Originalpackung des Herstellers.
- c) Die mitgeführten, zur Verabreichung an Tiere, die für die Herstellung von Lebensmitteln verwendet werden, bestimmten Tierarzneimittel sind bezüglich ihrer Wirkstoffe qualitativ und quantitativ so zusammengesetzt wie die gemäß Artikeln 5, 7 und 8 zur Verwendung in dem Gastmitgliedstaat genehmigten Arzneimittel.
- d) Der Tierarzt, der in einem Gastmitgliedstaat Dienst tut, muss sich mit der guten tierärztlichen Praxis, die in diesem Mitgliedstaat angewandt wird, vertraut machen und dafür sorgen, dass die auf dem Etikett des Tierarzneimittels angegebene Wartezeit eingehalten wird, sofern er nicht vernünftigerweise wissen müsste, dass die besagte tierärztliche Praxis eine längere Wartezeit verlangt.
- e) Der Tierarzt überlässt dem Eigner oder Halter der in dem Gastmitgliedstaat behandelten Tiere Tierarzneimittel nur, wenn dies nach den Rechtsvorschriften des betreffenden Mitgliedsstaats erlaubt ist. In diesem Fall überlässt er Tierarzneimittel ausschließlich für Tiere, die von ihm behandelt werden, und nur in Mengen, die für die Weiterbehandlung der betreffenden Tiere unbedingt erforderlich sind.
- f) Der Tierarzt führt über die behandelten Tiere, die Diagnose, die verabreichten Tierarzneimittel, die verabreichte Dosis, die Behandlungsdauer und die eingehaltene Wartezeit genau Buch. Die betreffenden Unterlagen sind den zuständigen Behörden des Gastmitgliedstaats mindestens drei Jahre lang zur Kontrolle zur Verfügung zu halten.
- g) Das Gesamtsortiment und die Menge der Tierarzneimittel, die der Tierarzt mitführt, dürfen den für den täglichen Bedarf einer guten tierärztlichen Praxis erforderlichen Umfang nicht überschreiten.

▼B*Artikel 71*

(1) Wenn keine spezifischen Rechtsvorschriften der Gemeinschaft über die Verwendung immunologischer Tierarzneimittel zur Kontrolle oder Tilgung von Tierkrankheiten existieren, so kann ein Mitgliedstaat nach seinen innerstaatlichen Rechtsvorschriften die Herstellung, die Einfuhr, den Besitz, den Verkauf, die Lieferung und/oder die Verwendung immunologischer Tierarzneimittel in seinem gesamten Hoheitsgebiet oder in Teilen davon untersagen, sofern erwiesen ist, dass

- a) die Verabreichung des Tierarzneimittels an Tiere die Durchführung eines nationalen Programms zur Diagnose, Kontrolle oder Tilgung von Tierkrankheiten stört oder Schwierigkeiten nach sich ziehen würde, wenn bescheinigt werden soll, dass lebende Tiere oder Lebensmittel oder sonstige Erzeugnisse, die von behandelten Tieren stammen, nicht verseucht sind;
- b) die Krankheit, gegen die das Produkt Immunität erzeugen soll, grundsätzlich in dem fraglichen Gebiet nicht vorkommt.

▼M1

Der Mitgliedstaat kann auch die Bestimmungen von Unterabsatz 1 geltend machen, wenn er die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen in einem dezentralisierten Verfahren gemäß den Artikeln 31 bis 43 versagen will.

▼B

(2) Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten informieren die Kommission über jeden Fall der Anwendung von Absatz 1.

TITEL VII

PHARMAKOVIGILANZ*Artikel 72*

(1) Die Mitgliedstaaten ergreifen die erforderlichen Maßnahmen, damit den zuständigen Behörden alle vermuteten Nebenwirkungen eines Tierarzneimittels gemeldet werden.

▼M1

(2) Die Mitgliedstaaten können Tierärzten und anderen Angehörigen der Gesundheitsberufe bestimmte Anforderungen hinsichtlich der Berichterstattung über vermutete schwerwiegende oder unerwartete Nebenwirkungen sowie vermutete Nebenwirkungen beim Menschen auferlegen.

▼B*Artikel 73***▼M1**

Um die Annahme geeigneter und harmonisierter Verwaltungsentscheidungen über in der Gemeinschaft genehmigte Tierarzneimittel unter Berücksichtigung von Informationen über vermutete Nebenwirkungen von Tierarzneimitteln unter normalen Gebrauchsbedingungen sicherzustellen, betreiben die Mitgliedstaaten ein Pharmakovigilanz-System für Tierarzneimittel. Dieses System dient der Sammlung von Informationen mit praktischem Nutzen für die Überwachung von Tierarzneimitteln, insbesondere Informationen über Nebenwirkungen, die bei Tier und Mensch aufgrund der Anwendung von Tierarzneimitteln auftreten, sowie der wissenschaftlichen Auswertung dieser Informationen.

▼B

Diese Informationen werden in Beziehung zu den verfügbaren Angaben über Verkauf und Verschreibung von Tierarzneimitteln gesetzt.

▼ M1

Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass geeignete Informationen, die mit Hilfe dieses Systems ermittelt wurden, an die anderen Mitgliedstaaten und die Agentur weitergegeben werden. Diese Informationen werden in der in Artikel 57 Absatz 1 Unterabsatz 2 Buchstabe k) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vorgesehenen Datenbank gespeichert und können ständig von allen Mitgliedstaaten und unverzüglich von der Öffentlichkeit eingesehen werden.

▼ B

Bei diesem System werden sämtliche verfügbaren Informationen über ein Ausbleiben der erwarteten Wirksamkeit sowie Informationen über eine nicht vorschriftsmäßige Verwendung der Erzeugnisse, über die Überprüfung der Angemessenheit der Wartezeiten und über potenzielle Umweltprobleme im Zusammenhang mit der Verwendung des betreffenden Erzeugnisses gesammelt; diese Informationen werden im Einklang mit dem in Artikel 77 Absatz 1 genannten Leitfaden der Kommission ausgelegt und sind dann zu berücksichtigen, wenn sie Auswirkungen auf die Bewertung der Vorteile und Risiken der Erzeugnisse haben können.

▼ M1*Artikel 73a*

Die Verwaltung der Mittel für die Tätigkeiten im Zusammenhang mit der Pharmakovigilanz, dem Betrieb der Kommunikationsnetze und der Marktaufsicht wird ständig von den zuständigen Behörden kontrolliert, damit ihre Unabhängigkeit gewährleistet ist.

▼ B*Artikel 74*

Dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss ständig und kontinuierlich eine für die Arzneimittelüberwachung (Pharmakovigilanz) verantwortliche, entsprechend qualifizierte Person zur Verfügung stehen.

▼ M1

Diese qualifizierte Person ist in der Gemeinschaft ansässig und für Folgendes verantwortlich:

▼ B

- a) die Einrichtung und Führung eines Systems, mit dem sichergestellt wird, dass Informationen über alle vermuteten Nebenwirkungen, die dem Personal des Unternehmens, einschließlich seines Verkaufspersonals und seiner Vertreter mitgeteilt werden, so gesammelt und zusammengestellt werden, dass sie an zumindest einer Stelle in der Gemeinschaft verfügbar sind;
- b) die Erstellung der in Artikel 75 genannten Berichte für die zuständigen Behörden in der von diesen festgelegten Form und in Einklang mit dem in Artikel 77 Absatz 1 genannten Leitfaden;
- c) sie muss sicherstellen, dass alle Ersuchen der zuständigen Behörden auf Erteilung zusätzlicher Informationen für die Beurteilung der Vorteile und Risiken eines Tierarzneimittels vollständig und rasch beantwortet werden, einschließlich der Erteilung von Informationen über das Umsatz- oder Verschreibungsvolumen für das betreffende Tierarzneimittel;
- d) die Unterrichtung der zuständigen Behörden über jegliche weitere Beurteilung der Vorteile und Risiken eines Tierarzneimittels, einschließlich der Informationen über Überwachungsstudien nach dem Inverkehrbringen.

▼ M1*Artikel 75*

(1) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt ausführliche Unterlagen über alle vermuteten Nebenwirkungen, die in der Gemeinschaft oder einem Drittland auftreten.

Von Ausnahmefällen abgesehen, werden diese Nebenwirkungen gemäß dem Leitfaden nach Artikel 77 Absatz 1 in Form eines Berichts elektronisch übermittelt.

(2) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfasst alle vermuteten schwerwiegenden Nebenwirkungen und Nebenwirkungen beim Menschen, die aufgrund der Verwendung von Tierarzneimitteln auftreten und ihm zur Kenntnis gebracht werden, und teilt diese der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem die Nebenwirkung aufgetreten ist, unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, mit.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfasst ferner alle vermuteten schwerwiegenden Nebenwirkungen und Nebenwirkungen beim Menschen, die aufgrund der Verwendung von Tierarzneimitteln auftreten und von denen er vernünftigerweise Kenntnis haben konnte, und teilt diese der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem die Nebenwirkung aufgetreten ist, unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, mit.

(3) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sorgt dafür, dass alle vermuteten schwerwiegenden unerwarteten Nebenwirkungen, Nebenwirkungen beim Menschen und jede vermutete Übertragung von Krankheitserregern durch ein Tierarzneimittel, die in einem Drittland auftreten, gemäß dem in Artikel 77 Absatz 1 genannten Leitfaden unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, der Agentur und den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, in denen das Tierarzneimittel genehmigt wurde, mitgeteilt werden.

(4) Abweichend von Absatz 2 und 3 sorgt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bei Tierarzneimitteln, die unter die Richtlinie 87/22/EWG fallen oder für die die Verfahren zur Genehmigung für das Inverkehrbringen im Sinne der Artikel 31 und 32 der vorliegenden Richtlinie bzw. die in den Artikeln 36, 37 und 38 der vorliegenden Richtlinie festgelegten Verfahren zur Anwendung kamen, zusätzlich dafür, dass alle vermuteten schwerwiegenden Nebenwirkungen und Nebenwirkungen beim Menschen, die in der Gemeinschaft auftreten, in einer Weise mitgeteilt werden, dass diese Informationen dem Referenzmitgliedstaat oder einer zuständigen Behörde, die als Referenzmitgliedstaat benannt wurde, zugänglich sind. Der Referenzmitgliedstaat übernimmt die Verantwortung für die Analyse derartiger Nebenwirkungen und die Folgemaßnahmen.

(5) Sofern keine anderen Anforderungen als Bedingung für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen oder später in Übereinstimmung mit dem Leitfaden gemäß Artikel 77 Absatz 1 festgelegt wurden, werden die Berichte über alle Nebenwirkungen den zuständigen Behörden in Form eines regelmäßigen, aktualisierten Berichts über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln auf Ersuchen unverzüglich oder mindestens alle sechs Monate nach Erteilung der Genehmigung bis zum Inverkehrbringen übermittelt. Ferner werden regelmäßig aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit auf Ersuchen unverzüglich oder mindestens alle sechs Monate während der ersten beiden Jahre nach dem ersten Inverkehrbringen und einmal jährlich in den folgenden zwei Jahren übermittelt. Danach werden die Berichte in Abständen von drei Jahren oder auf Ersuchen unverzüglich übermittelt.

Die regelmäßigen, aktualisierten Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln umfassen auch eine wissenschaftliche Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Tierarzneimittels.

▼ M5

(6) Die Kommission kann Absatz 5 unter Berücksichtigung der Erfahrungen mit diesem Absatz ändern.

Diese Maßnahmen zur Änderung nicht wesentlicher Bestimmungen dieser Richtlinie werden nach dem in Artikel 89 Absatz 2a genannten Regelungsverfahren mit Kontrolle erlassen.

▼ M1

(7) Nach Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen kann der Inhaber dieser Genehmigung die Änderung der in Absatz 5 des vorliegenden Artikels genannten Fristen nach dem Verfahren der Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 der Kommission ⁽¹⁾ beantragen.

(8) Der Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen darf im Zusammenhang mit seinem genehmigten Arzneimittel keine die Pharmakovigilanz betreffenden Informationen ohne vorherige oder gleichzeitige Mitteilung an die zuständige Behörde öffentlich bekannt machen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt auf jeden Fall sicher, dass solche Informationen in objektiver und nicht irreführender Weise dargelegt werden.

Die Mitgliedstaaten treffen die erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass gegen Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen, die diesen Verpflichtungen nicht nachkommen, wirksame, verhältnismäßige und abschreckende Sanktionen verhängt werden.

▼ B*Artikel 76***▼ M1**

(1) Die Agentur richtet in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten und der Kommission ein Datennetz ein, das den Austausch von Pharmakovigilanzdaten über Tierarzneimittel, die in der Gemeinschaft vertrieben werden, vereinfacht, um es den zuständigen Behörden zu ermöglichen, die Informationen gleichzeitig abzurufen.

▼ B

(2) Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass Berichte über vermutete schwer wiegende Nebenwirkungen und vermutete Nebenwirkungen beim Menschen, die in ihrem Hoheitsgebiet aufgetreten sind, nach Maßgabe des in Artikel 77 Absatz 1 genannten Leitfadens der Agentur und den anderen Mitgliedstaaten unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Kalendertagen nach Bekanntwerden, übermittelt werden, und nutzen dafür das in Absatz 1 genannte Netz.

(3) Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass Berichte über vermutete schwer wiegende Nebenwirkungen und vermutete Nebenwirkungen beim Menschen, die auf ihrem Hoheitsgebiet aufgetreten sind, dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, übermittelt werden.

Artikel 77

(1) Zur Erleichterung des Austauschs von Pharmakovigilanzdaten innerhalb der Gemeinschaft erstellt die Kommission nach Konsultation der Agentur, der Mitgliedstaaten und der interessierten Parteien einen Leitfaden für die Sammlung, Prüfung und Präsentation von Berichten über Nebenwirkungen, einschließlich der technischen Anforderungen an den elektronischen Austausch von Pharmakovigilanzdaten über Tierarzneimittel gemäß der international anerkannten Terminologie.

▼ M1

In Übereinstimmung mit dem Leitfaden verwendet der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bei der Übermittlung der Berichte

⁽¹⁾ ABl. L 159 vom 27.6.2003, S. 1.

▼ M1

über Nebenwirkungen die international anerkannte veterinärmedizinische Terminologie.

Der Leitfaden wird von der Kommission veröffentlicht und orientiert sich an den internationalen Harmonisierungsarbeiten auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz.

▼ B

(2) Zur Auslegung der in Artikel 1 Nummern 10 bis 16 genannten Begriffsbestimmungen und Prinzipien dieses Kapitels werden Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und zuständige Behörden auf den in Absatz 1 genannten Leitfaden verwiesen.

Artikel 78

(1) Erwägt ein Mitgliedstaat infolge der Prüfung von Pharmakovigilanzdaten über Tierarzneimittel die Aussetzung, Rücknahme oder Änderung der Bedingungen einer Genehmigung mit dem Ziel, Indikationen oder Verfügbarkeit einzuschränken, die Dosierung zu ändern oder eine Nebenwirkung oder neue Vorsichtsmaßnahmen hinzuzufügen, so unterrichtet er die Agentur, die anderen Mitgliedstaaten und den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen unverzüglich davon.

▼ M1

(2) Ist eine Maßnahme zum Schutz der Gesundheit von Mensch oder Tier dringend erforderlich, so kann der betreffende Mitgliedstaat die Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Tierarzneimittels aussetzen, sofern die Agentur, die Kommission und die anderen Mitgliedstaaten hiervon spätestens am nächsten Werktag unterrichtet werden.

(3) Wird die Agentur gemäß den Absätzen 1 oder 2 unterrichtet, so gibt sie innerhalb einer der Dringlichkeit der Angelegenheit entsprechenden Frist ein Gutachten ab.

Die Kommission kann auf der Grundlage dieses Gutachtens die Mitgliedstaaten, in denen das Tierarzneimittel vertrieben wird, auffordern, sofort vorläufige Maßnahmen zu ergreifen.

Die endgültigen Maßnahmen werden nach dem in Artikel 89 Absatz 3 genannten Verfahren erlassen.

▼ M5*Artikel 79*

Die Kommission nimmt die Änderungen vor, die erforderlich werden, um die Artikel 72 bis 78 an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt anzupassen.

Diese Maßnahmen zur Änderung nicht wesentlicher Bestimmungen dieser Richtlinie werden nach dem in Artikel 89 Absatz 2a genannten Regelungsverfahren mit Kontrolle erlassen.

▼ B

TITEL VIII

ÜBERWACHUNG UND SANKTIONEN

*Artikel 80***▼ M1**

(1) Die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats überzeugt sich durch wiederholte und erforderlichenfalls unangemeldete Inspektionen sowie gegebenenfalls durch die Durchführung von Stichprobenkontrollen, mit denen ein amtliches Arzneimittelkontrolllabor oder ein zu diesem Zweck benanntes Labor beauftragt wird, davon, dass die gesetzlichen Vorschriften über Tierarzneimittel eingehalten werden.

▼ M1

Die zuständige Behörde kann auch unangemeldete Inspektionen in den Räumlichkeiten der Hersteller von als Ausgangsstoffe für Tierarzneimittel verwendeten Wirkstoffen und in den Räumlichkeiten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen durchführen, wenn Verdachtsgründe für einen Verstoß gegen Artikel 51 bestehen. Diese Inspektionen können auch auf Antrag eines anderen Mitgliedstaates, der Kommission oder der Agentur durchgeführt werden.

Um die Übereinstimmung der im Hinblick auf die Erteilung eines Konformitätszertifikats eingereichten Daten mit den Monografien des Europäischen Arzneibuchs zu überprüfen, kann sich das Organ für Standardisierung der Nomenklatur und der Qualitätsnormen im Sinne des Übereinkommens über die Ausarbeitung eines Europäischen Arzneibuchs ⁽¹⁾ (Europäische Direktion für die Arzneimittelqualität) an die Kommission oder die Agentur wenden und um eine derartige Besichtigung ersuchen, wenn der betreffende Ausgangsstoff in einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs aufgeführt wird.

Die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats kann bei einem Hersteller von Ausgangsstoffen auf Anfrage des Herstellers selbst eine Inspektion vornehmen.

Die Inspektionen werden von beauftragten Vertretern der zuständigen Behörde durchgeführt, die befugt sein müssen,

- a) die Herstellungs- und Handelsbetriebe sowie die Laboratorien zu inspizieren, die vom Inhaber der Herstellungserlaubnis mit der Durchführung der Kontrollen aufgrund von Artikel 24 beauftragt sind;
- b) Proben zu entnehmen, auch damit ein amtliches Arzneimittelkontrolllabor oder ein von einem Mitgliedstaat zu diesem Zweck benanntes Labor eine unabhängige Analyse durchführen kann;
- c) alle Unterlagen einzusehen, die sich auf den Gegenstand der Inspektion beziehen, jedoch vorbehaltlich der am 9. Oktober 1981 in den Mitgliedstaaten geltenden Bestimmungen, die dieses Recht in Bezug auf die Angaben über die Herstellungsweise einschränken;
- d) die Räumlichkeiten, Aufzeichnungen und Unterlagen der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen oder anderer Unternehmen, die vom Inhaber dieser Genehmigung mit den in Titel VII und insbesondere den Artikeln 74 und 75 beschriebenen Tätigkeiten beauftragt wurden, zu inspizieren.

▼ B

(2) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die bei der Herstellung von immunologischen Tierarzneimitteln verwendeten Verfahren voll und ganz anerkannt sind und eine gleich bleibende Konformität der Chargen gewährleisten.

▼ M1

(3) Die beauftragten Vertreter der zuständigen Behörde berichten nach jeder der in Absatz 1 genannten Inspektionen darüber, ob die Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis für Arzneimittel gemäß Artikel 51 oder gegebenenfalls die Anforderungen nach Titel VII eingehalten werden. Der überprüfte Hersteller oder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird über den Inhalt der betreffenden Berichte informiert.

(4) Unbeschadet etwaiger Abkommen zwischen der Gemeinschaft und einem Drittland kann ein Mitgliedstaat, die Kommission oder die Agentur einen in einem Drittland ansässigen Hersteller auffordern, sich einer Inspektion nach Absatz 1 zu unterziehen.

(5) Innerhalb von 90 Tagen nach einer Inspektion gemäß Absatz 1 wird dem Hersteller ein Zertifikat über die gute Herstellungspraxis ausgestellt, wenn die Inspektion zu dem Ergebnis führt, dass dieser Her-

⁽¹⁾ ABl. L 158 vom 25.6.1994, S. 19.

▼ M1

steller die Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis des Gemeinschaftsrechts einhält.

Ist eine Inspektion auf Antrag des Europäischen Arzneibuchs erfolgt, so ist gegebenenfalls ein Zertifikat über die Übereinstimmung mit der Monografie auszustellen.

(6) Die Mitgliedstaaten registrieren die von ihnen ausgestellten Zertifikate über die gute Herstellungspraxis in einer von der Agentur im Namen der Gemeinschaft geführten gemeinschaftlichen Datenbank.

(7) Führt die Inspektion nach Absatz 1 zu dem Ergebnis, dass der Hersteller die Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis des Gemeinschaftsrechts nicht einhält, so wird diese Information in der gemeinschaftlichen Datenbank nach Absatz 6 registriert.

▼ B*Artikel 81*

(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und gegebenenfalls der Inhaber der Herstellungserlaubnis den Nachweis erbringen, dass die Kontrollen der Tierarzneimittel und/oder der Bestandteile und der Zwischenprodukte gemäß den der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugrunde gelegten Methoden durchgeführt worden sind.

(2) Zum Zwecke der Durchführung von Absatz 1 können die Mitgliedstaaten verlangen, dass die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen immunologischer Tierarzneimittel sämtliche von einem Sachkundigen gemäß Artikel 55 unterzeichneten Kontrollberichte den zuständigen Behörden in Kopie vorlegen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen immunologischer Tierarzneimittel hat sich zu vergewissern, dass repräsentative Stichproben von jeder Charge der Tierarzneimittel in hinreichender Menge mindestens bis zum Verfalldatum auf Lager gehalten werden; er hat sie den zuständigen Behörden auf Antrag rasch zur Verfügung zu stellen.

▼ M1*Artikel 82*

(1) Erscheint es einem Mitgliedstaat im Interesse der Gesundheit von Mensch und Tier erforderlich, so kann er verlangen, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eines immunologischen Tierarzneimittels Stichproben von den Chargen des unabgefüllten Präparats und/oder des Tierarzneimittels vor dessen Inverkehrbringen einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor zur Kontrolle vorlegt.

(2) Auf Aufforderung durch die zuständigen Behörden legt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen umgehend die in Absatz 1 genannten Stichproben zusammen mit den in Artikel 81 Absatz 2 genannten Kontrollberichten vor.

Die zuständige Behörde informiert alle übrigen Mitgliedstaaten, in denen das Tierarzneimittel genehmigt ist, und die Europäische Direktion für die Arzneimittelqualität über ihre Absicht, Chargen oder die betreffende Charge einer Kontrolle zu unterziehen.

In diesem Fall dürfen die zuständigen Behörden eines anderen Mitgliedstaats Absatz 1 nicht anwenden.

(3) Nach Prüfung der in Artikel 81 Absatz 2 genannten Kontrollberichte führt das für die Kontrolle verantwortliche Labor an den bereitgestellten Stichproben erneut alle vom Hersteller an dem Fertigprodukt vorgenommenen Versuche gemäß den für diese Zwecke in dem Antragsdossier der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannten Bestimmungen durch.

Die Liste der Versuche, die von dem für die Kontrolle verantwortlichen Labor erneut durchzuführen sind, wird auf die gerechtfertigten Versuche

▼ M1

beschränkt, sofern alle betroffenen Mitgliedstaaten und gegebenenfalls die Europäische Direktion für die Arzneimittelqualität damit einverstanden sind.

Bei immunologischen Tierarzneimitteln, für die eine Genehmigung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erteilt wurde, kann die Liste der von dem Kontrolllabor erneut durchzuführenden Versuche nur mit Zustimmung der Agentur beschränkt werden.

(4) Die Versuchsergebnisse werden von allen betroffenen Mitgliedstaaten anerkannt.

(5) Die Mitgliedstaaten tragen dafür Sorge, dass derartige Prüfungen binnen 60 Tagen nach Eingang der Stichproben abgeschlossen werden, es sei denn, sie teilen der Kommission mit, dass ein längerer Zeitraum für den Abschluss der Versuche erforderlich ist.

Die zuständige Behörde gibt die Versuchsergebnisse den anderen betroffenen Mitgliedstaaten, der Europäischen Direktion für die Arzneimittelqualität, dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und gegebenenfalls dem Hersteller innerhalb derselben Frist bekannt.

Stellt eine zuständige Behörde fest, dass eine Charge eines Tierarzneimittels nicht den Kontrollberichten des Herstellers oder den in der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschriebenen Spezifikationen entspricht, ergreift sie alle erforderlichen Maßnahmen gegen den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und gegebenenfalls den Hersteller und unterrichtet davon die übrigen Mitgliedstaaten, in denen das Tierarzneimittel genehmigt ist.

▼ B*Artikel 83*

(1) ►**M1** Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten setzen die Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Tierarzneimittels aus, nehmen sie zurück, widerrufen oder ändern sie, wenn sich herausstellt, ◀

▼ M1

a) dass die Nutzen-Risiko-Bewertung des Tierarzneimittels unter den genehmigten Verwendungsbedingungen ungünstig ausfällt, wobei besonders der Nutzen für die Gesundheit und das Wohlbefinden der Tiere sowie die Verbrauchersicherheit berücksichtigt wird, wenn sich die Genehmigung auf Tierarzneimittel zur zootechnischen Verwendung bezieht;

▼ B

b) dass die therapeutische Wirkung des Tierarzneimittels bei der damit behandelten Tierart fehlt;

c) dass das Tierarzneimittel nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge hat;

d) dass die angegebene Wartezeit nicht ausreicht, um bei Lebensmitteln, die von dem behandelten Tier stammen, Rückstände auszuschließen, die die Gesundheit des Verbrauchers gefährden können;

e) dass das Tierarzneimittel für eine aufgrund anderer Gemeinschaftsvorschriften verbotene Verwendung angeboten wird;

▼ M1

f) dass die gemäß den Artikeln 12 bis 13d und gemäß Artikel 27 in den Unterlagen enthaltenen Angaben falsch sind;

▼ B

g) dass die gemäß Artikel 81 Absatz 1 vorgesehenen Kontrollen nicht durchgeführt wurden.

▼ M1

▼ M1

Stehen gemeinschaftliche Rahmenregelungen zum Erlass an, so kann die zuständige Behörde jedoch die Genehmigung für ein Tierarzneimittel versagen, sofern dieses Vorgehen zum Schutz der öffentlichen Gesundheit, zum Schutz der Verbraucher oder der Gesundheit der Tiere erforderlich ist.

▼ B

(2) ► M1 Die Genehmigung für das Inverkehrbringen kann ausgesetzt, zurückgenommen, widerrufen oder geändert werden, wenn sich herausstellt, ◀

▼ M1

a) dass die gemäß den Artikeln 12 bis 13d in den Unterlagen enthaltenen Angaben nicht entsprechend Artikel 27 Absätze 1 und 5 geändert worden sind;

▼ B

b) dass den zuständigen Behörden nicht gemäß Artikel 27 Absatz 3 jede neue Tatsache mitgeteilt worden ist.

Artikel 84

(1) Unbeschadet der Vorschriften des Artikels 83 treffen die Mitgliedstaaten alle zweckdienlichen Maßnahmen, um die Abgabe eines Tierarzneimittels zu untersagen und dieses Arzneimittel aus dem Verkehr zu ziehen, wenn

▼ M1

a) sich herausstellt, dass die Nutzen-Risiko-Bewertung des Tierarzneimittels unter den genehmigten Verwendungsbedingungen ungünstig ausfällt, wobei ganz besonders der Nutzen für die Gesundheit und das Wohlbefinden der Tiere sowie die Sicherheit und der Nutzen für die Gesundheit des Verbrauchers berücksichtigt wird, wenn sich die Genehmigung auf Tierarzneimittel zur zootechnischen Verwendung bezieht;

▼ B

- b) die therapeutische Wirksamkeit des Tierarzneimittels bei der damit behandelten Tierart fehlt;
- c) das Arzneimittel nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge aufweist;
- d) die angegebene Wartezeit nicht ausreicht, um bei den Lebensmitteln, die von dem behandelten Tier stammen, Rückstände auszuschließen, die die Gesundheit des Verbrauchers gefährden können;
- e) die in Artikel 81 Absatz 1 vorgesehenen Kontrollen nicht ausgeführt wurden oder eine andere Forderung oder Verpflichtung im Hinblick auf die Erteilung der Herstellungserlaubnis nicht beachtet worden ist.

(2) Die zuständige Behörde kann das Verbot der Abgabe sowie die Zurückziehung eines Arzneimittels aus dem Verkehr auf die beanstandeten Herstellungschargen beschränken.

Artikel 85

(1) Die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats setzt die Herstellungserlaubnis für eine Gruppe von Präparaten oder für alle Präparate aus oder widerruft diese Erlaubnis, wenn eine der in Artikel 45 vorgesehenen Anforderungen nicht mehr eingehalten wird.

(2) Die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats kann neben den in Artikel 84 vorgesehenen Maßnahmen entweder die Herstellung oder die Einfuhr eines Tierarzneimittels aus Drittländern aussetzen oder die Herstellungserlaubnis für eine Gruppe von Präparaten oder für alle Präparate aussetzen oder widerrufen, wenn die Bestimmungen über die Herstellung oder die Einfuhr aus Drittländern nicht beachtet werden.

▼ M1

(3) Die Mitgliedstaaten verbieten die Öffentlichkeitswerbung für Tierarzneimittel, die

- a) gemäß Artikel 67 nur auf tierärztliche Verschreibung abgegeben werden dürfen oder
- b) psychotrope Substanzen oder Suchtstoffe im Sinne der Übereinkommen der Vereinten Nationen von 1961 und 1971 enthalten.

▼ B*Artikel 86*

Die Bestimmungen des vorliegenden Titels sind auf homöopathische Tierarzneimittel anwendbar.

Artikel 87

Die Mitgliedstaaten ergreifen die erforderlichen Maßnahmen, um die Tierärzte und die sonstigen betroffenen Berufsangehörigen zu veranlassen, den zuständigen Behörden alle unerwünschten Wirkungen eines Tierarzneimittels mitzuteilen.

TITEL IX

STÄNDIGER AUSSCHUSS

▼ M5*Artikel 88*

Die Kommission nimmt die Änderungen vor, die erforderlich werden, um den Anhang I an den technischen Fortschritt anzupassen.

Diese Maßnahmen zur Änderung nicht wesentlicher Bestimmungen dieser Richtlinie werden nach dem in Artikel 89 Absatz 2a genannten Regelungsverfahren mit Kontrolle erlassen.

▼ B*Artikel 89*

(1) Die Kommission wird von dem „Ständigen Ausschuss für Tierarzneimittel für die Anpassung der Richtlinien zur Beseitigung der technischen Handelshemmnisse auf dem Gebiet der Tierarzneimittel an den technischen Fortschritt“ (nachstehend „Ständiger Ausschuss“ genannt) unterstützt.

▼ M1

(2) Wird auf diesen Absatz Bezug genommen, so gelten die Artikel 5 und 7 des Beschlusses 1999/468/EG unter Beachtung von dessen Artikel 8.

Der Zeitraum nach Artikel 5 Absatz 6 des Beschlusses 1999/468/EG wird auf drei Monate festgesetzt.

▼ M5

(2a) Wird auf diesen Absatz Bezug genommen, so gelten Artikel 5a Absätze 1 bis 4 und Artikel 7 des Beschlusses 1999/468/EG unter Beachtung von dessen Artikel 8.

▼ M1

(3) Wird auf diesen Absatz Bezug genommen, so gelten die Artikel 4 und 7 des Beschlusses 1999/468/EG unter Beachtung von dessen Artikel 8.

Der Zeitraum nach Artikel 4 Absatz 3 des Beschlusses 1999/468/EG wird auf einen Monat festgesetzt.

▼ M5

(4) Die Geschäftsordnung des Ständigen Ausschusses wird veröffentlicht.

▼B

TITEL X

ALLGEMEINE BESTIMMUNGEN

▼M1*Artikel 90*

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die betreffenden zuständigen Behörden einander die einschlägigen Informationen mitteilen, durch die insbesondere sichergestellt wird, dass die der Erteilung der in Artikel 44 genannten Erlaubnis, der in Artikel 80 Absatz 5 genannten Zertifikate oder der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugrunde gelegten Anforderungen eingehalten werden.

Auf begründeten Antrag leiten die Mitgliedstaaten die in Artikel 80 Absatz 3 genannten Berichte unverzüglich an die zuständigen Behörden eines anderen Mitgliedstaats weiter.

Die Schlussfolgerungen aus den in Artikel 80 Absatz 1 genannten Inspektionen, die von den Inspektoren des betreffenden Mitgliedstaates vorgenommen wurden, gelten in der gesamten Gemeinschaft.

Kann jedoch in Ausnahmefällen ein Mitgliedstaat aus schwerwiegenden Gründen der Gesundheit von Mensch und Tier die Schlussfolgerungen einer Inspektion nach Artikel 80 Absatz 1 nicht akzeptieren, so unterrichtet dieser Mitgliedstaat unverzüglich die Kommission und die Agentur. Die Agentur unterrichtet die betroffenen Mitgliedstaaten.

Wird die Kommission über diese schwerwiegenden Gründe informiert, so kann sie nach Konsultation der betroffenen Mitgliedstaaten den Inspektor der zuständigen Aufsichtsbehörde mit einer weiteren Inspektion beauftragen; der Inspektor kann von zwei Inspektoren aus von dem Streitfall nicht betroffenen Mitgliedstaaten begleitet werden.

▼B*Artikel 91*

(1) Jeder Mitgliedstaat trifft alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die Entscheidungen über die Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie alle Entscheidungen über die Versagung oder den Widerruf von Genehmigungen für das Inverkehrbringen, über die Aufhebung von Entscheidungen über die Versagung oder den Widerruf von Genehmigungen für das Inverkehrbringen, über das Verbot der Abgabe und die Zurückziehung aus dem Verkehr unter Angabe der Gründe der Agentur unverzüglich zur Kenntnis gebracht werden.

(2) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, den Mitgliedstaaten unverzüglich jede von ihm zur Aussetzung des Inverkehrbringens oder zur Rücknahme eines Tierarzneimittels vom Markt getroffene Maßnahme und die Gründe dafür mitzuteilen, wenn diese Maßnahme die Wirksamkeit dieses Tierarzneimittels oder den Schutz der öffentlichen Gesundheit betrifft. Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass diese Mitteilung der Agentur zur Kenntnis gebracht wird.

(3) Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass gemäß den Absätzen 1 und 2 getroffene Maßnahmen, welche sich auf den Gesundheitsschutz in Drittländern auswirken könnten, unverzüglich den zuständigen internationalen Organisationen in geeigneter Weise mitgeteilt werden und der Agentur eine Kopie dieser Mitteilung zugestellt wird.

Artikel 92

Die Mitgliedstaaten tauschen untereinander alle notwendigen Informationen zur Gewährleistung der Qualität und Unbedenklichkeit der in der Gemeinschaft hergestellten und in Verkehr gebrachten homöopathischen Tierarzneimittel aus, insbesondere die in den Artikeln 90 und 91 genannten Informationen.

▼B*Artikel 93*

(1) Auf Antrag des Herstellers oder des Exporteurs eines Tierarzneimittels oder der Behörden eines importierenden Drittlands bescheinigen die Mitgliedstaaten, dass sich der Hersteller im Besitz einer Herstellungserlaubnis befindet. Bei der Erteilung solcher Bescheinigungen ist wie folgt zu verfahren:

- a) Die Mitgliedstaaten beziehen sich auf die geltenden Verwaltungsvorschriften der Weltgesundheitsorganisation.
- b) Für Tierarzneimittel, die für die Ausfuhr bestimmt sind und die auf ihrem Hoheitsgebiet bereits zugelassen sind, geben sie die gemäß Artikel 25 genehmigte Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels oder, wenn eine solche nicht vorhanden ist, ein gleichwertiges Dokument ab.

(2) Befindet sich der Hersteller nicht im Besitz einer Genehmigung für das Inverkehrbringen, so muss er den für die Ausstellung der in Absatz 1 genannten Bescheinigung zuständigen Behörden eine Erklärung vorlegen, warum er nicht über die genannte Genehmigung verfügt.

Artikel 94

Alle Entscheidungen der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten nach dieser Richtlinie dürfen nur aus den in dieser Richtlinie aufgeführten Gründen getroffen und müssen präzise begründet werden.

Sie sind den Betroffenen unter Angabe der nach geltendem Recht vorgesehenen Rechtsbehelfe und Rechtsbehelfsfristen zuzustellen.

▼M1

Entscheidungen über die Erteilung oder die Rücknahme einer Genehmigung für das Inverkehrbringen sind öffentlich zugänglich zu machen.

Artikel 95

Die Mitgliedstaaten gestatten nicht, dass Lebensmittel von Versuchstieren gewonnen werden, sofern nicht die zuständigen Behörden eine angemessene Wartezeit festgelegt haben. Diese Wartezeit muss

- a) mindestens der in Artikel 11 Absatz 2 genannten Wartezeit entsprechen und gegebenenfalls einen Sicherheitsfaktor einschließen, mit dem die Art des Versuchsstoffs berücksichtigt wird, oder
- b) wenn Höchstmengen für Rückstände von der Gemeinschaft gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 festgelegt wurden, gewährleisten, dass dieser Höchstwert in Nahrungsmitteln nicht überschritten wird.

Artikel 95a

Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass geeignete Sammelsysteme für nicht verwendete oder abgelaufene Tierarzneimittel bestehen.

Artikel 95b

Soll ein Tierarzneimittel gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genehmigt werden und verweist der Wissenschaftliche Ausschuss in seinem Gutachten auf empfohlene Bedingungen oder Beschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Verwendung des Tierarzneimittels im Sinne des Artikels 34 Absatz 4 Buchstabe d) jener Verordnung, so ergeht gemäß dem in den Artikeln 37 und 38 dieser Richtlinie vorgesehenen Verfahren ein Beschluss an die Mitgliedstaaten über die Umsetzung dieser Bedingungen oder Beschränkungen.



TITEL XI
SCHLUSSBESTIMMUNGEN

Artikel 96

Die Richtlinien 81/851/EWG, 81/852/EWG, 90/677/EWG und 92/74/EWG in der Fassung der in Anhang II Teil A aufgeführten Richtlinien werden unbeschadet der Pflichten der Mitgliedstaaten hinsichtlich der im Anhang II Teil B genannten Umsetzungsfristen aufgehoben.

Bezugnahmen auf die aufgehobenen Richtlinien gelten als Bezugnahmen auf die vorliegende Richtlinie und sind nach Maßgabe der Entsprechungstabelle in Anhang III zu lesen.

Artikel 97

Diese Richtlinie tritt am zwanzigsten Tag nach ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften* in Kraft.

Artikel 98

Diese Richtlinie ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

▼ M2

ANHANG I

CHEMISCHE, PHARMAZEUTISCHE UND ANALYTISCHE STANDARDS, UNBEDENKLICHKEITS- UND RÜCKSTANDSVERSUCHE, VORKLINISCHE UND KLINISCHE PRÜFUNG VON TIERARZNEIMITTELN

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG UND ALLGEMEINE GRUNDLAGEN

TITEL I

VORSCHRIFTEN FÜR NICHT IMMUNOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL

TEIL 1: ZUSAMMENFASSUNG DER UNTERLAGEN

- A. ADMINISTRATIVE ANGABEN
- B. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE
- C. AUSFÜHRLICHE KRITISCHE ZUSAMMENFASSUNGEN

TEIL 2: PHARMAZEUTISCHE (PHYSIKALISCH-CHEMISCHE, BIOLOGISCHE ODER MIKROBIOLOGISCHE DATEN (QUALITÄT))

Wesentliche Grundsätze und Vorschriften

- A. ZUSAMMENSETZUNG NACH ART UND MENGE DER BESTANDTEILE
 - 1. Zusammensetzung nach Art
 - 2. Allgemein gebräuchliche Bezeichnungen
 - 3. Zusammensetzung nach Menge
 - 4. Pharmazeutische Entwicklung
- B. ANGABEN ÜBER DIE HERSTELLUNGSWEISE
- C. KONTROLLE DER AUSGANGSSTOFFE
 - 1. Allgemeine Vorschriften
 - 1.1. Wirkstoffe
 - 1.1.1. In Arzneibüchern aufgeführte Wirkstoffe
 - 1.1.2. In Arzneibüchern nicht aufgeführte Wirkstoffe
 - 1.1.3. Physikalisch-chemische Eigenschaften, die die Bioverfügbarkeit beeinflussen können
 - 1.2. Arzneiträgerstoffe
 - 1.3. Behältnis und Verschlusssystem
 - 1.3.1. *Wirkstoff*
 - 1.3.2. *Fertigerzeugnis*
 - 1.4. Stoffe biologischer Herkunft
- D. IN-PROZESS-KONTROLLEN
- E. PRÜFUNGEN AM FERTIGERZEUGNIS
 - 1. Allgemeine Merkmale des Fertigerzeugnisses
 - 2. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Wirkstoffe

▼ M2

3. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Bestandteile des Hilfsstoffs
4. Unbedenklichkeitsversuche
- F. HALTBARKEITSVERSUCHE
 1. Wirkstoff(e)
 2. Fertigerzeugnisse
- G. SONSTIGE INFORMATIONEN

TEIL 3: UNBEDENKLICHKEITS- UND RÜCKSTANDSVERSUCHE

- A. Unbedenklichkeitsversuche

KAPITEL I: DURCHFÜHRUNG DER VERSUCHE

1. Genaue Identifizierung des Arzneimittels und seiner Wirkstoffe
2. Pharmakologie
 - 2.1. Pharmakodynamik
 - 2.2. Pharmakokinetik
3. Toxikologie
 - 3.1. Toxizität bei einmaliger Verabreichung
 - 3.2. Toxizität bei wiederholter Verabreichung
 - 3.3. Verträglichkeit bei der Zieltierart
 - 3.4. Reproduktions- und Entwicklungstoxizität
 - 3.4.1. *Untersuchungen der Auswirkungen auf die Fortpflanzung*
 - 3.4.2. *Untersuchung der Auswirkungen auf die Entwicklungsfähigkeit*
 - 3.5. Genotoxizität
 - 3.6. Kanzerogenität
 - 3.7. Ausnahmen
4. Sonstige Vorschriften
 - 4.1. Spezielle Untersuchungen
 - 4.2. Mikrobiologische Eigenschaften von Rückständen
 - 4.2.1. *Potenzielle Auswirkungen auf die Darmflora des Menschen*
 - 4.2.2. *Potenzielle Auswirkungen auf die Mikroorganismen, die bei der industriellen Lebensmittelbearbeitung und -verarbeitung Anwendung finden*
 - 4.3. Beobachtungen am Menschen
 - 4.4. Resistenzentwicklung
5. Anwendersicherheit
6. Umweltverträglichkeitsprüfung
 - 6.1. Umweltverträglichkeitsprüfung für Tierarzneimittel, die genetisch veränderte Organismen weder enthalten noch aus solchen bestehen

▼ M2

- 6.2. Umweltverträglichkeitsprüfung für Tierarzneimittel, die genetisch veränderte Organismen enthalten oder aus solchen bestehen

KAPITEL II: VORLAGE DER ANGABEN UND UNTERLAGEN

- B. Rückstandsversuche

KAPITEL I: DURCHFÜHRUNG DER VERSUCHE

1. Einleitung
2. Stoffwechsel und Rückstandskinetik
 - 2.1. Pharmakokinetik (Absorption, Verteilung, Stoffwechsel, Ausscheidung)
 - 2.2. Abbau von Rückständen
3. Verfahren der Rückstandsanalyse

KAPITEL II: VORLAGE DER ANGABEN UND UNTERLAGEN

1. Identifikation des Arzneimittels

TEIL 4: VORKLINISCHE UND KLINISCHE PRÜFUNGEN

KAPITEL I: VORKLINISCHE VORSCHRIFTEN

- A. Pharmakologie
 - A.1. Pharmakodynamik
 - A.2. Resistenzentwicklung
 - A.3. Pharmakokinetik
- B. Verträglichkeit bei den Zieltierarten

KAPITEL II: KLINISCHE VORSCHRIFTEN

1. Allgemeine Grundsätze
2. Durchführung der klinischen Prüfungen

KAPITEL III: ANGABEN UND UNTERLAGEN

1. Ergebnisse der vorklinischen Prüfungen
2. Ergebnisse der klinischen Prüfungen

TITEL II

VORSCHRIFTEN FÜR IMMUNOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL

TEIL 1: ZUSAMMENFASSUNG DER UNTERLAGEN

- A. ADMINISTRATIVE ANGABEN
- B. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE
- C. AUSFÜHRLICHE KRITISCHE ZUSAMMENFASSUNGEN

TEIL 2: CHEMISCHE, PHARMAZEUTISCHE UND BIOLOGISCHE/MIKROBIOLOGISCHE DATEN (QUALITÄT)

- A. ZUSAMMENSETZUNG NACH ART UND MENGE DER BESTANDTEILE

▼ M2

1. Zusammensetzung nach Art
2. Allgemein gebräuchliche Bezeichnungen
3. Zusammensetzung nach Menge
4. Produktentwicklung
- B. BESCHREIBUNG DER HERSTELLUNGSWEISE
- C. HERSTELLUNG UND KONTROLLE DER AUSGANGSSTOFFE
 1. In Arzneibüchern aufgeführte Ausgangsstoffe
 2. Nicht in einem Arzneibuch aufgeführte Ausgangsstoffe
 - 2.1. Ausgangsstoffe biologischer Herkunft
 - 2.2. Ausgangsstoffe nicht biologischer Herkunft
- D. KONTROLLEN WÄHREND DES HERSTELLUNGSPROZESSES
- E. KONTROLLEN AM FERTIGERZEUGNIS
 1. Allgemeine Merkmale des Fertigerzeugnisses
 2. Identitätsnachweis der Wirkstoffe
 3. Titer oder Potenz der Charge
 4. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung von Adjuvanzen
 5. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Bestandteile von Hilfsstoffen
 6. Unbedenklichkeitsversuche
 7. Prüfungen auf Sterilität und Reinheit
 8. Feuchtigkeitsrückstände
 9. Inaktivierung
- F. GLEICHBLEIBENDE QUALITÄT DER CHARGEN
- G. HALTBARKEITSVERSUCHE
- H. SONSTIGE ANGABEN

TEIL 3:

- UNBEDENKLICHKEITSVERSUCHE
- A. EINLEITUNG UND ALLGEMEINE VORSCHRIFTEN
 - B. LABORVERSUCHE
 1. Unbedenklichkeit der Verabreichung einer einzigen Dosis
 2. Unbedenklichkeit der Verabreichung einer einzigen Überdosis
 3. Unbedenklichkeit der wiederholten Verabreichung einer Einzeldosis
 4. Untersuchung der Fortpflanzungsfähigkeit
 5. Untersuchung immunologischer Funktionen
 6. Besondere Vorschriften für lebende Impfe
 - 6.1. Übertragung des Impfstammes
 - 6.2. Verbreitung im geimpften Tier
 - 6.3. Virulenzreversion attenuierter Impfstoffe

▼ M2

- 6.4. Biologische Eigenschaften des Impfstammes
- 6.5. Rekombination oder Genom-Reassortment von Stämmen
- 7. Anwendersicherheit
- 8. Rückstandsversuche
- 9. Wechselwirkungen
- C. FELDVERSUCHE
- D. UMWELTVERTRÄGLICHKEITSPRÜFUNG
- E. BEURTEILUNGSPFLICHT FÜR TIERARZNEIMITTEL, DIE GENETISCH MODIFIZIERTE ORGANISMEN ENTHALTEN ODER AUS IHNEN BESTEHEN

TEIL 4: WIRKSAMKEITSVERSUCHE

KAPITEL I

- 1. Allgemeine Grundsätze
- 2. Durchführung der Versuche

KAPITEL II

- A. Allgemeine Vorschriften
- B. Laborversuche
- C. Feldversuche

TEIL 5: ANGABEN UND UNTERLAGEN

- A. EINLEITUNG
- B. LABORVERSUCHE
- C. FELDVERSUCHE

TEIL 6: QUELLENANGABEN

TITEL III

VORSCHRIFTEN FÜR BESTIMMTE ZULASSUNGSANTRÄGE

- 1. Tierarzneimittel-Generika
- 2. Biologische Arzneimittel, die im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Tierarzneimittel gleichen
- 3. Allgemeine tiermedizinische Verwendung
- 4. Tierarzneimittel aus kombinierten Wirkstoffen
- 5. Anträge aufgrund einer in Kenntnis der Sachlage erteilten Einwilligung des Genehmigungsinhabers
- 6. Unterlagen für Anträge unter außergewöhnlichen Umständen
- 7. Kombinierte Genehmigungsanträge

TITEL IV

VORSCHRIFTEN FÜR ZULASSUNGSANTRÄGE FÜR BESONDERE TIERARZNEIMITTEL

- 1. IMMUNOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL
- 2. HOMÖOPATHISCHE TIERARZNEIMITTEL

▼ M2

EINLEITUNG UND ALLGEMEINE GRUNDLAGEN

- (1) Die Angaben und Unterlagen, die einem Genehmigungsantrag gemäß Artikel 12 bis Artikel 13d beiliegen müssen, sind entsprechend den Anforderungen dieses Anhangs vorzulegen und müssen sich an den Leitlinien orientieren, die die Kommission unter folgendem Titel veröffentlicht hat: *Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Union, Band 6 B*, Mitteilung an die Antragsteller, Tierarzneimittel, Struktur und Inhalt des Antrags.
- (2) Bei der Zusammenstellung des Antragsdossiers müssen die Antragsteller auch den derzeitigen Wissensstand der Veterinärmedizin und die wissenschaftlichen Leitlinien für die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Tierarzneimitteln berücksichtigen, die von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (nachstehend „Agentur“) veröffentlicht wurden, sowie die übrigen Leitlinien der Gemeinschaft im Arzneimittelbereich, die die Kommission in den einzelnen Bänden der *Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Union* herausgegeben hat.
- (3) Bei Tierarzneimitteln, die nicht zu den immunologischen Tierarzneimitteln gehören, sind für den qualitätsbezogenen (pharmazeutischen) Teil (physikalisch-chemische, biologische und mikrobiologische Prüfungen) des Dossiers alle einschlägigen Monografien einschließlich der allgemeinen Monografien und Kapitel des Europäischen Arzneibuchs maßgeblich. Bei immunologischen Tierarzneimitteln sind für die Dossierteile Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit alle einschlägigen Monografien einschließlich der allgemeinen Monografien und Kapitel des Europäischen Arzneibuchs maßgeblich.
- (4) Beim Herstellungsprozess sind die Anforderungen der Richtlinie 91/412/EWG der Kommission ⁽¹⁾ zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Tierarzneimittel sowie die Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis einzuhalten, die die Kommission in Band 4 der *Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Union* veröffentlicht hat.
- (5) Dem Antrag sind alle für die Bewertung des betreffenden Tierarzneimittels zweckdienlichen Angaben beizufügen, ob diese nun günstig oder ungünstig für das Arzneimittel sind. Insbesondere sind alle zweckdienlichen Einzelheiten über etwaige unvollständige oder abgebrochene Versuche bzw. Prüfungen mit dem Tierarzneimittel vorzulegen.
- (6) Pharmakologische, toxikologische sowie Rückstands- und Unbedenklichkeitsprüfungen sind nach den Bestimmungen der Guten Laborpraxis (GLP) durchzuführen, die in der Richtlinie 2004/10/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ⁽²⁾ und in der Richtlinie 2004/9/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ⁽³⁾ festgelegt sind.
- (7) Die Mitgliedstaaten gewährleisten zudem, dass alle Experimente an Tieren gemäß der Richtlinie 86/609/EWG des Rates ⁽⁴⁾ durchgeführt werden.
- (8) Zwecks Überwachung der Nutzen-Risiko-Beurteilung sind der zuständigen Behörde alle neuen Informationen, die nicht im ursprünglichen Antrag enthalten sind, sowie alle Informationen aus der Pharmakovigilanz vorzulegen. Nach Genehmigungserteilung ist den zuständigen Behörden gemäß den Verordnungen (EG) Nr. 1084/2003 der Kommission ⁽⁵⁾ oder (EG) Nr. 1085/2003 der Kommission ⁽⁶⁾ jede inhaltliche Änderung von Dossiers für Tierarzneimittel vorzulegen, die auf der Grundlage von Artikel 1 dieser Verordnungen genehmigt wurden.
- (9) Das Dossier muss die Umweltverträglichkeitsprüfung in Verbindung mit der Freisetzung von Tierarzneimitteln umfassen, die genetisch veränderte Organismen (GVO) im Sinne von Artikel 2 der Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ⁽⁷⁾ enthalten bzw. aus solchen bestehen. Diese Angaben sind entsprechend den Bestimmungen der Richtlinie 2001/18/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates ⁽⁸⁾ zu machen, und es sind dabei sämtliche von der Kommission veröffentlichten Leitfäden zu beachten.

⁽¹⁾ ABl. L 228 vom 17.8.1991, S. 70.

⁽²⁾ ABl. L 50 vom 20.2.2004, S. 44.

⁽³⁾ ABl. L 50 vom 20.2.2004, S. 28.

⁽⁴⁾ ABl. L 358 vom 18.12.1986, S. 1.

⁽⁵⁾ ABl. L 159 vom 27.6.2003, S. 1.

⁽⁶⁾ ABl. L 159 vom 27.6.2003, S. 24.

⁽⁷⁾ ABl. L 106 vom 17.4.2001, S. 1.

⁽⁸⁾ ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1.

▼ M2

- (10) Bei Anträgen auf Genehmigung des Inverkehrbringens von Tierarzneimitteln, die für Tierarten und Indikationen bestimmt sind, die nur kleinere Marktsegmente darstellen, ist ein flexibleres Vorgehen zulässig. In solchen Fällen sollten die einschlägigen wissenschaftlichen Leitlinien und/oder Gutachten berücksichtigt werden.

Der vorliegende Anhang ist in vier Titel untergliedert:

Titel I dieses Anhangs enthält die einheitlichen Vorschriften für Anträge auf Genehmigung nicht immunologischer Tierarzneimittel.

Titel II enthält die einheitlichen Vorschriften für Anträge auf Genehmigung immunologischer Tierarzneimittel.

Titel III enthält eine Beschreibung bestimmter Arten von Genehmigungsdossiers samt den dazugehörigen Vorschriften.

Titel IV enthält die Vorschriften für die Dossiers von Genehmigungsanträgen für besondere Arten von Tierarzneimitteln.

TITEL I

VORSCHRIFTEN FÜR NICHT IMMUNOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL

Die nachstehenden Vorschriften gelten für Tierarzneimittel, bei denen es sich nicht um immunologische Tierarzneimittel handelt, sofern in Titel III nicht anders vorgesehen.

TEIL 1: *ZUSAMMENFASSUNG DER UNTERLAGEN*

A. ADMINISTRATIVE ANGABEN

Für das Tierarzneimittel, auf das sich der Antrag bezieht, sind der Name, der Name der Wirkstoffe sowie die Stärke, die Darreichungsform sowie die Art und Form der Anwendung anzugeben (siehe Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe f der Richtlinie); ferner ist eine Beschreibung der endgültigen Aufmachung des Arzneimittels einschließlich Verpackung, Etikettierung und Packungsbeilage (siehe Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe l der Richtlinie) vorzulegen.

Es sind der Name und die Anschrift des Antragstellers, der Name und die Anschrift der Hersteller und der Standorte, an denen die einzelnen Phasen von Herstellung, Prüfung und Freigabe erfolgt sind (einschließlich des Herstellers des Fertigprodukts und der Hersteller der Wirkstoffe), sowie gegebenenfalls der Name und die Anschrift des Importeurs anzugeben.

Der Antragsteller muss die Anzahl und Titel der mit dem Antrag eingereichten Unterlagen sowie die gegebenenfalls vorgelegten Muster angeben.

Den administrativen Angaben ist ein Beleg beizufügen, dass der Hersteller berechtigt ist, die betreffenden Tierarzneimittel gemäß der Definition in Artikel 44 herzustellen, ein Verzeichnis der Länder, in denen eine Genehmigung erteilt wurde, Kopien aller Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels gemäß Artikel 14 in der von den Mitgliedstaaten gebilligten Form sowie ein Verzeichnis der Länder, in denen ein Antrag eingereicht oder abgelehnt wurde.

B. *ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE*

Der Antragsteller muss eine Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels gemäß Artikel 14 dieser Richtlinie vorschlagen.

Für die Beschriftung der Primärverpackung und der äußeren Umhüllung sowie für die Packungsbeilage, falls eine solche gemäß Artikel 61 erforderlich ist, ist gemäß Titel V dieser Richtlinie ein Textvorschlag vorzulegen. Zusätzlich muss der Antragsteller ein oder mehrere Muster oder Modelle der endgültigen Aufmachung(en) des Tierarzneimittels in mindestens einer Amtssprache der Europäischen Union vorlegen; das Modell kann nach vorheriger Zustimmung der zuständigen Behörde auf elektronischem Wege und in schwarz-weiß vorgelegt werden.

C. AUSFÜHRLICHE KRITISCHE ZUSAMMENFASSUNGEN

Gemäß Artikel 12 Absatz 3 sind ausführliche kritische Zusammenfassungen der Ergebnisse der pharmazeutischen (physikalisch-chemischen, biologischen oder mikrobiologischen) Prüfungen, der Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche,

▼ **M2**

der vorklinischen und klinischen Versuche sowie der Prüfungen zur Beurteilung der möglichen nachteiligen Auswirkungen des Arzneimittels auf die Umwelt vorzulegen.

Jede ausführliche kritische Zusammenfassung ist auf der Grundlage des wissenschaftlichen Kenntnisstands zum Zeitpunkt der Antragstellung auszuarbeiten. Sie muss eine Bewertung der verschiedenen Prüfungen und Versuche enthalten, die Bestandteile des Antragsdossiers sind, und alle für die Beurteilung von Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels relevanten Punkte behandeln. Die Ergebnisse der vorgelegten Prüfungen und Versuche sind detailliert aufzuführen und es sind genaue Quellenangaben zu machen.

Alle wichtigen Daten sind in einer Anlage zusammenzufassen, und zwar, wenn möglich, als Tabelle oder Grafik. Die ausführliche kritische Zusammenfassung und die Anlagen dazu müssen präzise Querverweise zu den Angaben im Zulassungsdossier aufweisen.

Ausführliche kritische Zusammenfassungen sind zu unterzeichnen und zu datieren; außerdem sind Angaben zum Ausbildungsprofil und zur Berufserfahrung des Verfassers zu machen. Die beruflichen Beziehungen des Verfassers zum Antragsteller sind darzulegen.

Ist der Wirkstoff Bestandteil eines Humanarzneimittels, das gemäß den Vorschriften von Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates⁽¹⁾ genehmigt wurde, so kann statt der Zusammenfassung der Dokumentation über den Wirkstoff bzw. das Arzneimittel die Zusammenfassung der pharmazeutischen Qualität gemäß Modul 2 Abschnitt 2.3 des genannten Anhangs vorgelegt werden.

Hat die zuständige Behörde öffentlich bekannt gegeben, dass die chemischen, pharmazeutischen und biologischen/mikrobiologischen Informationen über das Fertigerzeugnis ausschließlich im CTD-Format (*Common Technical Document*) in das Dossier aufgenommen werden dürfen, können die ausführlichen kritischen Zusammenfassungen der Ergebnisse der pharmazeutischen Prüfungen im selben Format wie die Zusammenfassung der pharmazeutischen Qualität vorgelegt werden.

Bei Anträgen, die Tierarten oder Indikationen mit lediglich kleinen Marktsegmenten betreffen, kann das Format der Zusammenfassung der pharmazeutischen Qualität ohne vorherige Zustimmung der zuständigen Behörden verwendet werden.

TEIL 2: PHARMAZEUTISCHE (PHYSIKALISCH-CHEMISCHE, BIOLOGISCHE ODER MIKROBIOLOGISCHE DATEN (QUALITÄT))

Wesentliche Grundsätze und Vorschriften

Die Angaben und Unterlagen, die dem Genehmigungsantrag gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe j erster Gedankenstrich beizufügen sind, müssen den folgenden Vorschriften entsprechen.

Die pharmazeutischen (physikalisch-chemischen, biologischen oder mikrobiologischen) Daten müssen sowohl für die Wirkstoffe als auch für das fertige Tierarzneimittel alle einschlägigen Angaben zu Herstellungsprozess, kennzeichnenden Merkmalen und Eigenschaften, Verfahren und Vorschriften zur Qualitätskontrolle sowie Angaben zur Haltbarkeit enthalten und eine Beschreibung von Zusammensetzung, Entwicklung und Darreichung des Fertigarzneimittels umfassen.

Es gelten alle Monografien, einschließlich der allgemeinen Monografien und Kapitel des Europäischen Arzneibuchs, oder in Ermangelung dieser diejenigen des Arzneibuchs eines Mitgliedstaates.

Alle Prüfverfahren müssen die Kriterien für die Analyse und Kontrolle der Qualität der Ausgangsstoffe und des Fertigerzeugnisses erfüllen und sollten bestehende Leitlinien und Anforderungen berücksichtigen. Die Ergebnisse der Validierungsstudien sind vorzulegen.

Alle Prüfverfahren sind so genau zu beschreiben, dass sie auf Verlangen der zuständigen Behörde bei Kontrollversuchen reproduzierbar sind: für alle gegebenenfalls verwendeten besonderen Geräte und Anlagen sind genaue Beschreibungen und möglicherweise ein Diagramm beizufügen. Die Formeln der Laborreagenzien sind gegebenenfalls durch die Zubereitungsmethode zu ergänzen. Bei Prüfverfahren, die im Europäischen Arzneibuch oder im Arzneibuch eines Mitgliedstaats enthalten sind, kann diese Beschreibung durch einen detaillierten Verweis auf das betreffende Arzneibuch ersetzt werden.

⁽¹⁾ ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67.

▼ M2

Sofern zutreffend, sind die im Europäischen Arzneibuch verzeichneten chemischen und biologischen Referenzmaterialien zu verwenden. Falls andere Referenzzubereitungen und -standards verwendet werden, sind diese anzugeben und ausführlich zu beschreiben.

Falls der Wirkstoff Bestandteil eines Humanarzneimittels ist, das gemäß den Vorschriften von Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG genehmigt wurde, so können statt der Dokumentation über den Wirkstoff bzw. das Fertigerzeugnis die chemischen, pharmazeutischen und biologischen/ mikrobiologischen Daten gemäß Modul 3 der genannten Richtlinie vorgelegt werden.

Die chemischen, pharmazeutischen und biologischen/mikrobiologischen Daten über den Wirkstoff oder das Fertigerzeugnis können nur dann im CTD-Format in das Dossier aufgenommen werden, wenn die zuständige Behörde diese Möglichkeit öffentlich bekannt gegeben hat.

Bei Anträgen, die nur Tierarten und Indikationen mit kleinen Marktsegmenten betreffen, kann das CTD-Format ohne vorherige Zustimmung der zuständigen Behörden verwendet werden.

A. ZUSAMMENSETZUNG NACH ART UND MENGE DER BESTANDTEILE

1. Zusammensetzung nach Art

Unter „Zusammensetzung nach Art“ aller Bestandteile des Arzneimittels versteht man die Bezeichnung oder Beschreibung:

- des oder der Wirkstoffe;
- der Bestandteile der verwendeten Hilfsstoffe, und zwar unabhängig von Art und Menge dieser Bestandteile, einschließlich der Farbstoffe, Konservierungsmittel, Adjuvanzen, Stabilisatoren, Verdickungsmittel, Emulgatoren, Geschmacks- und Aromastoffe;
- der Bestandteile der Darreichungsform, die dem Tier oral oder auf anderem Weg verabreicht werden, z. B. Kapseln oder Gelatinekapseln.

Diese Angaben sind durch alle anderen sachdienlichen Daten über die Art der Primärverpackung und gegebenenfalls der Umverpackung sowie erforderlichenfalls über die Art ihres Verschlusses zu ergänzen; dazu gehören auch ausführliche Angaben zu den Vorrichtungen, mit denen das Arzneimittel angewandt oder verabreicht wird und die zusammen mit dem Arzneimittel abgegeben werden.

2. Allgemein gebräuchliche Bezeichnungen

Für die gebräuchlichen Bezeichnungen zur Beschreibung der Bestandteile eines Tierarzneimittels ist unbeschadet der in Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe c dieser Richtlinie vorgesehenen Angaben Folgendes maßgeblich:

- Bei den im Europäischen Arzneibuch oder, falls nicht vorhanden, im Arzneibuch eines Mitgliedstaats aufgeführten Bestandteilen muss unter Bezugnahme auf das fragliche Arzneibuch die in der betreffenden Monografie enthaltene Hauptbezeichnung verwendet werden.
- Bei den übrigen Bestandteilen ist der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlene internationale Freiname (INN), der durch einen weiteren Freinamen ergänzt werden kann, oder, falls ein solcher nicht besteht, die genaue wissenschaftliche Bezeichnung zu verwenden; Bestandteile ohne internationale Freinamen oder ohne genaue wissenschaftliche Bezeichnung werden durch Angabe von Ursprung und Entstehungsart bezeichnet, wobei gegebenenfalls nähere zweckdienliche Angaben beizufügen sind.
- Bei färbenden Stoffen ist die „E“-Nummer gemäß Richtlinie 78/25/EWG des Rates ⁽¹⁾ zu verwenden.

3. Zusammensetzung nach Menge

3.1. Was die „Zusammensetzung nach Menge“ aller Wirkstoffe der Tierarzneimittel betrifft, so ist je nach der Darreichungsform für jeden Wirkstoff die Masse oder die Zahl der Einheiten biologischer Aktivität je Einnahme-, Masse- oder Volumeneinheit anzugeben.

Einheiten der biologischen Aktivität sind für chemisch nicht zu definierende Stoffe anzuwenden. Sofern die Weltgesundheitsorganisation eine internationale

⁽¹⁾ ABL L 11 vom 14.1.1978, S. 18.

▼ M2

Einheit der biologischen Aktivität festgelegt hat, ist diese zu verwenden. Falls keine internationale Einheit festgelegt wurde, sind die Einheiten der biologischen Aktivität unter Verwendung der Einheiten des Europäischen Arzneibuchs so auszudrücken, dass sie eindeutig Aufschluss über die Wirksamkeit der Stoffe geben.

Wenn möglich, ist die biologische Aktivität je Masse- oder Volumeneinheit anzugeben. Diese Angaben sind zu ergänzen:

- bei Präparaten zur einmaligen Verabreichung durch die Masse oder die Einheiten der biologischen Aktivität jedes in der Behältniseinheit enthaltenen Wirkstoffes, und zwar unter Berücksichtigung des verwendbaren Volumens des Arzneimittels, gegebenenfalls nach seiner Rekonstituierung;
- bei Tierarzneimitteln, die in Tropfen verabreicht werden, durch die Masse oder die Einheiten der biologischen Aktivität der einzelnen Wirkstoffe, die in der 1 ml oder 1 g der Zubereitung entsprechenden Zahl von Tropfen bzw. in einem Tropfen enthalten sind;
- bei Sirupen, Emulsionen, Granulaten und anderen in abgemessenen Mengeneinheiten zu verabreichenden Darreichungsformen durch die Masse oder die Einheiten der biologischen Aktivität jedes Wirkstoffes je Verabreichungseinheit.

3.2. Wirkstoffe in Form von Verbindungen oder Derivaten sind quantitativ durch ihre Gesamtmasse und — sofern erforderlich oder sachdienlich — durch die Masse der aktiven Moleküleinheit(en) angegeben.

3.3. Für Tierarzneimittel, die einen Wirkstoff enthalten, für den erstmals in einem Mitgliedstaat ein Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen gestellt wird, ist die Zusammensetzung nach Menge eines Wirkstoffes als Salz oder Hydrat systematisch als Masse des aktiven Bestandteils des Moleküls anzugeben. Bei allen später in den Mitgliedstaaten genehmigten Tierarzneimitteln ist die mengenmäßige Zusammensetzung für denselben Wirkstoff in derselben Weise anzugeben.

4. Pharmazeutische Entwicklung

Es müssen Aussagen über die Wahl der Zusammensetzung, der Bestandteile, der Primärverpackung, einer etwaigen weiteren Verpackung und gegebenenfalls der äußeren Umhüllung sowie die beabsichtigte Funktion der Hilfsstoffe im Fertigzeugnis und das Herstellungsverfahren gemacht werden. Diese Aussagen sind durch wissenschaftliche Daten über die pharmazeutische Entwicklung zu erhärten. Wirkstoffzuschläge sind anzugeben und zu begründen. Die mikrobiologischen Merkmale (mikrobiologische Reinheit und antimikrobielle Eigenschaften) und die Anwendungshinweise müssen nachweislich für den Verwendungszweck des Tierarzneimittels geeignet sein, der im Antragsdossier angegeben wurde.

B. ANGABEN ÜBER DIE HERSTELLUNGSWEISE

Es sind der Name, die Anschrift und die Verantwortlichkeit jedes Herstellers sowie jeder vorgeschlagene Produktionsstandort bzw. jede Anlage anzugeben, die an der Herstellung und Prüfung beteiligt sind.

Die Angaben über die Herstellungsweise, die dem Genehmigungsantrag gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe d der vorliegenden Richtlinie beizufügen sind, müssen einen hinreichenden Überblick über die Art der Herstellungsabläufe geben.

Zu diesem Zweck umfasst dieser Überblick mindestens:

- die einzelnen Herstellungsstufen, anhand derer beurteilt werden kann, ob die zur Herstellung der Darreichungsform angewandten Verfahren nicht zu einer nachteiligen Veränderung der Bestandteile geführt haben;
- bei kontinuierlicher Herstellung umfassende Angaben über die Vorkehrungen zur Gewährleistung der Homogenität des Fertigerzeugnisses;
- die tatsächliche Herstellformel, einschließlich der Menge aller verwendeten Stoffe; die Mengen der verwendeten Hilfsstoffe können jedoch annähernd angegeben werden, sofern die Darreichungsform dies erforderlich macht; anzugeben sind ferner flüchtige Bestandteile, die in den fertigen Arzneimitteln nicht mehr enthalten sind; jeder Wirkstoffzuschlag ist anzugeben und zu begründen;
- die Herstellungsstufen, bei denen Proben für die Kontrolluntersuchungen während der Herstellung entnommen wurden, sowie die angewendeten Grenzwerte, sofern andere Daten in den Antragsunterlagen diese Untersu-

▼ **M2**

- chungen für die Kontrolle der Qualität des Fertigerzeugnisses notwendig erscheinen lassen;
- die experimentellen Studien zur Validierung des Herstellungsprozesses und gegebenenfalls ein Schema zur Prozessvalidierung für im Produktionsmaßstab erzeugte Chargen;
 - bei sterilen Arzneimitteln, für die keine in einem Arzneibuch aufgeführte Standardsterilisierungsbedingungen verwendet wurden, ausführliche Angaben zum Sterilisierungsverfahren und/oder zum aseptischen Betrieb.

C. KONTROLLE DER AUSGANGSSTOFFE**1. Allgemeine Vorschriften**

„Ausgangsstoffe“ im Sinne dieses Abschnitts sind alle in Abschnitt A Punkt 1 genannten Bestandteile eines Tierarzneimittels und erforderlichenfalls seines Behältnisses einschließlich des Verschlusses.

Das Dossier muss die Spezifikationen und Informationen für die Prüfungen umfassen, die zur Qualitätskontrolle aller Ausgangsstoffchargen durchzuführen sind.

Die bei jeder einzelnen Charge der Ausgangsstoffe durchzuführenden Routineprüfungen müssen den Angaben im Genehmigungsantrag entsprechen. Werden andere als die in einem Arzneibuch angegebenen Versuche durchgeführt, so ist dies zu begründen und der Nachweis zu erbringen, dass die Ausgangsstoffe den Qualitätsanforderungen dieses Arzneibuchs entsprechen.

Hat die Europäische Direktion für Arzneimittelqualität ein Eignungszertifikat für einen Ausgangsstoff, Wirkstoff oder Hilfsstoff ausgestellt, gilt dieses als Bezugnahme auf die einschlägige Monografie des Europäischen Arzneibuchs.

Wird auf ein Eignungszertifikat Bezug genommen, versichert der Hersteller dem Antragsteller schriftlich, dass das Herstellungsverfahren seit der Erteilung des Eignungszertifikats durch die Europäische Direktion für Arzneimittelqualität nicht geändert wurde.

Für die Ausgangsstoffe sind Analysezertifikate zum Nachweis der Einhaltung der festgelegten Spezifikation vorzulegen.

1.1. Wirkstoffe

Es sind der Name, die Anschrift und die Zuständigkeit jedes Herstellers sowie jeder vorgeschlagene Produktionsstandort bzw. jede Anlage anzugeben, die an der Herstellung und Prüfung eines Wirkstoffs beteiligt sind.

Bei einem klar definierten Wirkstoff trägt der Hersteller des Wirkstoffs oder der Antragsteller dafür Sorge, dass folgende Informationen als eigenes Dokument in Form einer Wirkstoff-Stammdokumentation vom Hersteller des Wirkstoffs direkt an die zuständigen Behörden übermittelt werden:

- a) eine eingehende Beschreibung des Herstellungsprozesses,
- b) eine Beschreibung der Qualitätskontrolle bei der Herstellung,
- c) eine Beschreibung der Prozessvalidierung.

In diesem Fall muss jedoch der Hersteller dem Antragsteller alle Angaben vorlegen, die dieser benötigt, um die Verantwortung für das Tierarzneimittel zu übernehmen. Der Hersteller muss dem Antragsteller schriftlich bestätigen, dass er die Einheitlichkeit der einzelnen Chargen gewährleistet und den Herstellungsprozess oder die Spezifikationen nicht verändert, ohne den Antragsteller darüber in Kenntnis zu setzen. Die einschlägigen Angaben und Unterlagen für den Antrag auf eine derartige Änderung sind den zuständigen Behörden vorzulegen; sie sind auch dem Antragsteller vorzulegen, wenn sie sich auf den ihn betreffenden Teil der Stammdokumentation beziehen.

Ist kein Eignungszertifikat für den Wirkstoff verfügbar, sind zusätzlich Informationen über das Herstellungsverfahren, die Qualitätskontrolle, Verunreinigungen sowie Nachweise der Molekularstruktur vorzulegen.

1. Informationen über den Herstellungsprozess müssen eine Beschreibung des Verfahrens zur Herstellung des Wirkstoffs enthalten, mit der der Antragsteller gleichzeitig eine Verpflichtung über die entsprechende Herstellung des Wirkstoffs eingetht. Alle zur Herstellung der Wirkstoffe benötigten Materialien sind in einer Liste aufzuführen, wobei anzugeben ist, auf welcher Stufe des Prozesses das jeweilige Material eingesetzt wird. Es sind Angaben zur Qualität und Kontrolle dieser Materialien zu machen. Ferner ist anhand von sachdien-

▼ M2

lichen Informationen nachzuweisen, dass die Materialien den ihrem Verwendungszweck entsprechenden Standards genügen.

2. Angaben zur Qualitätskontrolle müssen Informationen über die in jeder wichtigen Phase durchgeführten Prüfungen (und ihre Akzeptanzkriterien), über die Qualität und Kontrolle der Zwischenprodukte sowie über die Prozessvalidierung und/oder die Evaluierungsstudien enthalten. Außerdem müssen sie gegebenenfalls Validierungsdaten für die Analysemethoden vorlegen, die hinsichtlich der Wirkstoffe angewendet wurden.
3. Die Informationen über Verunreinigungen müssen Angaben zu voraussichtlichen Verunreinigungen sowie zu Menge und Art der beobachteten Verunreinigungen umfassen. Außerdem enthalten sie gegebenenfalls Informationen zur Unbedenklichkeit dieser Verunreinigungen.
4. Bei biotechnologischen Tierarzneimitteln ist als Nachweis für die Molekularstruktur die schematische Aminosäuresequenz und das relative Molekulargewicht anzugeben.

1.1.1. In Arzneibüchern aufgeführte Wirkstoffe

Die allgemeinen und spezifischen Monografien des Europäischen Arzneibuchs gelten für alle darin aufgeführten Wirkstoffe.

Die Bestimmungen von Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe i gelten als hinreichend erfüllt, wenn die Bestandteile den Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines der Mitgliedstaaten entsprechen. In diesem Fall kann die Beschreibung der Analysemethoden und -verfahren im jeweiligen Abschnitt durch eine geeignete Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch ersetzt werden.

Die zuständigen Behörden können von dem Antragsteller geeignete Spezifikationen, darunter auch Grenzwerte für bestimmte Verunreinigungen samt validierten Prüfverfahren, verlangen, wenn eine Spezifikation einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats unter Umständen nicht genügt, um die Qualität des Ausgangsstoffes zu gewährleisten.

Die zuständigen Behörden setzen die für das betreffende Arzneibuch zuständigen Behörden davon in Kenntnis. Der Genehmigungsinhaber muss den für das betreffende Arzneibuch zuständigen Behörden alle Einzelheiten bezüglich der angeblichen Unzulänglichkeit und der zusätzlichen angewandten Spezifikationen vorlegen.

Gibt es für einen Wirkstoff keine entsprechende Monografie des Europäischen Arzneibuchs, wird dieser aber in einem Arzneibuch eines Mitgliedstaates beschrieben, so kann diese Monografie verwendet werden.

Sofern ein Wirkstoff weder im Europäischen Arzneibuch noch im Arzneibuch eines Mitgliedstaats beschrieben ist, kann die Übereinstimmung mit der Monografie des Arzneibuchs eines Drittlandes akzeptiert werden, wenn sich deren Eignung nachweisen lässt; in solchen Fällen hat der Antragsteller eine Kopie der Monografie, falls erforderlich zusammen mit einer Übersetzung, einzureichen. Es ist der Nachweis zu erbringen, dass sich die Monografie zur angemessenen Qualitätskontrolle des Wirkstoffs eignet.

1.1.2. In Arzneibüchern nicht aufgeführte Wirkstoffe

Für die in keinem Arzneibuch aufgeführten Bestandteile ist eine Monografie anzufertigen, die Folgendes umfasst:

- a) Die Bezeichnung des Bestandteils gemäß Abschnitt A Punkt 2 ist durch die handelsüblichen oder wissenschaftlichen Synonyme zu ergänzen.
- b) Der Definition des Stoffs, deren Form derjenigen des Europäischen Arzneimitteibuchs entsprechen muss, sind alle notwendigen Begründungen, vor allem hinsichtlich der Molekülstruktur, beizufügen. Bei Stoffen, die nur durch die Herstellungsweise definiert werden können, ist diese so genau zu beschreiben, dass ein Stoff mit gleichbleibender Zusammensetzung und Wirkung dargestellt wird.
- c) Die Methoden zum Nachweis der Identität können in Form vollständiger Verfahren, wie sie für die Herstellung des Stoffes verwendet werden, und in Form routinemäßig durchzuführender Prüfungen beschrieben werden.
- d) Reinheitsprüfungen sind im Hinblick auf jede einzelne voraussichtliche Verunreinigung zu beschreiben, insbesondere im Hinblick auf Verunreinigungen mit schädlicher Wirkung sowie erforderlichenfalls im Hinblick auf diejenigen Verunreinigungen, die in Anbetracht der Stoffzusammensetzung, die Gegen-

▼ M2

stand des Antrags ist, einen nachteiligen Einfluss auf die Haltbarkeit des Arzneimittels haben oder die Analyseergebnisse verfälschen könnten.

- e) Prüfungen und Grenzwerte zur Kontrolle von für das Fertigerzeugnis relevanten Parametern, wie etwa Partikelgröße und Sterilität, müssen beschrieben und die Methoden müssen gegebenenfalls validiert werden.
- f) Bei komplexen Stoffen pflanzlichen oder tierischen Ursprungs ist zwischen dem Fall, dass vielfältige pharmakologische Wirkungen eine chemische, physikalische oder biologische Kontrolle der wichtigsten Bestandteile erfordern, und dem Fall von Stoffen zu unterscheiden, die eine oder mehrere Gruppen von Bestandteilen mit gleicher Wirkung umfassen, für die ein globales Verfahren zur Gehaltsbestimmung zugelassen werden kann.

Diese Daten müssen belegen, dass die vorgeschlagenen Prüfverfahren die Kontrolle der Qualität des Wirkstoffs einer bestimmten Herkunft gewährleisten.

1.1.3. Physikalisch-chemische Eigenschaften, die die Bioverfügbarkeit beeinflussen können

Die nachfolgenden Angaben über sowohl in den Arzneibüchern aufgeführte als auch darin nicht aufgeführte Wirkstoffe sind als Teil der allgemeinen Beschreibung der Wirkstoffe zu machen, wenn sie sich auf die Bioverfügbarkeit des Arzneimittels auswirken:

- Kristallform und Löslichkeit,
- Größe der Partikel, gegebenenfalls nach Pulverisierung,
- Hydrationsgrad,
- Öl-Wasser-Verteilungskoeffizient,
- pK- und pH-Wert.

Die drei ersten Gedankenstriche gelten nicht für nur als Lösung verwendete Stoffe.

1.2. Arzneiträgerstoffe

Die allgemeinen und spezifischen Monografien des Europäischen Arzneibuchs gelten für alle darin aufgeführten Stoffe.

Arzneiträgerstoffe müssen den Anforderungen der entsprechenden Monografie des Europäischen Arzneibuchs entsprechen. Gibt es eine solche Monografie nicht, kann auf das Arzneibuch eines Mitgliedstaats Bezug genommen werden. Gibt es auch eine solche Monografie nicht, kann auf die Monografie eines Drittstaates Bezug genommen werden. In einem solchen Fall ist die Eignung dieser Monografie nachzuweisen. Gegebenenfalls müssen die Vorschriften der Monografie durch zusätzliche Prüfungen zur Kontrolle von Parametern wie Partikelgröße, Sterilität oder Lösungsmittelrückstände ergänzt werden. Gibt es keine Arzneibuchmonografie, muss eine Spezifikation vorgeschlagen und begründet werden. Für den Wirkstoff gelten die Vorschriften für Spezifikationen gemäß Abschnitt 1.1.2 (a bis e). Die vorgeschlagenen Methoden und die entsprechenden Validierungsdaten sind darzustellen.

Farbstoffe, die Tierarzneimitteln hinzugefügt werden sollen, müssen den Vorschriften der Richtlinie 78/25/EWG des Rates genügen; dies gilt nicht für bestimmte Tierarzneimittel zur topischen Anwendung, wie Insektizidhalsbänder und Ohrmarken, bei denen die Verwendung anderer Farbstoffe gerechtfertigt sein kann.

Farbstoffe müssen den in der Richtlinie 95/45/EG der Kommission ⁽¹⁾ festgelegten Reinheitskriterien entsprechen.

Bei neuartigen Hilfsstoffen, die erstmalig in einem Tierarzneimittel eingesetzt werden, oder bei Hilfsstoffen, bei denen dies durch eine neue Art der Anwendung geschieht, sind umfassende Angaben zur Herstellung, zur Charakterisierung und zu den Kontrollen zu machen, wobei Querverweise sowohl auf die klinischen als auch auf die nichtklinischen Daten zur Unbedenklichkeit zu machen sind.

⁽¹⁾ ABl. L 226 vom 22.9.1995, S. 1.

▼ **M2**1.3. *Behältnis und Verschlusssystem*1.3.1. *Wirkstoff*

Es sind Informationen über das Behältnis des Wirkstoffs und sein Verschlusssystem bereitzustellen. Welche Informationen bereitzustellen sind, hängt vom Aggregatzustand (flüssig oder fest) des Wirkstoffes ab.

1.3.2. *Fertigerzeugnis*

Es sind Informationen über das Behältnis des Fertigerzeugnisses und sein Verschlusssystem bereitzustellen. Welche Informationen bereitzustellen sind, hängt vom Verabreichungsweg des Tierarzneimittels und vom Aggregatzustand (flüssig oder fest) der Darreichungsform ab.

Verpackungsmaterialien müssen den Anforderungen der entsprechenden Monografie des Europäischen Arzneibuchs entsprechen. Gibt es eine solche Monografie nicht, kann auf das Arzneibuch eines Mitgliedstaats Bezug genommen werden. Gibt es auch eine solche Monografie nicht, kann auf die Monografie eines Drittstaates Bezug genommen werden. In einem solchen Fall ist die Eignung dieser Monografie nachzuweisen.

Gibt es keine Arzneibuchmonografie, muss eine Spezifikation für das Verpackungsmaterial vorgeschlagen und begründet werden.

Es sind wissenschaftliche Daten über Auswahl und Eignung des Verpackungsmaterials vorzulegen.

Für neuartiges Verpackungsmaterial, das mit dem Arzneimittel in Kontakt kommt, sind Informationen über Zusammensetzung, Herstellung und Unbedenklichkeit vorzulegen.

Für Darreichungs- oder Verabreichungsvorrichtungen für Tierarzneimittel, die zusammen mit dem Tierarzneimittel bereitgestellt werden, sind Spezifikationen und gegebenenfalls Leistungsdaten vorzulegen.

1.4. *Stoffe biologischer Herkunft*

Sofern Ausgangsstoffe wie Mikroorganismen, Gewebe pflanzlichen oder tierischen Ursprungs, Zellen oder Flüssigkeiten (einschließlich Blut) menschlichen oder tierischen Ursprungs oder biotechnologische Zellstrukturen für die Herstellung von Tierarzneimitteln verwendet werden, sind Ursprung und Herkunft der Ausgangsstoffe zu beschreiben und durch Unterlagen zu belegen.

Die Beschreibung des Ausgangsstoffs muss den Herstellungsvorgang, die Reinigungs-/Inaktivierungsverfahren sowie deren Validierung und alle prozessbegleitenden Kontrollverfahren einschließen, durch die die Qualität, Unbedenklichkeit und gleichbleibende Qualität des Fertigerzeugnisses sichergestellt werden soll.

Beim Einsatz von Zellbanken ist nachzuweisen, dass die Zelleigenschaften bis zu der für die Produktion verwendeten Passagenzahl und darüber hinaus unverändert geblieben sind.

Saatgut, Zellbänke oder Serumpools, wenn möglich, die Ausgangsstoffe, sind auf Fremdstoffe hin zu prüfen.

Sofern Ausgangsmaterial tierischen oder menschlichen Ursprungs verwendet wird, sind die Maßnahmen zu beschreiben, die getroffen werden, um sicherzustellen, dass es frei von potenziellen Krankheitserregern ist.

Sofern das Vorhandensein potenziell pathogener Fremdstoffe unvermeidlich ist, darf das Material nur verwendet werden, wenn durch die weitere Verarbeitung ihre Beseitigung und/oder Inaktivierung sichergestellt ist; dies ist zu validieren.

Es ist anhand von Unterlagen zu belegen, dass Saatgut, Zellkulturen, Serumchargen und anderes Material, das von Tierarten stammt, die TSE übertragen könnten, den Leitlinien für die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der Spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human- und Tierarzneimittel ⁽¹⁾ sowie der entsprechenden Monografie des Europäischen Arzneibuchs entsprechen. Dieser Nachweis kann durch Eignungszertifikate erbracht werden, die von der Europäischen Direktion für Arzneimittelqualität (EDQM) für die einschlägige Monografie des Europäischen Arzneibuchs ausgestellt werden.

⁽¹⁾ ABl. C 24 vom 28.1.2004, S. 6.

▼ **M2****D. IN-PROZESS-KONTROLLEN**

Das Dossier muss Angaben über die Prüfungen zur Produktkontrolle machen, die in einer Zwischenstufe des Herstellungsprozesses durchgeführt werden, um die Einheitlichkeit der technologischen Merkmale und des Herstellungsprozesses zu gewährleisten.

Diese Kontrollen sind unerlässlich, um die Übereinstimmung des Tierarzneimittels mit der Zusammensetzung nachprüfen zu können, wenn der Antragsteller ausnahmsweise eine Methode zur analytischen Prüfung des Fertigerzeugnisses vorschlägt, die keine Bestimmung der Gesamtheit der Wirkstoffe (oder der Bestandteile des Hilfsstoffs, für welche die gleichen Anforderungen gelten wie für die Wirkstoffe) vorsieht.

Das Gleiche gilt, falls prozessbegleitende Kontrollprüfungen die Voraussetzungen für die Kontrolle der Qualität des Fertigerzeugnisses bilden, und zwar vor allem dann, wenn das Fertigerzeugnis im Wesentlichen durch seine Herstellungsmethode bestimmt wird.

Wird eine Halbfertigware vor der weiteren Verarbeitung oder dem ersten Schritt der Endfertigung möglicherweise gelagert, ist die Haltbarkeitsdauer der Halbfertigware auf der Grundlage der Daten zu errechnen, die sich aus Stabilitätsstudien ergeben haben.

E. PRÜFUNGEN AM FERTIGERZEUGNIS

Im Zusammenhang mit der Kontrolle des Fertigerzeugnisses bedeutet eine Charge eines Fertigerzeugnisses die Gesamtheit der Einheiten einer Darreichungsform, die aus derselben Menge an Ausgangsmaterial stammen und derselben Serie von Herstellungs- und/oder Sterilisierungsprozessen unterworfen wurden oder — im Falle eines kontinuierlichen Herstellungsverfahrens — die Gesamtheit der in einem bestimmten Zeitraum hergestellten Einheiten.

In dem Genehmigungsantrag sind die Versuche anzugeben, die routinemäßig an jeder Charge des Fertigerzeugnisses durchgeführt werden. Die Häufigkeit der nicht routinemäßig durchgeführten Prüfungen ist anzugeben. Außerdem sind Freigabe-Grenzwerte anzugeben.

Das Dossier muss Angaben zu Kontrollen enthalten, die am Fertigerzeugnis bei der Freigabe vorgenommen wurden. Die Angaben und Unterlagen müssen folgenden Anforderungen entsprechen.

Die Bestimmungen der einschlägigen Monografien und der allgemeinen Kapitel des Europäischen Arzneibuchs oder, falls nicht vorhanden, des Arzneibuchs eines Mitgliedstaates gelten für alle darin aufgeführten Arzneimittel.

Wenn andere als in den einschlägigen Monografien und den allgemeinen Kapiteln des Europäischen Arzneibuchs oder, falls nicht vorhanden, des Arzneibuchs eines Mitgliedstaates aufgeführte Prüfverfahren und Grenzwerte angewandt werden, ist dies anhand des Nachweises zu begründen, dass das Fertigerzeugnis bei einer Prüfung im Einklang mit jenen Monografien den Qualitätsanforderungen des entsprechenden Arzneibuchs an die betreffende Darreichungsform genügen würde.

1. Allgemeine Merkmale des Fertigerzeugnisses

Bestimmte Kontrollen allgemeiner Merkmale eines Arzneimittels müssen immer am Fertigerzeugnis durchgeführt werden. Diese Kontrollen erstrecken sich gegebenenfalls auf die Bestimmung der Durchschnittsmassen und der zulässigen Abweichungen, auf mechanische, physikalische oder mikrobiologische Versuche, auf die organoleptischen Eigenschaften, die physikalischen Eigenschaften wie Dichte, pH-Wert, Refraktionsindex usw. Für jede dieser Eigenschaften müssen die Standards und Toleranz in jedem einzelnen Fall vom Antragsteller spezifiziert werden.

Die Prüfbedingungen und gegebenenfalls die verwendeten Geräte/Einrichtungen sowie die Standards sind, sofern sie nicht im Europäischen Arzneibuch oder im Arzneibuch eines Mitgliedstaates angegeben sind, genau zu beschreiben; das Gleiche gilt für den Fall, dass die in diesen Arzneibüchern vorgesehenen Verfahren nicht anwendbar sind.

Darüber hinaus sind bei festen Darreichungsformen, die oral zu verabreichen sind, In-vitro-Untersuchungen über die Freisetzung und Lösungsgeschwindigkeit des oder der Wirkstoffe durchzuführen, sofern nicht anders begründet. Diese Untersuchungen sind auch bei der Darreichung auf anderem als oralem Weg durchzuführen, wenn die zuständigen Behörden des betreffenden Mitgliedstaats dies für erforderlich halten.

▼ **M2****2. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Wirkstoffe**

Der Identitätsnachweis und die Gehaltsbestimmung des oder der Wirkstoffe sind bei einer Durchschnittsprobe, die für die Charge repräsentativ ist, oder bei einer bestimmten Anzahl gesondert betrachteter Gebrauchseinheiten durchzuführen.

Ohne angemessene Begründung dürfen die zulässigen Fehlerbreiten der Wirkstoffe im Fertigerzeugnis bei der Herstellung $\pm 5\%$ nicht überschreiten.

Der Hersteller muss die bis zum Ablauf der vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer geltenden zulässigen Grenzwerte für Abweichungen der Wirkstoffe im Fertigerzeugnis anhand von Haltbarkeitsprüfungen vorschlagen und begründen.

In bestimmten Fällen besonders komplexer Mischungen, bei denen die Bestimmung zahlreicher oder in äußerst geringen Mengen vorhandener Wirkstoffe schwierige Prüfungen, die sich kaum bei jeder einzelnen HerstellungschARGE durchführen lassen, erforderlich machen würde, ist es zulässig, dass die Gehaltsbestimmung eines oder mehrerer Wirkstoffe im Fertigerzeugnis unterbleibt, dies jedoch unter der ausdrücklichen Bedingung, dass diese Gehaltsbestimmungen am Zwischenerzeugnis durchgeführt werden. Diese vereinfachte Methode darf nicht auf die Charakterisierung der betreffenden Stoffe ausgedehnt werden. Sie wird durch eine Methode der quantitativen Bestimmung vervollständigt, die es den zuständigen Behörden ermöglicht nachzuprüfen, ob das Arzneimittel nach dem Inverkehrbringen mit seinen Spezifikationen im Einklang ist.

Eine biologische Bestimmung *in vivo* oder *in vitro* ist erforderlich, sofern die physikalisch-chemischen Methoden nicht ausreichen, um Auskunft über die Qualität des Arzneimittels zu erhalten. Solch eine Bestimmung sollte möglichst Referenzmaterialien und statistische Analysen mit Berechnung der Sicherheitskoeffizienten umfassen. Sofern diese Versuche nicht am Fertigerzeugnis durchgeführt werden können, ist es möglich, dass sie in einem Zwischenstadium, möglichst gegen Ende des Herstellungsverfahrens, erfolgen.

Kommt es bei der Herstellung des Fertigerzeugnisses zu Abbauprozessen, ist der annehmbare Höchstwert unmittelbar nach der Herstellung für Einzel- und Gesamtabbauprodukte anzugeben.

Lassen die Angaben gemäß Abschnitt B einen signifikanten Wirkstoffzuschlag bei der Herstellung des Arzneimittels erkennen oder zeigen die Stabilitätsdaten, dass der Wirkstoffgehalt bei Lagerung verringert, muss die Beschreibung der Methoden zur Kontrolle des Fertigerzeugnisses gegebenenfalls die chemische Prüfung und erforderlichenfalls die toxikologisch-pharmakologische Prüfung der bei diesem Stoff eingetretenen Veränderungen umfassen; hier sind gegebenenfalls die Abbauprodukte zu charakterisieren und/oder zu bestimmen.

3. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Bestandteile des Hilfsstoffs

Eine Identitätsprüfung und die Bestimmung des oberen und des unteren Grenzwerts sind für jeden einzelnen antimikrobiellen Konservierungsstoff und für alle Hilfsstoffe vorgeschrieben, die die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs beeinträchtigen könnten, sofern die Bioverfügbarkeit nicht durch andere geeignete Prüfungen gewährleistet ist. Die Identitätsprüfung und die Bestimmung eines oberen Grenzwerts sind für alle Antioxidantien und alle Hilfsstoffe erforderlich, die die physiologischen Funktionen beeinträchtigen könnten; außerdem ist für Antioxidantien zum Zeitpunkt der Freigabe auch ein unterer Grenzwert zu bestimmen.

4. Unbedenklichkeitsversuche

Unabhängig von den Ergebnissen toxikologischer und pharmakologischer Versuche, die zusammen mit dem Genehmigungsantrag vorzulegen sind, ist in den analytischen Unterlagen die Unbedenklichkeit in Bezug auf Sterilität und bakterielle Endotoxine nachzuweisen, soweit die Prüfungen routinemäßig zur Kontrolle der Qualität des Arzneimittels durchgeführt werden müssen.

F. HALTBARKEITSVERSUCHE**1. Wirkstoff(e)**

Es sind ein Zeitraum für wiederholte Prüfungen sowie die Bedingungen für die Lagerung des Wirkstoffs anzugeben, es sei denn der Wirkstoff ist Gegenstand einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs und der Hersteller des Fertigerzeugnisses unterzieht den Wirkstoff unmittelbar vor seiner Verwendung im Rahmen der Herstellung des Fertigerzeugnisses einer vollständigen Überprüfung.

▼ M2

Zur Erhärtung der Vorgaben bezüglich des Überprüfungszeitraums und der Lagerung sind Stabilitätsdaten vorzulegen. Die Art der durchgeführten Stabilitätsstudien, die verwendeten Versuchsprotokolle und Analyseverfahren sowie ihre Validierung sind zusammen mit den ausführlichen Ergebnissen vorzulegen. Der Haltbarkeitsverpflichtung ist eine Zusammenfassung des Versuchsprotokolls beizufügen.

Liegt für den Wirkstoff aus der vorgeschlagenen Bezugsquelle jedoch ein Eignungszertifikat vor und werden darin ein Überprüfungszeitraum und Lagerungsbedingungen genannt, so sind für den Wirkstoff aus dieser Bezugsquelle keine Stabilitätsdaten erforderlich.

2. Fertigerzeugnisse

Zu beschreiben sind die Untersuchungen, die es ermöglicht haben, die Haltbarkeitsdauer, die empfohlenen Lagerungsbedingungen und die Spezifikationen bei Ablauf der Haltbarkeitsdauer, wie vom Antragsteller vorgeschlagen, zu erhärten.

Die Art der durchgeführten Stabilitätsstudien, die verwendeten Versuchsprotokolle und Analyseverfahren sowie ihre Validierung sind zusammen mit den ausführlichen Ergebnissen vorzulegen.

Sofern bei einem Fertigerzeugnis vor der Verabreichung eine Rekonstituierung oder Verdünnung erforderlich ist, sind detaillierte Angaben zu der vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer und zu den Spezifikationen für das rekonstituierte/verdünnte Arzneimittel zu machen und durch sachdienliche Haltbarkeitsdaten zu erhärten.

Bei Multidosisbehältnissen sind gegebenenfalls Haltbarkeitsdaten vorzulegen, um die Haltbarkeitsdauer nach erstmaliger Entnahme des Arzneimittels zu begründen, und es ist eine Spezifikation für das im Gebrauch befindliche Behältnis festzulegen.

Ist damit zu rechnen, dass sich bei einem Fertigerzeugnis Abbauprodukte bilden, so muss der Antragsteller dies mitteilen und angeben, welche Methoden für ihre Identifizierung und welche Prüfverfahren angewandt werden.

Die Schlussfolgerungen müssen Analyseergebnisse enthalten, die die vorgeschlagene Haltbarkeitsdauer und gegebenenfalls die Haltbarkeitsdauer nach der ersten Entnahme bei den empfohlenen Lagerungsbedingungen sowie die Spezifikationen des Fertigerzeugnisses bei Ablauf der Haltbarkeitsdauer und gegebenenfalls der Haltbarkeitsdauer nach der ersten Entnahme bei diesen empfohlenen Lagerungsbedingungen rechtfertigen.

Der annehmbare Höchstwert für Einzel- und Gesamtabbauprodukte bei Ablauf der Haltbarkeitsdauer ist anzugeben.

Eine Beschreibung der Wechselwirkung von Arzneimittel und Behältnis ist in allen Fällen vorzulegen, in denen ein solches Risiko denkbar ist, insbesondere, wenn es sich um injizierbare Präparate handelt.

Der Haltbarkeitsverpflichtung ist eine Zusammenfassung des Versuchsprotokolls beizufügen.

G. SONSTIGE INFORMATIONEN

In das Dossier können auch Informationen über die Qualität des Tierarzneimittels aufgenommen werden, die in den vorstehenden Abschnitten nicht erfasst sind.

Für Arzneimittel-Vormischungen (zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln bestimmte Arzneimittel) sind Angaben zu Einmischraten, Angaben zur Herstellung, zur Kompatibilität/Eignung der Mischfüttermittel, zur homogenen und stabilen Verteilung im Fütterungsarzneimittel und zur vorgesehenen Haltbarkeit des Fütterungsarzneimittels zu machen. Für die Fütterungsarzneimittel, die unter Verwendung dieser Vormischungen gemäß den empfohlenen Anweisungen hergestellt werden, ist ebenfalls eine Spezifikation zu erstellen.

TEIL 3: UNBEDENKLICHKEITS- UND RÜCKSTANDSVERSUCHE

Die Angaben und Unterlagen, die dem Genehmigungsantrag gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe j zweiter und vierter Gedankenstrich beizufügen sind, müssen den folgenden Vorschriften entsprechen.

▼ M2**A. Unbedenklichkeitsversuche****KAPITEL I: DURCHFÜHRUNG DER VERSUCHE**

Aus den Unbedenklichkeitsunterlagen soll Folgendes hervorgehen:

- a) Die potenzielle Toxizität des Tierarzneimittels und alle gefährlichen oder unerwünschten Wirkungen, die unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen beim Tier auftreten können; diese sind in Relation zur Schwere des betreffenden pathologischen Zustands zu bewerten.
- b) Die potenziellen schädlichen Auswirkungen von Rückständen der Tierarzneimittel oder Stoffe in von behandelten Tieren stammenden Lebensmitteln auf den Menschen und die Schwierigkeiten, die diese Rückstände bei der industriellen Lebensmittelherstellung mit sich bringen können.
- c) Die potenziellen Risiken, die sich für den Menschen durch den Umgang mit dem Tierarzneimittel, beispielsweise bei der Verabreichung an das Tier, ergeben können.
- d) Die potenziellen Risiken für die Umwelt, die sich durch die Anwendung des Tierarzneimittels ergeben können.

Alle Ergebnisse müssen verlässlich und allgemeingültig sein. Gegebenenfalls sind mathematische und statistische Verfahren bei der Festlegung der Versuchsmethoden und bei der Ergebnisbewertung einzusetzen. Außerdem müssen Informationen über das therapeutische Potenzial des Arzneimittels und über die mit seiner Anwendung verbundenen Risiken bereitgestellt werden.

In bestimmten Fällen ist es erforderlich, die Metaboliten der Ausgangsverbindung zu prüfen, wenn es sich bei diesen um die bedenklichen Rückstände handelt.

Ein im pharmazeutischen Bereich erstmalig angewandter Hilfsstoff ist wie ein Wirkstoff zu behandeln.

1. Genaue Identifizierung des Arzneimittels und seiner Wirkstoffe

- internationaler Freiname (INN),
- IUPAC-Bezeichnung,
- Nummer des *Chemical Abstracts Service* (CAS-Nummer),
- therapeutische, pharmakologische und chemische Klassifizierung,
- Synonyme und Abkürzungen,
- Strukturformel,
- Molekularformel,
- Molekulargewicht,
- Verunreinigungsgrad,
- qualitative und quantitative Zusammensetzung der Verunreinigungen,
- Beschreibung physikalischer Eigenschaften,
- Schmelzpunkt,
- Siedepunkt,
- Dampfdruck,
- Löslichkeit in Wasser und organischen Lösemitteln, ausgedrückt in g/l mit Temperaturangabe,
- Dichte,
- Refraktions-, Rotationsspektrum usw.,
- Formulierung des Arzneimittels.

2. Pharmakologie

Pharmakologische Untersuchungen sind zur Klärung der Mechanismen, die die therapeutischen Wirkungen des Tierarzneimittels herbeiführen, von fundamentaler Bedeutung, weshalb an Versuchs- und Zieltierarten durchgeführte pharmakologische Untersuchungen in Teil 4 aufgenommen werden sollten.

▼ M2

Allerdings können pharmakologische Untersuchungen auch zum Verständnis toxikologischer Phänomene beitragen. Wenn ferner ein Tierarzneimittel bei Ausbleiben einer toxischen Reaktion oder bei Dosen, die so niedrig sind, dass kein toxischer Effekt auftritt, pharmakologische Wirkungen aufweist, sind Letztere bei der Bewertung der Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels in Betracht zu ziehen.

Daher sind den Unterlagen zur Unbedenklichkeit in jedem Fall ausführliche Angaben über an Versuchstieren durchgeführte pharmakologische Untersuchungen sowie sämtliche einschlägigen Angaben zu den klinischen Prüfungen am Zieltier voranzuschicken.

2.1. Pharmakodynamik

Zum besseren Verständnis etwaiger Nebenwirkungen in den Tierstudien sind Informationen über den Wirkungsmechanismus der Wirkstoffe sowie über die primären und sekundären pharmakodynamischen Wirkungen vorzulegen.

2.2. Pharmakokinetik

Es sind Daten zum Verhalten des Wirkstoffs und seiner Metaboliten bei den in den toxikologischen Studien verwendeten Tierarten vorzulegen, die Angaben zu Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung (ADME) enthalten. Zur Ermittlung der entsprechenden Exposition sind die Daten mit den Dosis-Wirkungs-Ergebnissen der pharmakologischen und toxikologischen Studien in Beziehung zu setzen. Zur Bestimmung der Relevanz der Ergebnisse aus den toxikologischen Studien hinsichtlich der Toxizität für die Zieltierart ist in Teil 4 Kapitel I Abschnitt A.2 ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Daten, die in Studien mit dieser Zieltierart gewonnen wurden, aufzunehmen.

3. Toxikologie

Die Toxikologieunterlagen müssen den Leitlinien der Agentur über den allgemeinen Ansatz für Prüfungen sowie den Leitlinien für spezielle Studien entsprechen. Dazu gehört Folgendes:

1. grundlegende Prüfungen für alle neuen Tierarzneimittel, die für zur Lebensmittelherstellung verwendete Tiere bestimmt sind, zur Beurteilung der Unbedenklichkeit etwaiger Rückstände in Lebensmitteln für den menschlichen Verzehr;
2. zusätzliche Prüfungen, die je nach besonderen toxikologischen Bedenken erforderlich sind, etwa im Zusammenhang mit Struktur, Gruppe und Wirkungsweise der Wirkstoffe;
3. besondere Prüfungen zur besseren Interpretation der in den grundlegenden und zusätzlichen Prüfungen gewonnenen Daten.

Die Studien sind nicht mit dem formulierten Produkt, sondern mit den Wirkstoffen durchzuführen. Sind Studien mit dem formulierten Produkt erforderlich, wird dies weiter unten ausdrücklich angegeben.

3.1. Toxizität bei einmaliger Verabreichung

Die Prüfungen der Toxizität bei einmaliger Verabreichung können eingesetzt werden zur Prognose:

- der möglichen Wirkungen einer akuten Überdosierung bei der Zieltierart;
- der möglichen Wirkungen einer unbeabsichtigten Verabreichung an Menschen;
- der Dosen, die bei Prüfungen der Toxizität bei wiederholter Verabreichung sinnvoll verwendet werden können.

Prüfungen der Toxizität bei einmaliger Verabreichung sollten die akuten toxischen Wirkungen des Stoffs und den zeitlichen Ablauf ihres Einsetzens und Abklingens aufzeigen.

Die durchzuführenden Studien werden im Hinblick auf Informationen zur Anwendersicherheit ausgewählt; ist z. B. mit einer erheblichen Exposition des Benutzers gegenüber dem Tierarzneimittel durch Inhalation oder Hautkontakt zu rechnen, sollten diese Verabreichungswege untersucht werden.

3.2. Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Die Prüfungen der Toxizität bei wiederholter Verabreichung haben zum Ziel, physiologische und/oder pathologische Veränderungen infolge wiederholter Ver-

▼ M2

abreichung eines wirksamen Bestandteils bzw. einer Wirkstoffkombination festzustellen und die Dosierungen zu ermitteln, die für das Auftreten dieser Veränderungen verantwortlich sind.

Bei pharmakologisch wirksamen Stoffen oder bei Tierarzneimitteln, die ausschließlich zur Verwendung bei Tieren bestimmt sind, die nicht für die Lebensmittelgewinnung genutzt werden, ist normalerweise eine Prüfung der Toxizität bei wiederholter Verabreichung an einer Versuchstierart ausreichend. Diese Untersuchung kann durch eine Untersuchung am Zieltier ersetzt werden. Häufigkeit und Weg der Verabreichung sowie die Dauer des Versuchs sind unter Berücksichtigung der vorgeschlagenen klinischen Anwendungsbedingungen anzusetzen. Der Versuchsleiter muss Umfang und Dauer der Versuche sowie die gewählten Dosierungen begründen.

Bei Stoffen oder Tierarzneimitteln, die zur Verwendung bei Tieren bestimmt sind, die für die Herstellung von Lebensmitteln genutzt werden, ist eine Toxizitätsprüfung bei wiederholter Verabreichung (90 Tage) mit einem Nagetier und einer anderen Tierart durchzuführen, um die Zielorgane und die toxikologischen Endpunkte festzustellen und um gegebenenfalls die geeigneten Tierarten und die geeignete Dosierung für die Prüfung der chronischen Toxizität zu ermitteln.

Der Versuchsleiter muss die Wahl der Arten unter Berücksichtigung der vorliegenden Kenntnisse über den Stoffwechsel des Arzneimittels in Tier und Mensch begründen. Die Prüfsubstanz ist oral zu verabreichen. Der Versuchsleiter muss seine Gründe für die Art und Häufigkeit der Verabreichung sowie die Versuchsdauer genau angeben.

Die Höchstdosis ist normalerweise so anzusetzen, dass schädliche Wirkungen erkennbar werden. Bei der niedrigsten Dosis dürfen keine Anzeichen von Toxizität auftreten.

Die Bewertung der toxischen Wirkungen basiert auf Beobachtungen des Verhaltens und Wachstums sowie auf hämatologischen und physiologischen Parametern, insbesondere bezüglich der Ausscheidungsorgane, sowie auf Autopsieberichten und zusätzlichen histologischen Daten. Wahl und Umfang jeder Versuchsgruppe sind von der verwendeten Tierart und dem Stand der derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisse abhängig.

Bei neuen Kombinationen bekannter Stoffe, die gemäß den Bestimmungen dieser Richtlinie untersucht wurden, können die Prüfungen der Toxizität bei wiederholter Verabreichung vom Versuchsleiter mit entsprechender Begründung in angemessener Weise abgeändert werden, es sei denn, dass diese Prüfungen Potenzierungserscheinungen oder neue toxische Wirkungen aufgezeigt haben.

3.3. *Verträglichkeit bei der Zieltierart*

Alle Anzeichen von Unverträglichkeit, die bei der Zieltierart im Verlauf der üblicherweise mit der endgültigen Formulierung durchgeführten Versuche auftreten sind, müssen gemäß den Vorschriften in Teil 4 Kapitel I Abschnitt B, zusammenfassend angegeben werden. Die betreffenden Untersuchungen, die Dosierungen, die die Unverträglichkeit hervorgerufen haben sowie die betreffenden Arten und Rassen sind zu beschreiben. Ferner sind alle unerwarteten physiologischen Veränderungen im Detail anzugeben. Teil 4 muss die vollständigen Berichte dieser Studien enthalten.

3.4. *Reproduktions- und Entwicklungstoxizität*

3.4.1. *Untersuchungen der Auswirkungen auf die Fortpflanzung*

Zweck dieser Untersuchungen ist es, eine mögliche Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsfähigkeit oder nachteilige Folgen für die Nachkommenschaft aufzuzeigen, die sich aus der Verabreichung des zu prüfenden Tierarzneimittels oder Stoffes ergeben.

Bei pharmakologisch wirksamen Stoffen oder bei Tierarzneimitteln, die zur Verwendung bei Tieren bestimmt sind, die für die Herstellung von Lebensmitteln genutzt werden, sind die Auswirkungen auf die Fortpflanzung von Säugetieren in Form von Mehrgenerationenstudien zu untersuchen. Dazu gehören Wirkungen auf die Fruchtbarkeit bei Männchen und Weibchen, auf Paarung, Empfängnis, Nidation, auf die Fähigkeit zur Austragung der Frucht, auf Geburt, Laktation, Überleben, Wachstum und Entwicklung des Nachwuchses von der Geburt bis zur Entwöhnung, auf Geschlechtsreife und auf die anschließende Fortpflanzungsfähigkeit des Nachwuchses als erwachsene Tiere. Es sind mindestens drei Dosierungen anzuwenden. Die höchste Dosis ist so anzusetzen, dass schädliche Wir-

▼ M2

kungen erkennbar werden. Bei der niedrigsten Dosis dürfen keine Anzeichen von Toxizität auftreten.

3.4.2. Untersuchung der Auswirkungen auf die Entwicklungsfähigkeit

Bei pharmakologisch wirksamen Stoffen oder bei Tierarzneimitteln, die zur Verwendung bei Tieren bestimmt sind, die für die Herstellung von Lebensmitteln genutzt werden, ist die Entwicklungstoxizität zu untersuchen. Diese Prüfungen sind auf die Ermittlung etwaiger Nebenwirkungen für trüchtige Weibchen und für die Entwicklung des Embryos und des Fötus aufgrund einer Exposition des Weibchens von der Einnistung über die Trächtigkeit bis zum Tag vor dem errechneten Zeitpunkt der Geburt auszurichten. Zu derartigen Nebenwirkungen gehören eine im Vergleich zu nichttrüchtigen Weibchen beobachtete verstärkte Toxizität, das Absterben von Embryos/Föten, ein verändertes fötales Wachstum sowie eine veränderte Ausbildung des Fötus. Es ist eine Prüfung der Entwicklungstoxizität bei Ratten vorgeschrieben. Je nach Ergebnis muss eine Studie an einer zweiten Tierart durchgeführt werden; hierfür sind die festgelegten Leitlinien maßgeblich.

Bei pharmakologisch wirksamen Stoffen oder bei Tierarzneimitteln, die nicht zur Verwendung bei Tieren bestimmt sind, die für die Herstellung von Lebensmitteln genutzt werden, ist die Entwicklungstoxizität bei mindestens einer Tierart — bei der es sich um die Zieltierart handeln kann — vorgeschrieben, sofern es sich um ein Arzneimittel handelt, das bei weiblichen Tieren verwendet werden soll, die möglicherweise für Zuchtzwecke eingesetzt werden. Würde jedoch die Verwendung des Tierarzneimittels zu einer signifikanten Exposition der Anwender führen, sind die Standardprüfungen zur Entwicklungstoxizität durchzuführen.

3.5. Genotoxizität

Das genotoxische Potenzial ist zu untersuchen, um etwaige Veränderungen zu ermitteln, die ein Stoff am genetischen Material von Zellen verursachen kann. Alle Stoffe, die zum ersten Mal in einem Tierarzneimittel verwendet werden, sind auf ihre genotoxischen Eigenschaften hin zu beurteilen.

Zur Prüfung der Genotoxizität ist normalerweise eine Standardbatterie von In-vitro- und In-vivo-Prüfungen mit den Wirkstoffen in Übereinstimmung mit den festgelegten Leitlinien durchzuführen. In manchen Fällen kann es auch erforderlich sein, einen oder mehrere Metaboliten zu prüfen, die als Rückstände in Lebensmitteln auftreten.

3.6. Kanzerogenität

Bei der Entscheidung über die Notwendigkeit einer Kanzerogenitätsprüfung sind die Ergebnisse von Genotoxizitätsprüfungen, die Struktur-Wirkungs-Beziehungen und die Ergebnisse von Untersuchungen auf systemische Toxizität zu berücksichtigen, die für neoplastische Schädigungen in Langzeitstudien relevant sein können.

Es sind alle bekannten artspezifischen Toxizitätsmechanismen sowie die Unterschiede im Metabolismus zwischen der in den Prüfungen verwendeten Tierart, der Zieltierart und dem Menschen zu berücksichtigen.

Ist eine Kanzerogenitätsprüfung erforderlich, muss im Allgemeinen eine zweijährige Studie an Ratten und eine 18-monatige Studie an Mäusen durchgeführt werden. Kann dies wissenschaftlich hinreichend begründet werden, können sich die Kanzerogenitätsprüfungen auf eine Nagetierart, vorzugsweise Ratten, beschränken.

3.7. Ausnahmen

Sofern ein Tierarzneimittel zur topischen Anwendung bestimmt ist, muss die systemische Absorption an der Zieltierart geprüft werden. Wenn nachgewiesen ist, dass die systemische Absorption unerheblich ist, kann auf die Prüfungen der Toxizität bei wiederholter Verabreichung, die Versuche zur Reproduktionstoxizität und die Kanzerogenitätsprüfungen verzichtet werden, es sei denn, dass

- unter den festgelegten Anwendungsbedingungen eine orale Aufnahme des Tierarzneimittels durch das Tier zu erwarten ist,
- unter den festgelegten Anwendungsbedingungen eine Exposition des Anwenders des Tierarzneimittels auf einem anderen Weg als über die Haut zu erwarten ist oder

▼ M2

— der Wirkstoff oder seine Metaboliten in Lebensmittel übergehen, die von dem behandelten Tier stammen.

4. Sonstige Vorschriften*4.1. Spezielle Untersuchungen*

Bei bestimmten Stoffgruppen oder wenn die im Verlauf der Prüfungen bei wiederholter Verabreichung an Tiere beobachteten Wirkungen Veränderungen umfassen, die beispielsweise auf Immunotoxizität, Neurotoxizität oder endokrine Dysfunktion hindeuten, sind weitere Prüfungen erforderlich, z. B. Sensibilisierungsstudien oder Prüfungen auf verzögerte Neurotoxizität. Je nach Art des Arzneimittels kann es erforderlich sein, zusätzliche Studien zur Beurteilung der Mechanismen durchzuführen, die der toxischen Wirkung oder dem Reizpotenzial zugrunde liegen. Derartige Studien werden normalerweise mit der endgültigen Formulierung durchgeführt.

Bei der Konzeption solcher Untersuchungen und der Bewertung ihrer Ergebnisse sind der Stand der wissenschaftlichen Kenntnisse sowie die festgelegten Leitlinien zu berücksichtigen.

*4.2. Mikrobiologische Eigenschaften von Rückständen**4.2.1. Potenzielle Auswirkungen auf die Darmflora des Menschen*

Das potenzielle mikrobiologische Risiko, das Rückstände antimikrobieller Verbindungen für die menschliche Darmflora darstellen, ist gemäß den festgelegten Leitlinien zu untersuchen.

4.2.2. Potenzielle Auswirkungen auf die Mikroorganismen, die bei der industriellen Lebensmittelbearbeitung und -verarbeitung Anwendung finden

In bestimmten Fällen kann es notwendig sein, Prüfungen durchzuführen, um festzustellen, ob sich mikrobiologisch wirksame Rückstände negativ auf technologische Prozesse in der industriellen Lebensmittelbearbeitung und -verarbeitung auswirken.

4.3. Beobachtungen am Menschen

Es sind Angaben vorzulegen, die Aufschluss darüber geben, ob die pharmakologisch wirksamen Stoffe des Tierarzneimittels als Arzneimittel in der Humanmedizin angewandt werden. Trifft dies zu, sind alle am Menschen festgestellten Wirkungen (einschließlich Nebenwirkungen) und deren Ursachen zusammenzustellen, sofern sie für die Beurteilung der Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels von Bedeutung sein können; dabei sind gegebenenfalls die Ergebnisse veröffentlichter Studien zu berücksichtigen. Sofern Bestandteile der Tierarzneimittel als solche nicht bzw. nicht mehr als Arzneimittel in der Humantherapie angewandt werden, ist dies zu begründen.

4.4. Resistenzentwicklung

Bei Tierarzneimitteln sind Angaben über das potenzielle Auftreten resistenter Bakterien, die für die menschliche Gesundheit von Belang sind, erforderlich. Dabei ist besonders wichtig, durch welchen Mechanismus sich derartige Resistenzen entwickeln. Falls erforderlich, müssen Maßnahmen vorgeschlagen werden, durch die sich die Entwicklung einer Resistenz gegen den Verwendungszweck des Tierarzneimittels begrenzen lässt.

Ist eine solche Resistenz für die klinische Anwendung des Arzneimittels relevant, ist dies gemäß Teil 4 zu behandeln. Gegebenenfalls sind Querverweise zu den in Teil 4 aufgeführten Angaben zu machen.

5. Anwendersicherheit

In diesem Abschnitt ist eine Erörterung der in den vorausgegangenen Abschnitten festgestellten Wirkungen aufzunehmen, und diese Wirkungen sind mit Art und Umfang der menschlichen Exposition gegenüber dem Arzneimittel in Beziehung zu setzen, damit zweckdienliche Warnhinweise für die Anwender formuliert und andere Risikomanagement-Maßnahmen ergriffen werden können.

▼ **M2****6. Umweltverträglichkeitsprüfung****6.1. Umweltverträglichkeitsprüfung für Tierarzneimittel, die genetisch veränderte Organismen weder enthalten noch aus solchen bestehen**

Es ist eine Umweltverträglichkeitsprüfung zur Beurteilung potenziell schädlicher Wirkungen, die sich durch die Anwendung des Tierarzneimittels für die Umwelt ergeben können, sowie zur Ermittlung der Risiken solcher Wirkungen durchzuführen. Im Rahmen der Beurteilung sind außerdem die zur Herabsetzung solcher Risiken gegebenenfalls erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen festzustellen.

Die Beurteilung erfolgt normalerweise in zwei Phasen. Die erste Beurteilungsphase ist immer durchzuführen. Die Einzelheiten der Beurteilung sind gemäß den festgelegten Leitlinien bereitzustellen. Die potenzielle Exposition der Umwelt gegenüber dem Arzneimittel sowie das Ausmaß des mit einer solchen Exposition verbundenen Risikos sind unter Berücksichtigung folgender Elemente anzugeben:

- der Zieltierart und der vorgeschlagenen Anwendungsschemata,
- der Verabreichungsart, insbesondere des wahrscheinlichen Ausmaßes eines direkten Eintritts des Arzneimittels in Umweltsysteme;
- der möglichen Ausscheidung des Arzneimittels, seiner Wirkstoffe oder relevanten Metaboliten in die Umwelt durch behandelte Tiere, deren Persistenz in solchen Ausscheidungen;
- der Beseitigung des nicht verwendeten Tierarzneimittels oder anderer Abfälle.

In der zweiten Phase sind weitere Untersuchungen über das Verhalten und die Wirkungen des Arzneimittels auf besondere Ökosysteme gemäß den festgelegten Leitlinien erforderlich. Das Ausmaß der Exposition der Umwelt gegenüber dem Arzneimittel und die verfügbaren Informationen über die physikalisch/chemischen, pharmakologischen und/oder toxikologischen Eigenschaften der betreffenden Wirkstoffe, einschließlich der Metaboliten bei einem erkannten Risiko, die im Verlauf der sonstigen gemäß dieser Richtlinie erforderlichen Versuche und Prüfungen gewonnen wurden, sind zu berücksichtigen.

6.2. Umweltverträglichkeitsprüfung für Tierarzneimittel, die genetisch veränderte Organismen enthalten oder aus solchen bestehen

Bei einem Tierarzneimittel, das genetisch veränderte Organismen enthält oder aus solchen besteht, muss der Antrag die Unterlagen gemäß Artikel 2 und Teil C der Richtlinie 2001/18/EG umfassen.

KAPITEL II: VORLAGE DER ANGABEN UND UNTERLAGEN

Die Unterlagen über Unbedenklichkeitsprüfungen müssen Folgendes umfassen:

- eine Aufstellung aller in die Unterlagen aufgenommenen Studien,
- eine Erklärung, dass alle dem Antragsteller zum Zeitpunkt der Einreichung bekannten Daten — sowohl günstige als auch ungünstige — aufgenommen wurden,
- eine Begründung für die etwaige Auslassung eines Studientyps,
- eine Erklärung für die Aufnahme eines alternativen Studientyps,
- eine Erörterung der Frage, inwieweit eine Studie, die noch aus der Zeit vor Einführung der Guten Laborpraxis (GLP) gemäß der Richtlinie 2004/10/EG stammt, für die Gesamtrisikobeurteilung relevant ist.

Jeder Studienbericht enthält Folgendes:

- eine Kopie der Studienplanung (Protokoll),
- gegebenenfalls eine Erklärung, dass die Gute Laborpraxis eingehalten wurde,
- eine Beschreibung der angewandten Methoden sowie der verwendeten Geräte und Materialien,
- eine Beschreibung und Begründung des Prüfsystems,
- eine Beschreibung der erzielten Ergebnisse, die so ausführlich sein muss, dass die Ergebnisse unabhängig von ihren Interpretationen durch den Autor kritisch bewertet werden können,
- gegebenenfalls eine statistische Analyse der Ergebnisse,

▼ M2

- eine Erörterung der Ergebnisse mit Kommentaren zu OEL und NOEL sowie zu ungewöhnlichen Ergebnissen,
- eine detaillierte Beschreibung und eingehende Erörterung der Ergebnisse der Versuche über die Unbedenklichkeit des Wirkstoffs und deren Relevanz für die Bewertung potenzieller Risiken von Rückständen für den Menschen.

B. Rückstandsversuche**KAPITEL I: DURCHFÜHRUNG DER VERSUCHE****1. Einleitung**

Für diesen Anhang gelten die Begriffsbestimmungen der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates⁽¹⁾.

Mit der Untersuchung des Abbaus von Rückständen in essbaren Geweben oder Eiern, Milch und Honig, die von behandelten Tieren gewonnen wurden, soll festgestellt werden, unter welchen Bedingungen und in welchem Umfang Rückstände in von behandelten Tieren stammenden Lebensmitteln bestehen bleiben. Außerdem dienen diese Untersuchungen dazu, Wartezeiten festzulegen.

Bei Tierarzneimitteln, die für zur Nahrungsmittelerzeugung genutzte Tiere bestimmt sind, muss aus den Rückstandsunterlagen Folgendes hervorgehen:

1. in welchem Umfang und wie lange Rückstände der Tierarzneimittel oder deren Metaboliten in den essbaren Geweben oder in Milch, Eiern und/oder Honig der behandelten Tiere bestehen bleiben;
2. dass es möglich ist, realistische Wartezeiten festzulegen, die in der Tierzucht auch praktisch eingehalten werden können, um alle Risiken für die Gesundheit der Verbraucher von Lebensmitteln, die von behandelten Tieren stammen, sowie Schwierigkeiten in der industriellen Lebensmittelbearbeitung und -verarbeitung zu vermeiden;
3. dass die Analyseverfahren, die für die Untersuchung des Abbaus von Rückständen verwendet werden, hinreichend validiert sind, so dass mit der erforderlichen Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die vorgelegten Rückstandsdaten als Grundlage für die Festsetzung einer Wartezeit ausreichen.

2. Stoffwechsel und Rückstandskinetik**2.1. Pharmakokinetik (Absorption, Verteilung, Stoffwechsel, Ausscheidung)**

Es ist eine Zusammenfassung der Pharmakokinetik-Daten samt Querverweisen auf die Pharmakokinetik-Studien an Zieltierarten einzureichen, die nach Teil 4 vorzulegen sind. Der komplette Studienbericht braucht nicht vorgelegt zu werden.

Zweck der pharmakokinetischen Studien über Rückstände von Tierarzneimitteln ist die Bewertung der Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung des Arzneimittels in der Zieltierart.

Das Fertigerzeugnis oder eine Formulierung, die bei der Bioverfügbarkeit vergleichbare Eigenschaften wie das Fertigerzeugnis aufweist, sind der Zieltierart in der höchsten empfohlenen Dosis zu verabreichen.

Der Absorptionsgrad des Tierarzneimittels ist unter Berücksichtigung der Verabreichungsart genau zu beschreiben. Sofern nachgewiesen ist, dass die systemische Absorption von Arzneimitteln, die zur Oberflächenbehandlung bestimmt sind, unerheblich ist, sind keine weiteren Rückstandsversuche erforderlich.

Die Verteilung des Tierarzneimittels im Zieltier ist zu beschreiben; die Möglichkeit der Plasmaproteinbindung oder des Übergangs in Milch oder Eier und der Akkumulation von lipophilen Verbindungen sind zu untersuchen.

Die Wege, über die das Tierarzneimittel von dem Zieltier ausgeschieden wird, sind zu beschreiben. Die wichtigsten Metaboliten sind festzustellen und zu charakterisieren.

2.2. Abbau von Rückständen

Zweck dieser Versuche, durch die die Geschwindigkeit gemessen wird, mit der Rückstände im Zieltier nach der letzten Verabreichung des Arzneimittels abgebaut werden, ist die Bestimmung von Wartezeiten.

⁽¹⁾ ABl. L 224 vom 18.8.1990, S. 1.

▼M2

Mit ausreichender Häufigkeit sind die Rückstandsmengen nach Verabreichung der letzten Dosis des Tierarzneimittels an das Versuchstier durch validierte Analyseverfahren zu bestimmen; die technischen Verfahren sowie die Verlässlichkeit und Empfindlichkeit der angewandten Methoden sind zu spezifizieren.

3. Methoden der Rückstandsanalyse

Die in den Studien über den Abbau von Rückständen verwendeten Analyseverfahren sind ausführlich zu beschreiben.

Folgende Merkmale sind zu beschreiben:

- Spezifität,
- Genauigkeit,
- Präzision,
- Nachweisgrenze,
- Bestimmungsgrenze,
- Durchführbarkeit und Anwendbarkeit unter normalen Laborbedingungen,
- Empfindlichkeit gegenüber Störungen,
- Stabilität entstandener Rückstände.

Die Eignung der vorgeschlagenen Analysemethoden ist vor dem Hintergrund des wissenschaftlichen und technischen Kenntnisstands zum Zeitpunkt der Antragstellung zu bewerten.

Das Analyseverfahren ist in einem international anerkannten Format zu präsentieren.

KAPITEL II: VORLAGE DER ANGABEN UND UNTERLAGEN**1. Identifikation des Arzneimittels**

Die bei den Versuchen verwendeten Tierarzneimittel sind anhand folgender Merkmale zu identifizieren:

- Zusammensetzung,
- physikalische und chemische Versuchsergebnisse (Stärke und Reinheit) für die betreffenden Chargen;
- Identifizierung der Charge,
- Beziehung zum Fertigerzeugnis,
- spezifische Aktivität und radiologische Reinheit markierter Stoffe,
- Position markierter Atome im Molekül.

Das Dossier über Rückstandsversuche muss Folgendes umfassen:

- eine Aufstellung aller in das Dossier aufgenommenen Studien,
- eine Erklärung, dass alle dem Antragsteller zum Zeitpunkt der Einreichung bekannten Daten — sowohl günstige als auch ungünstige — aufgenommen wurden,
- eine Begründung für die etwaige Auslassung eines Studientyps,
- eine Erklärung für die Aufnahme eines alternativen Studientyps,
- eine Erörterung der Frage, inwieweit eine Studie, die noch aus der Zeit vor Einführung der Guten Laborpraxis stammt, für die Gesamtrisikobeurteilung relevant ist,
- ein Vorschlag zur Wartezeit.

Der Studienbericht enthält Folgendes:

- eine Kopie der Studienplanung (Protokoll),
- gegebenenfalls eine Erklärung, dass die Gute Laborpraxis eingehalten wurde,
- eine Beschreibung der angewandten Methoden sowie der verwendeten Geräte und Materialien,

▼ M2

- eine Beschreibung der erzielten Ergebnisse, die so ausführlich sein muss, dass die Ergebnisse unabhängig von ihrer Interpretation durch den Autor kritisch bewertet werden können,
- gegebenenfalls eine statistische Analyse der Ergebnisse,
- eine Erörterung der Ergebnisse,
- eine objektive Erörterung der erzielten Ergebnisse mit Vorschlägen für die erforderlichen Wartezeiten, um sicherzustellen, dass in den von behandelten Tieren stammenden Lebensmitteln keine Rückstände vorhanden sind, die eine Gefahr für den Menschen darstellen könnten.

TEIL 4: VORKLINISCHE UND KLINISCHE PRÜFUNGEN

Die Angaben und Unterlagen, die dem Genehmigungsantrag gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe j dritter Gedankenstrich beizufügen sind, müssen den folgenden Vorschriften entsprechen.

KAPITEL I: VORKLINISCHE VORSCHRIFTEN

Es sind vorklinische Studien erforderlich, um die pharmakologische Aktivität und die Verträglichkeit des Arzneimittels festzustellen.

A. Pharmakologie*A.1. Pharmakodynamik*

Die pharmakodynamischen Wirkungen der im Tierarzneimittel enthaltenen Wirkstoffe sind zu charakterisieren.

Zunächst müssen der Wirkungsmechanismus und die pharmakologischen Auswirkungen, auf denen die empfohlene praktische Anwendung basiert, angemessen beschrieben werden. Die Ergebnisse sind quantitativ darzustellen (beispielsweise durch Dosis-Wirkungs-Kurven, Zeit-Wirkungs-Kurven usw.) und sofern möglich durch Vergleich mit einem Stoff, dessen Wirkung gut bekannt ist. Wird für einen Stoff eine stärkere Wirksamkeit behauptet, ist der Unterschied nachzuweisen und aufzuzeigen, dass er statistisch signifikant ist.

Ferner ist eine pharmakologische Gesamtbeurteilung des Wirkstoffes mit besonderem Verweis auf mögliche sekundäre pharmakologische Wirkungen vorzulegen. Generell sind die Wirkungen auf die wichtigsten Körperfunktionen zu untersuchen.

Jeder Einfluss der anderen Eigenschaften des Arzneimittels (wie etwa der Verabreichungsweg oder die Formulierung) auf die pharmakologische Aktivität des Wirkstoffes muss untersucht werden.

Die Untersuchungen sind zu intensivieren, wenn die empfohlene Dosis jene Dosis erreicht, bei der wahrscheinlich Nebenwirkungen auftreten.

Sofern es sich bei den Versuchsmethoden nicht um Standardverfahren handelt, sind sie so genau zu beschreiben, dass sie reproduzierbar sind, und der Versuchsleiter muss ihre Validierung nachweisen. Die Versuchsergebnisse sind klar und deutlich darzulegen und für bestimmte Versuchstypen ist die statistische Signifikanz anzugeben.

Sofern keine stichhaltigen Gegenargumente vorgelegt werden können, ist jede quantitative Änderung von Reaktionen aufgrund wiederholter Verabreichung des Stoffes ebenfalls zu untersuchen.

Fixe Arzneimittelkombinationen können entweder aus pharmakologischen Gründen oder auf klinische Indikation hin verabreicht werden. Im ersten Fall müssen die pharmakodynamischen und/oder pharmakokinetischen Untersuchungen jene Wechselwirkungen nachweisen, die den Wert der Arzneimittelkombination im klinischen Einsatz ausmachen könnten. Im zweiten Fall, in dem eine wissenschaftliche Begründung für die Arzneimittelkombination durch klinische Prüfungen angestrebt wird, ist festzustellen, ob die von der Arzneimittelkombination erwarteten Wirkungen am Tier nachgewiesen werden können, wobei zumindest die Schwere aller Nebenwirkungen zu prüfen ist. Sofern eine Kombination einen neuen Wirkstoff enthält, muss dieser zuvor eingehend untersucht worden sein.

A.2. Resistenzentwicklung

Bei Tierarzneimitteln sind gegebenenfalls Angaben über das mögliche Auftreten resistenter Organismen von klinischer Relevanz erforderlich. Dabei ist besonders

▼ M2

wichtig, durch welchen Mechanismus sich derartige Resistenzen entwickeln. Der Antragsteller muss Maßnahmen vorschlagen, durch die sich die Entwicklung einer Resistenz gegen den Verwendungszweck des Tierarzneimittels begrenzen lässt.

Gegebenenfalls sind Querverweise zu den in Teil 3 aufgeführten Angaben zu machen.

A.3. Pharmakokinetik

Im Rahmen einer Beurteilung der klinischen Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels sind Angaben über die grundlegenden pharmakokinetischen Abläufe bei einem neuen Wirkstoff erforderlich.

Die Zielsetzung pharmakokinetischer Studien bei der Zieltierart lässt sich in folgende drei Kernbereiche unterteilen:

- i) Beschreibung der Pharmakokinetik, die zur Festlegung von Basisparametern führt,
- ii) Anwendung dieser Parameter zur Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Dosierungsschema, Plasma- und Gewebekonzentration im zeitlichen Verlauf und pharmakologischen, therapeutischen oder toxischen Wirkungen,
- iii) gegebenenfalls pharmakokinetischer Vergleich der verschiedenen Zieltierarten und Untersuchung der Frage, ob eventuelle Unterschiede zwischen den Arten Folgen für die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels bei der Zieltierart haben.

Bei der Zieltierart sind pharmakokinetische Studien in der Regel als Ergänzung der pharmakodynamischen Studien für eine fundierte Festlegung von wirksamen Dosierungsschemata (Verabreichungsweg und -ort, Dosis, Dosierungsintervalle, Anzahl der Verabreichungen usw.) erforderlich. Zusätzliche pharmakokinetische Studien können erforderlich werden, um Dosierungsschemata im Einklang mit bestimmten Populationsvariablen festlegen zu können.

Würden pharmakokinetische Studien gemäß Teil 3 eingereicht, können Querverweise auf diese Studien aufgenommen werden.

Bei neuen Kombinationen bekannter Stoffe, die im Einklang mit den Bestimmungen dieser Richtlinie untersucht wurden, sind keine pharmakokinetischen Untersuchungen der fixen Kombination erforderlich, wenn nachgewiesen werden kann, dass die Verabreichung der Wirkstoffe als fixe Kombination ihre pharmakokinetischen Eigenschaften nicht verändert.

Es müssen geeignete Untersuchungen der biologischen Verfügbarkeit zur Feststellung der Bioäquivalenz durchgeführt werden:

- wenn ein neuformuliertes Tierarzneimittel mit einem bereits bestehenden verglichen wird;
- falls es für den Vergleich einer/eines neuen mit einer/einem bestehenden Verabreichungsart bzw. -weg erforderlich ist.

B. Verträglichkeit bei den Zieltierarten

Die lokale und systemische Verträglichkeit des Tierarzneimittels ist bei den Zieltierarten zu untersuchen. Zweck dieser Studien ist es, Anzeichen von Unverträglichkeit zu beschreiben und einen angemessenen Sicherheitsspielraum bei Anwendung der empfohlenen Verabreichungswege aufzuzeigen. Dies lässt sich durch Erhöhung der therapeutischen Dosis und/oder durch Verlängerung der Behandlungsdauer erreichen. Das Versuchsprotokoll muss detaillierte Angaben zu allen erwarteten pharmakologischen Wirkungen und allen Nebenwirkungen enthalten.

KAPITEL II: KLINISCHE VORSCHRIFTEN**1. Allgemeine Grundsätze**

Zweck der klinischen Prüfungen ist es, die Wirkung des Tierarzneimittels nach Verabreichung gemäß dem vorgeschlagenen Dosierungsschema und über den vorgeschlagenen Verabreichungsweg nachzuweisen oder zu erhärten, und seine Indikationen und Gegenanzeigen je nach Tierart, Alter, Rasse und Geschlecht sowie die Anweisungen zum Gebrauch und mögliche Nebenwirkungen zu spezifizieren.

Die Versuchsdaten sind durch Daten zu bestätigen, die unter üblichen Feldbedingungen gewonnen wurden.

▼M2

Von begründeten Ausnahmen abgesehen, sind klinische Prüfungen mit Kontrolltieren (kontrollierte klinische Prüfungen) durchzuführen. Die Ergebnisse, die zur Wirksamkeit erzielt wurden, sollten mit jenen bei der Zieltierart verglichen werden, die ein Tierarzneimittel, welches in der Gemeinschaft für dieselben Indikationen bei derselben Zieltierart zugelassen ist, oder ein Placebo oder gar keine Behandlung erhalten hat. Alle erzielten Ergebnisse, ob positiv oder negativ, sind zu melden.

Bei Entwurf des Prüfplans, Analyse und Bewertung der klinischen Prüfungen sind feststehende statistische Grundsätze zu befolgen, andernfalls ist dies zu begründen.

Bei Tierarzneimitteln, die in erster Linie als Leistungssteigerer eingesetzt werden sollen, ist insbesondere zu beachten:

1. Ertrag des tierischen Erzeugnisses;
2. Qualität des tierischen Erzeugnisses (organoleptische, nutritive, hygienische und technologische Eigenschaften);
3. nutritiver Wirkungsgrad und Wachstum der Zieltierart;
4. allgemeiner Gesundheitszustand der Zieltierart.

2. Durchführung der klinischen Prüfungen

Alle veterinärklinischen Prüfungen sind entsprechend einem detaillierten Prüfplan durchzuführen.

Klinische Feldversuche sind gemäß den feststehenden Grundsätzen der guten klinischen Praxis durchzuführen, sofern nicht anders begründet.

Vor Beginn jedes Feldversuchs ist die in voller Kenntnis der Sachlage erteilte Zustimmung des Eigentümers der Versuchstiere einzuholen und zu dokumentieren. Insbesondere muss der Eigentümer der Tiere schriftlich über die Folgen einer Teilnahme an den Prüfungen im Hinblick auf die anschließende Beseitigung behandelter Tiere oder die Herstellung von Lebensmitteln aus behandelten Tieren informiert werden. Eine vom Tiereigentümer gegengezeichnete und datierte Kopie dieser Mitteilung ist den Prüfunterlagen beizufügen.

Außer bei als Blindversuch durchgeführten Feldversuchen gelten die Artikel 55, 56 und 57 sinngemäß für die Etikettierung von Formulierungen, die zur Anwendung bei tiermedizinischen Feldversuchen bestimmt sind. In jedem Fall ist der Hinweis „Nur für tiermedizinische Feldversuche“ deutlich sichtbar und unlöschbar auf der Etikettierung anzubringen.

KAPITEL III: ANGABEN UND UNTERLAGEN

Das Dossier über die Wirksamkeit muss alle vorklinischen und klinischen Unterlagen und/oder Prüfungsergebnisse enthalten, unabhängig davon, ob sie günstig oder ungünstig für die Tierarzneimittel ausgefallen sind, damit eine objektive Gesamtbeurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels ermöglicht wird.

1. Ergebnisse der vorklinischen Prüfungen

Sofern möglich, sind Angaben zu den Ergebnissen folgender Versuche zu machen:

- a) Versuche zum Nachweis pharmakologischer Wirkungen;
- b) Versuche zum Nachweis der pharmakodynamischen Mechanismen, die der therapeutischen Wirkung zugrunde liegen;
- c) Versuche zum Nachweis des pharmakokinetischen Hauptprofils;
- d) Versuche zum Nachweis der Sicherheit für die Zieltiere;
- e) Versuche zur Erforschung von Resistenzen.

Sofern während der Versuche unerwartete Ergebnisse auftreten, sind diese im Detail anzugeben.

Zusätzlich sind bei allen vorklinischen Prüfungen folgende Angaben vorzulegen:

- a) eine Zusammenfassung;
- b) ein ausführliches Versuchsprotokoll mit einer Beschreibung der angewandten Methoden, Geräte und Materialien, mit Angaben wie Tierart, Alter, Gewicht,

▼ M2

Geschlecht, Anzahl, Rasse oder Stamm der Tiere, Identifizierung der Tiere, Dosis sowie Verabreichungsweg und -schema;

- c) gegebenenfalls eine statistische Analyse der Ergebnisse;
- d) eine objektive Erörterung der erzielten Ergebnisse mit Schlussfolgerungen zu Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels.

Werden diese Daten gar nicht oder nur teilweise angegeben, ist dies zu begründen.

2. Ergebnisse der klinischen Prüfungen

Alle Angaben sind von jedem Versuchsleiter bei individueller Behandlung auf einzelnen Datenblättern und bei Behandlung von Tiergruppen auf kollektiven Datenblättern festzuhalten.

Die Angaben sind in folgender Form vorzulegen:

- a) Name, Anschrift, Funktion und Qualifikationen des Versuchsleiters;
- b) Ort und Zeitpunkt der Behandlung; Name und Anschrift des Tiereigentümers;
- c) detailliertes klinisches Versuchsprotokoll mit einer Beschreibung der angewandten Methoden (einschließlich Randomisierung und blinde Versuchsanordnung), Angaben wie Verabreichungsweg und Verabreichungsschema, Dosis, Identifizierung der Versuchstiere, Art, Rasse oder Stamm der Tiere, Alter, Gewicht, Geschlecht sowie physiologischer Status;
- d) Tierhaltungs- und Fütterungsmethoden unter Angabe der Zusammensetzung des Futters sowie von Art und Menge etwaiger Futterzusätze;
- e) Krankengeschichte (möglichst vollständig), Auftreten und Verlauf aller zwischenzeitlich auftretenden Erkrankungen;
- f) Diagnose und Diagnosehilfen;
- g) klinische Anzeichen, möglichst entsprechend herkömmlichen Kriterien;
- h) genaue Identifizierung der in der klinischen Prüfung verwendeten Formulierung des Tierarzneimittels sowie die physikalischen und chemischen Versuchsergebnisse für die betreffenden Chargen;
- i) Dosierung des Tierarzneimittels, Art, Weg und Häufigkeit der Verabreichung und gegebenenfalls Vorsichtsmaßnahmen während der Verabreichung (Injektionsdauer usw.);
- j) Behandlungsdauer und anschließender Beobachtungszeitraum;
- k) alle Einzelheiten über andere Tierarzneimittel, die im Untersuchungszeitraum vor oder gleichzeitig mit dem geprüften Präparat verabreicht wurden, und im letzteren Fall detaillierte Angaben über etwaige beobachtete Wechselwirkungen;
- l) sämtliche Ergebnisse der klinischen Prüfungen mit umfassender Beschreibung der Ergebnisse, die auf den Wirksamkeitskriterien und den Endpunkten basieren, welche im klinischen Versuchsprotokoll angegeben sind, und gegebenenfalls mit den Ergebnissen der statistischen Analysen;
- m) alle Angaben über beobachtete unerwünschte Ereignisse, ob schädlich oder unschädlich, und über alle getroffenen Gegenmaßnahmen; der Zusammenhang zwischen Ursache und Wirkung ist, sofern möglich, zu untersuchen;
- n) gegebenenfalls die Auswirkungen auf die Nutzleistung der Tiere;
- o) Auswirkungen auf die Qualität der von den behandelten Tieren stammenden Lebensmittel, insbesondere bei Tierarzneimitteln, die die Produktion steigern sollen;
- p) eine Schlussfolgerung über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in jedem Einzelfall oder, wenn es um eine bestimmte Massenbehandlung geht, in zusammengefasster Form im Hinblick auf die Häufigkeit oder andere geeignete Variablen.

Bleibt einer der unter den Buchstaben a bis p aufgeführten Punkte unberücksichtigt, ist dies zu begründen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Tierarzneimittels muss alle notwendigen Vorkehrungen treffen, um sicherzustellen, dass die Originalunterlagen, die die Grundlage der vorgelegten Daten darstellen, mindestens fünf Jahre nach Ablauf der Genehmigung aufbewahrt werden.

▼ M2

Für jede klinische Prüfung müssen die klinischen Beobachtungen in einer Gesamtschau der Versuche und ihrer Ergebnisse unter besonderer Berücksichtigung folgender Angaben zusammengefasst werden:

- a) Anzahl der Kontroll- und Versuchstiere, die entweder individuell oder kollektiv behandelt wurden, mit einer Aufschlüsselung in Bezug auf Art, Rasse oder Stamm, Alter und Geschlecht;
- b) Anzahl der vorzeitig aus den Prüfungen herausgenommenen Tiere mit entsprechender Begründung;
- c) bei Kontrolltieren die Angabe, ob sie:
 - keine Behandlung erhalten haben,
 - ein Placebo erhalten haben,
 - ein anderes Tierarzneimittel erhalten haben, welches in der Gemeinschaft für dieselbe Indikation bei denselben Zieltierarten zugelassen ist,
 - den in Prüfung befindlichen Wirkstoff in einer anderen Formulierung bzw. auf einem anderen Verabreichungsweg erhalten haben;
- d) Häufigkeit des Auftretens der beobachteten Nebenwirkungen;
- e) gegebenenfalls Beobachtungen zur Auswirkung auf die Nutzleistung der Tiere;
- f) ausführliche Angaben zu Versuchstieren, die wegen ihres Alters sowie der Zucht- oder Fütterungsmethoden oder angesichts ihres Verwendungszwecks größeren Risiken ausgesetzt sein können, oder zu Tieren, deren physiologischer oder pathologischer Zustand besondere Aufmerksamkeit erfordert;
- g) eine statistische Auswertung der Ergebnisse.

Schließlich muss der Versuchsleiter allgemeine Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen und insbesondere alle Informationen zu Indikationen und Gegenanzeigen, Dosierung und durchschnittlicher Behandlungsdauer sowie gegebenenfalls allen beobachteten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Zusatzstoffen in Futtermitteln sowie allen während der Behandlung zu treffenden besonderen Vorkehrungen und die möglicherweise beobachteten klinischen Symptome einer Überdosierung ziehen.

Bei fixen Arzneimittelkombinationen muss der Versuchsleiter auch Schlussfolgerungen in Bezug auf die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit des Arzneimittels im Vergleich zu der gesonderten Verabreichung der betreffenden Wirkstoffe ziehen.

TITEL II

VORSCHRIFTEN FÜR IMMUNOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL

Unbeschadet der besonderen Vorschriften des Gemeinschaftsrechts über die Eindämmung und Bekämpfung bestimmter infektiöser Tierkrankheiten gelten für immunologische Tierarzneimittel die nachstehenden Vorschriften, es sei denn die Arzneimittel sind, wie in Titel III und in den einschlägigen Leitlinien festgelegt, für die Anwendung bei gewissen Arten und bestimmten Indikationen bestimmt.

TEIL 1: *ZUSAMMENFASSUNG DER UNTERLAGEN*

A. ADMINISTRATIVE ANGABEN

Für das immunologische Tierarzneimittel, auf das sich der Antrag bezieht, sind der Name, der Name des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe zusammen mit der biologischen Aktivität, der Potenz oder dem Titer, die Darreichungsform sowie gegebenenfalls Art und Form der Anwendung anzugeben; ferner ist eine Beschreibung der endgültigen Aufmachung des Erzeugnisses samt Verpackung, Etikettierung und Packungsbeilage vorzulegen. Verdünnungsmittel können zusammen mit den Impfstoffampullen oder getrennt verpackt sein.

Die Unterlagen müssen auch Informationen über die Verdünnungsmittel enthalten, die zur Fertigstellung des endgültigen Impfstoffs erforderlich sind. Ein immunologisches Tierarzneimittel gilt als ein einziges Arzneimittel, selbst wenn mehrere Verdünnungsmittel benötigt werden, so dass sich verschiedene Zubereitungen des Fertigarzneimittels herstellen lassen, die für verschiedene Verabreichungswege oder -arten gedacht sind.

▼ M2

Es sind der Name und die Anschrift des Antragstellers, der Name und die Anschrift des Herstellers und der Unternehmensstandorte, an denen die einzelnen Herstellungs- und Prüfungsschritte erfolgt sind, (einschließlich des Herstellers des Fertigprodukts und der Hersteller der Wirkstoffe) sowie gegebenenfalls der Name und die Anschrift des Importeurs anzugeben.

Der Antragsteller muss die Anzahl und Titel der zur Begründung des Antrags eingereichten Unterlagen sowie die gegebenenfalls vorgelegten Muster angeben.

Den administrativen Angaben sind Kopien eines Belegs dafür beizufügen, dass der Hersteller berechtigt ist, immunologische Tierarzneimittel gemäß Artikel 44 herzustellen. Außerdem ist eine Liste der in der Produktionsstätte verwendeten Organismen vorzulegen.

Der Antragsteller muss ein Verzeichnis der Länder vorlegen, in denen eine Zulassung gewährt worden ist, sowie ein Verzeichnis der Länder, in denen ein Antrag vorgelegt oder abgelehnt worden ist.

B. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Der Antragsteller muss eine Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels gemäß Artikel 14 vorschlagen.

Für die Beschriftung der Primärverpackung und der äußeren Umhüllung sowie für die Packungsbeilage, falls eine solche gemäß Artikel 61 erforderlich ist, ist gemäß Titel V dieser Richtlinie ein Textvorschlag vorzulegen. Zusätzlich muss der Antragsteller ein oder mehrere Muster oder Modelle der endgültigen Aufmachung(en) des Tierarzneimittels in mindestens einer Amtssprache der Europäischen Union vorlegen; das Modell kann nach vorheriger Zustimmung der zuständigen Behörde auf elektronischem Wege und in schwarz-weiß vorgelegt werden.

C. AUSFÜHRLICHE KRITISCHE ZUSAMMENFASSUNGEN

Jede ausführliche kritische Zusammenfassung gemäß Artikel 12 Absatz 3 Unterabsatz 2 ist auf der Grundlage des wissenschaftlichen Kenntnisstands zum Zeitpunkt der Antragstellung auszuarbeiten. Sie muss eine Bewertung der verschiedenen Prüfungen und Versuche enthalten, die Bestandteile des Antragsdossiers sind, und alle für die Beurteilung von Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des immunologischen Tierarzneimittels relevanten Punkte behandeln. Die Ergebnisse der vorgelegten Prüfungen und Versuche sind detailliert aufzuführen und es sind genaue Quellenangaben zu machen.

In einem Anhang zu den ausführlichen kritischen Zusammenfassungen sind alle wichtigen Daten zusammenzufassen, und zwar möglichst in Form einer Tabelle oder Grafik. Die ausführlichen kritischen Zusammenfassungen müssen genaue Querverweise zu den Angaben im Zulassungsdossier aufweisen.

Die ausführlichen kritischen Zusammenfassungen sind zu unterzeichnen und zu datieren; außerdem sind Angaben zum Ausbildungsprofil und zur Berufserfahrung des Verfassers zu machen. Die beruflichen Beziehungen zwischen Verfasser und Antragsteller sind darzulegen.

TEIL 2: *CHEMISCHE, PHARMAZEUTISCHE UND BIOLOGISCHE/MIKROBIOLOGISCHE DATEN (QUALITÄT)*

Alle Prüfverfahren müssen die erforderlichen Kriterien für die Analyse und Kontrolle der Qualität der Ausgangsstoffe und des Fertigerzeugnisses erfüllen und sie müssen validiert sein. Die Ergebnisse der Validierungsstudien sind vorzulegen. Von allen gegebenenfalls verwendeten besonderen Geräten und Anlagen sind genaue Beschreibungen und, sofern möglich, eine grafische Darstellung beizufügen. Die Formeln der Laborreagenzien sind gegebenenfalls durch die Herstellungsmethode zu ergänzen.

Bei Prüfverfahren, die im Europäischen Arzneibuch oder im Arzneibuch eines Mitgliedstaats enthalten sind, kann diese Beschreibung durch einen detaillierten Verweis auf das betreffende Arzneibuch ersetzt werden.

Sofern verfügbar, sind die im Europäischen Arzneibuch verzeichneten chemischen und biologischen Referenzmaterialien zu verwenden. Falls andere Referenzzubereitungen und -standards verwendet werden, sind diese anzugeben und ausführlich zu beschreiben.

▼M2**A. ZUSAMMENSETZUNG NACH ART UND MENGE DER BESTANDTEILE****1. Zusammensetzung nach Art**

Unter „Zusammensetzung nach Art“ aller Bestandteile des immunologischen Tierarzneimittels versteht man die Bezeichnung oder Beschreibung

- der Wirkstoffe;
- der Bestandteile des Adjuvans;
- der Bestandteile der verwendeten Hilfsstoffe, und zwar unabhängig von Art und Menge dieser Bestandteile, einschließlich der Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Emulgatoren, Farbstoffe, Geschmacks- und Aromastoffe, Marker usw.;
- der Bestandteile der Darreichungsform, die dem Tier verabreicht wird.

Diese Angaben sind durch alle zweckdienlichen Auskünfte über das Behältnis und gegebenenfalls die Art seines Verschlusses sowie durch genaue Angaben über Vorrichtungen, mit denen das immunologische Tierarzneimittel angewandt oder verabreicht wird und die mit dem Mittel geliefert werden, zu vervollständigen. Wird die Vorrichtung nicht mit dem immunologischen Tierarzneimittel geliefert, sind zweckdienliche Angaben zur Vorrichtung zu machen, sofern dies für die Beurteilung des Arzneimittels erforderlich ist.

2. Allgemein gebräuchliche Bezeichnungen

Für die gebräuchlichen Bezeichnungen zur Beschreibung der Bestandteile eines Tierarzneimittels ist unbeschadet der in Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe c dieser Richtlinie vorgesehenen Angaben Folgendes maßgeblich:

- Bei den im Europäischen Arzneibuch oder, falls dort nicht vorhanden, im Arzneibuch eines Mitgliedstaats aufgeführten Stoffen muss die in der betreffenden Monografie enthaltene Hauptbezeichnung verwendet werden, die für alle diese Stoffe verpflichtend wird, und zwar unter Bezugnahme auf das fragliche Arzneibuch.
- Bei den übrigen Stoffen ist der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlene internationale Freiname, der durch einen weiteren Freinamen ergänzt werden kann, oder, falls ein solcher nicht vorhanden ist, die genaue wissenschaftliche Bezeichnung zu verwenden. Stoffe ohne internationale Freinamen oder ohne genaue wissenschaftliche Bezeichnung werden durch Angabe von Ursprung und Entstehungsart bezeichnet, wobei gegebenenfalls nähere zweckdienliche Angaben beizufügen sind.
- Bei färbenden Stoffen ist die „E“-Nummer gemäß der Richtlinie 78/25/EWG zu verwenden.

3. Zusammensetzung nach Menge

Was die „Zusammensetzung nach Menge“ der Wirkstoffe eines immunologischen Tierarzneimittels betrifft, so ist, sofern möglich, die Anzahl der Organismen, der spezifische Proteingehalt, die Masse, die Zahl der internationalen Einheiten oder Einheiten biologischer Aktivität entweder je Dosierungseinheit oder Volumen und, in Bezug auf das Adjuvans und die Bestandteile der Hilfsstoffe, die Masse oder das Volumen von jedem einzelnen von ihnen unter angemessener Berücksichtigung der im folgenden Abschnitt B genannten Einzelheiten genau anzugeben.

Sofern eine internationale Einheit biologischer Aktivität festgelegt wurde, ist diese anzuwenden.

Die Einheiten biologischer Aktivität, für die keine veröffentlichten Daten bestehen, sind so auszudrücken, dass eine eindeutige Aussage über die Wirksamkeit der Bestandteile getroffen wird, z. B. durch Angabe der immunologischen Wirkung, auf der die Methode der Dosisbestimmung basiert.

4. Produktentwicklung

Es müssen erläuternde Angaben zu Zusammensetzung, Bestandteilen und Behältnissen gemacht und durch wissenschaftliche Daten über die Produktentwicklung ergänzt werden. Wirkstoffzuschläge sind anzugeben und zu begründen.

▼ **M2****B. BESCHREIBUNG DER HERSTELLUNGSWEISE**

Die Beschreibung der Herstellungsweise, die dem Antrag auf Zulassung gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstabe d beizufügen ist, muss eine ausreichende Beschreibung der Art der Herstellungsschritte geben.

Zu diesem Zweck ist mindestens Folgendes anzugeben:

- die verschiedenen Herstellungsstufen (einschließlich Antigenproduktion und Reinigungsverfahren), so dass eine Beurteilung der Reproduzierbarkeit des Herstellungsverfahrens sowie der Risiken nachteiliger Auswirkungen auf das Fertigerzeugnis, wie mikrobiologische Kontaminierung, möglich ist; die Validierung der Hauptproduktionsschritte und die Validierung des gesamten Produktionsprozesses sind nachzuweisen, wobei die Ergebnisse von drei nach dem beschriebenen Verfahren in Folge produzierten Chargen vorzulegen sind;
- bei kontinuierlicher Herstellung, umfassende Angaben über die Maßnahmen zur Sicherung der Homogenität und gleichbleibenden Qualität jeder Charge des Fertigerzeugnisses;
- Auflistung aller Stoffe in der jeweiligen Stufe ihres Einsatzes, einschließlich jener, die während des Herstellungsvorgangs nicht zurückgewonnen werden können;
- die Mischung im Einzelnen mit mengenmäßiger Angabe aller verwendeten Stoffe;
- die Herstellungsstufen, bei denen Proben für die produktionsbegleitenden Kontrolluntersuchungen entnommen wurden.

C. HERSTELLUNG UND KONTROLLE DER AUSGANGSSTOFFE

Ausgangsstoffe im Sinne dieses Abschnitts sind alle Bestandteile, die zur Herstellung des immunologischen Tierarzneimittels verwendet werden. Zur Herstellung des Wirkstoffes verwandte Kulturmedien, die sich aus mehreren Bestandteilen zusammensetzen, gelten als ein einziger Ausgangsstoff. Trotzdem muss die Zusammensetzung nach Art und Menge jedes Kulturmediums angegeben werden, falls die Behörden der Auffassung sind, dass diese Informationen wichtig für die Qualität des Fertigerzeugnisses und etwaige dadurch bedingte Risiken sind. Wird für die Zubereitung dieser Kulturmedien Material tierischen Ursprungs verwendet, müssen auch die Tierart und das verwendete Gewebe daraus hervorgehen.

Das Dossier muss die Spezifikationen sowie Informationen über die Qualitätskontrollprüfungen, die für alle Chargen von Ausgangsstoffen durchzuführen sind, und die Ergebnisse für eine Charge aller verwendeten Bestandteile umfassen und ist gemäß den folgenden Bestimmungen vorzulegen.

1. In Arzneibüchern aufgeführte Ausgangsstoffe

Die Monografien des Europäischen Arzneibuchs gelten für alle darin aufgeführten Ausgangsstoffe.

Bei allen anderen Stoffen kann jeder Mitgliedstaat verlangen, dass bei der in seinem Hoheitsgebiet erfolgenden Herstellung die Vorschriften seines Arzneibuchs eingehalten werden.

Die Bestimmungen des Artikels 12 Absatz 3 Buchstabe i gelten als erfüllt, wenn die Bestandteile den Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines der Mitgliedstaaten entsprechen. In diesem Fall kann die Beschreibung der Analysemethoden durch eine detaillierte Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch ersetzt werden.

Färbende Stoffe müssen in jedem Fall den Vorschriften der Richtlinie 78/25/EWG genügen.

Die bei jeder einzelnen Charge der Ausgangsstoffe durchzuführenden Routineprüfungen müssen den Angaben im Antrag auf Zulassung entsprechen. Werden andere als die im Arzneibuch angegebenen Versuche durchgeführt, so ist der Nachweis zu erbringen, dass die Ausgangsstoffe den Qualitätsanforderungen dieses Arzneibuchs entsprechen.

Die zuständigen Behörden können vom Antragsteller geeignetere Spezifikationen verlangen, wenn eine Spezifikation oder sonstige Bestimmungen einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats unter Umständen nicht genügt, um die Qualität der Stoffe zu gewährleisten. Die für das betreffende Arzneibuch zuständigen Behörden werden auf den vermuteten Mangel hingewiesen.

▼ **M2**

Ist ein Ausgangsstoff weder im Europäischen Arzneibuch noch im Arzneibuch eines Mitgliedstaats beschrieben, kann die Übereinstimmung mit der Monografie des Arzneibuchs eines Drittlandes akzeptiert werden; in solchen Fällen muss der Antragsteller eine Kopie der Monografie vorlegen, wenn nötig zusammen mit der Validierung der in der Monografie enthaltenen Prüfverfahren und gegebenenfalls einer Übersetzung.

Werden Ausgangsstoffe tierischen Ursprungs verwendet, müssen sie mit den einschlägigen Monografien einschließlich der allgemeinen Monografien und Kapitel des Europäischen Arzneibuchs übereinstimmen. Die Prüfungen und Kontrollen, die durchgeführt werden, müssen sich für das Ausgangsmaterial eignen.

Der Antragsteller muss durch entsprechende Unterlagen belegen, dass die Ausgangsstoffe und die Herstellung des Tierarzneimittels mit den Anforderungen der „Leitlinien für die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der Spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human- und Tierarzneimittel“ sowie mit der entsprechenden Monografie des Europäischen Arzneibuchs in Einklang stehen. Dieser Nachweis kann durch Eignungszertifikate erbracht werden, die von der Europäischen Direktion für die Qualität von Medikamenten (EDQM) für die einschlägige Monografie des Europäischen Arzneibuchs ausgestellt werden.

2. Nicht in einem Arzneibuch aufgeführte Ausgangsstoffe

2.1. Ausgangsstoffe biologischer Herkunft

Die Beschreibung muss in Form einer Monografie erfolgen.

Sofern möglich, muss die Herstellung von Impfstoffen auf der Grundlage eines Saatgutsystems und angelegter Zellkulturen erfolgen. Für die Herstellung immunologischer Tierarzneimittel, die aus Seren bestehen, sind die Herkunft, der allgemeine Gesundheitszustand und der immunologische Status der für die Herstellung verwendeten Tiere anzugeben und das Ausgangsmaterial muss aus genau definierten Bezugsquellen stammen.

Die Herkunft, auch die geografische Herkunft, und die Entstehung der Ausgangsstoffe sind zu beschreiben und zu dokumentieren. Für gentechnisch veränderte Ausgangsstoffe müssen diese Angaben Einzelheiten enthalten, wie die Beschreibung der Ausgangszellen oder -stämme, den Aufbau des Expressionsvektors (Name, Herkunft, Funktion des Replikons, Promotor, Enhancer und andere Regulatoren), Kontrolle der effektiv eingefügten DNA- oder RNA-Sequenz, oligonukleotide Plasmidvektorsequenzen von in Zellen, zur Kotransfektion verwendetes Plasmid, hinzugefügte oder entfernte Gene, biologische Eigenschaften des fertigen Konstrukts und der exprimierten Gene, Vervielfältigungszahl und genetische Stabilität.

Saatgut, einschließlich Zellbänke und Rohserum für die Antiserumherstellung, sind zum Nachweis ihrer Identität und auf Fremderreger zu prüfen.

Angaben sind zu allen Stoffen biologischer Herkunft zu machen, die in einer der Herstellungsstufen verwendet werden. Die Informationen müssen Folgendes umfassen:

- genaue Angaben zur Herkunft der Stoffe;
- genaue Angaben zu jedem eingesetzten Verarbeitungs-, Reinigungs- und Inaktivierungsverfahren samt Daten über die Validierung dieser Prozesse und der produktionsbegleitenden Kontrollen;
- genaue Angaben zu allen Kontaminationsversuchen, die an jeder Charge des Stoffs durchgeführt wurden.

Wird das Vorhandensein von Fremderregern nachgewiesen oder vermutet, ist das entsprechende Material zu beseitigen oder in äußerst seltenen Ausnahmen und nur unter der Voraussetzung zu verwenden, dass durch die weitere Verarbeitung des Erzeugnisses ihre Beseitigung und/oder Inaktivierung sichergestellt ist; die Beseitigung und/oder Inaktivierung solcher Fremderreger ist nachzuweisen.

Werden Zellkulturen verwendet, muss nachgewiesen werden, dass die Zellmerkmale bis zur höchsten für die Produktion gewählten Anzahl von Passagen unverändert geblieben sind.

Für lebende attenuierte Impfstoffe ist der Nachweis der Stabilität der Attenuierung des Saatmaterials zu erbringen.

Durch Vorlage entsprechender Unterlagen ist nachzuweisen, dass das Saatmaterial, die Zellkulturen, Serumchargen und anderes Material, das von Tierarten stammt, die TSE übertragen können, mit den Vorschriften der „Leitlinien für

▼ **M2**

die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human- und Tierarzneimittel“ sowie mit den Anforderungen der entsprechenden Monografie des Europäischen Arzneibuchs in Einklang stehen. Dieser Nachweis kann durch Eignungszertifikate erbracht werden, die von der Europäischen Direktion für die Qualität von Medikamenten (EDQM) für die einschlägige Monografie des Europäischen Arzneibuchs ausgestellt werden.

Sofern erforderlich, sind Proben der biologischen Ausgangsstoffe oder der in den Prüfverfahren verwendeten Reagenzien vorzulegen, so dass die zuständige Behörde Kontrollprüfungen durchführen lassen kann.

2.2. *Ausgangsstoffe nicht biologischer Herkunft*

Die Beschreibung muss in Form einer Monografie unter folgenden Titeln erfolgen:

- der Name des Ausgangsstoffs, der den Vorschriften von Abschnitt A Punkt 2 entspricht, ist durch handelsübliche oder wissenschaftliche Synonyme zu ergänzen;
- die Beschreibung des Ausgangsstoffs, in ähnlicher Form abgefasst wie eine Beschreibung im Europäischen Arzneibuch;
- die Funktion des Ausgangsstoffs;
- Identifizierungsmethoden;
- etwaige besondere Vorsichtsmaßnahmen, die bei der Lagerung des Ausgangsmaterials erforderlich sind, und, falls erforderlich, dessen Haltbarkeit sind anzugeben.

D. KONTROLLEN WÄHREND DES HERSTELLUNGSPROZESSES

1. Das Dossier muss Angaben zu den Kontrollprüfungen enthalten, die am Zwischenerzeugnis durchgeführt werden, um die Konstanz des Herstellungsverfahrens und die gleichbleibende Qualität des Fertigerzeugnisses festzustellen.
2. Bei inaktivierten oder entgifteten Impfstoffen sind Inaktivierung oder Entgiftung während jedes Produktionslaufs möglichst rasch nach dem Inaktivierungs- oder Entgiftungsvorgang und gegebenenfalls nach der Neutralisierung, aber noch vor dem nächsten Produktionsschritt zu prüfen.

E. KONTROLLEN AM FERTIGERZEUGNIS

Bei allen Prüfungen muss die Beschreibung der Verfahren zur Analyse des Fertigerzeugnisses hinreichend genau für eine Qualitätsbeurteilung sein.

Das Dossier muss Angaben zu den Kontrollprüfungen enthalten, die am Fertigerzeugnis durchgeführt werden. Sofern Testverfahren und Grenzwerte angewandt werden, die nicht in den Monografien des Europäischen Arzneibuchs oder andernfalls in dem Arzneibuch eines Mitgliedstaats aufgeführt sind, muss, wenn geeignete Monografien vorliegen, der Nachweis erbracht werden, dass das Fertigerzeugnis den Qualitätsanforderungen jenes Arzneibuchs für die betreffende Darreichungsform entsprechen würde, wenn es im Einklang mit diesen Monografien geprüft würde. In dem Zulassungsantrag sind die Prüfungen anzugeben, die an repräsentativen Proben jeder Charge des Fertigerzeugnisses durchgeführt werden. Die Häufigkeit der nicht bei jeder Charge durchgeführten Prüfungen ist anzugeben. Es sind Freigabegrenzwerte anzugeben.

Sofern verfügbar, sind die im Europäischen Arzneibuch verzeichneten chemischen und biologischen Referenzmaterialien zu verwenden. Falls andere Referenzzubereitungen und -standards verwendet werden, sind diese anzugeben und ausführlich zu beschreiben.

1. **Allgemeine Merkmale des Fertigerzeugnisses**

Die Prüfung von allgemeinen Merkmalen erstreckt sich gegebenenfalls auf die Kontrolle der durchschnittlichen Massen und der maximalen Abweichungen, auf mechanische, physikalische, oder chemische Prüfungen, physikalische Merkmale wie Dichte, pH-Wert, Viskosität usw. Für jedes dieser Merkmale müssen vom Antragsteller in jedem einzelnen Fall Spezifikationen mit geeigneten Sicherheitskoeffizienten erstellt werden.

▼ M2**2. Identitätsnachweis der Wirkstoffe**

Erforderlichenfalls ist auch eine spezifische Prüfung zu Identifizierungszwecken durchzuführen.

3. Titer oder Potenz der Charge

An jeder Charge ist eine Quantifizierung des Wirkstoffs vorzunehmen, um nachzuweisen, dass der Titer oder die Potenz in jeder Charge geeignet ist, ihre Unbedenklichkeit und Wirksamkeit sicherzustellen.

4. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung von Adjuvanzen

Soweit Prüfverfahren zur Verfügung stehen, sind Menge und Art des Adjuvans und seiner Bestandteile am Fertigerzeugnis nachzuprüfen.

5. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Bestandteile von Hilfsstoffen

Soweit erforderlich, sind an den Hilfsstoffen zumindest Prüfungen zur Identifizierung durchzuführen.

Die Bestimmung des oberen und des unteren Grenzwerts ist für Konservierungsmittel zwingend vorgeschrieben. Die Bestimmung des oberen Grenzwerts ist für alle anderen Bestandteile von Hilfsstoffen, die im Verdacht stehen, zu Nebenwirkungen zu führen, zwingend vorgeschrieben.

6. Unbedenklichkeitsversuche

Neben den Ergebnissen der gemäß Teil 3 dieses Titels (Unbedenklichkeitsversuche) vorgelegten Prüfungen sind auch Angaben über Versuche zur Unbedenklichkeit einer Charge zu machen. Diese Versuche sollten vorzugsweise Überdosierungsversuche sein, die mindestens an einer der empfindlichsten Zieltierarten und zumindest auf dem empfohlenen Verabreichungsweg mit dem größten Risiko durchgeführt werden. Von routinemäßigen Chargenunbedenklichkeitsversuchen kann im Interesse des Tierschutzes abgesehen werden, sofern eine ausreichende Anzahl von Produktionschargen nacheinander hergestellt und als mit den Prüfanforderungen übereinstimmend befunden wurde.

7. Prüfungen auf Sterilitäts- und Reinheit

Es sind geeignete Prüfungen zum Nachweis der Freiheit von Kontamination durch Fremderreger oder andere Stoffe entsprechend der Art des immunologischen Tierarzneimittels, der Herstellungsmethode und -bedingungen durchzuführen. Werden routinemäßig weniger Prüfungen je Charge durchgeführt, als in dem einschlägigen Europäischen Arzneibuch vorgeschrieben sind, müssen diese für die Einhaltung der Monografie maßgeblich sein. Es sind Nachweise vorzulegen, dass das immunologische Tierarzneimittel die Anforderungen erfüllen würde, würde es in vollem Umfang gemäß der Monografie geprüft.

8. Feuchtigkeitsrückstände

Jede Charge eines lyophilisierten Erzeugnisses ist auf Feuchtigkeitsrückstände zu prüfen.

9. Inaktivierung

Bei inaktivierten Impfstoffen ist die Inaktivierung durch einen Versuch am Fertigprodukt im endgültigen Behälter zu überprüfen, es sei denn, dieser Versuch erfolgte in einem späten Prozessschritt.

F. GLEICHBLEIBENDE QUALITÄT DER CHARGEN

Damit eine gleichbleibende Qualität von Charge zu Charge gewährleistet ist und die Übereinstimmung mit den Spezifikationen nachgewiesen wird, ist für drei aufeinander folgende Chargen ein vollständiges Protokoll mit den Ergebnissen aller Prüfungen vorzulegen, die im Verlauf der Produktion und am Fertigerzeugnis durchgeführt worden sind.

G. HALTBARKEITSVERSUCHE

Die Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Zulassung gemäß Artikel 12 Absatz 3 Buchstaben f und i beizufügen sind, müssen im Einklang mit den folgenden Vorschriften stehen.

▼ M2

Es sind Versuche zu beschreiben, die durchgeführt wurden, um die vom Hersteller vorgeschlagene Haltbarkeitsdauer zu belegen. Bei diesen Versuchen muss es sich immer um Echtzeitversuche handeln; sie sind an einer ausreichenden Anzahl von Chargen durchzuführen, die im Einklang mit dem beschriebenen Produktionsverfahren hergestellt wurden, sowie an Erzeugnissen, die im endgültigen Behältnis gelagert sind; diese Versuche umfassen biologische und physikalisch-chemische Haltbarkeitsprüfungen.

Die Schlussfolgerungen müssen die Analyseergebnisse enthalten, die die vorgeschlagene Haltbarkeitsdauer unter allen vorgeschlagenen Lagerungsbedingungen rechtfertigen.

Bei Arzneimitteln, die über das Futter verabreicht werden, müssen die Angaben bezüglich der Haltbarkeit, falls erforderlich, auch für die verschiedenen Stadien des Mischvorgangs bei Einhaltung der empfohlenen Anweisungen gemacht werden.

Muss das Fertigerzeugnis vor der Verabreichung rekonstituiert oder muss es in Trinkwasser verabreicht werden, sind genaue Angaben zur vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer für das entsprechend den Anweisungen rekonstituierte Erzeugnis erforderlich. Zur Untermauerung der vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer für das rekonstituierte Erzeugnis sind Daten vorzulegen.

Bei kombinierten Arzneimitteln gewonnene Haltbarkeitsdaten können als vorläufige Daten für Derivate dienen, die eines oder mehrere der gleichen Bestandteile enthalten.

Die vorgeschlagene Haltbarkeitsdauer des gebrauchsfertigen Erzeugnisses ist zu begründen.

Die Wirksamkeit jeder Konservierungsart ist nachzuweisen.

Angaben zur Wirksamkeit der Konservierungsmittel bei anderen, ähnlichen immunologischen Tierarzneimitteln desselben Herstellers sind unter Umständen ausreichend.

H. SONSTIGE ANGABEN

In das Dossier können auch Informationen über die Qualität des immunologischen Tierarzneimittels aufgenommen werden, die in den vorstehenden Abschnitten nicht erfasst sind.

TEIL 3: *UNBEDENKLICHKEITSVERSUCHE*

A. EINLEITUNG UND ALLGEMEINE VORSCHRIFTEN

Die Unbedenklichkeitsversuche müssen die potenziellen Risiken des immunologischen Tierarzneimittels aufzeigen, die unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen bei Tieren auftreten können; diese sind in Relation zu dem potenziellen Nutzen des Arzneimittels zu bewerten.

Sofern immunologische Tierarzneimittel aus lebenden Organismen bestehen, insbesondere solchen, die von geimpften Tieren ausgeschieden werden können, ist das potenzielle Risiko für ungeimpfte Tiere derselben oder jeder anderen potenziell exponierten Tierart zu bewerten.

Die Unbedenklichkeitsversuche sind an den Zielarten durchzuführen. Die anzuwendende Dosis muss der Menge des Arzneimittels entsprechen, die für die Verwendung zu empfehlen ist, und die für die Unbedenklichkeitsversuche verwendete Charge muss von einer Charge bzw. Chargen stammen, die im Einklang mit dem in Teil 2 des Zulassungsantrags beschriebenen Verfahren hergestellt sind.

Bei immunologischen Tierarzneimitteln, die einen lebenden Organismus enthalten, muss die Dosis, die bei den in Abschnitt B.1 und B.2 beschriebenen Laborprüfungen zu verwenden ist, der Menge des Arzneimittels mit dem höchsten Titer entsprechen. Falls erforderlich, kann die Konzentration des Antigens so angepasst werden, dass die vorgeschriebene Dosis erreicht wird. Bei inaktivierten Impfstoffen muss die anzuwendende Dosis der für die Anwendung empfohlenen Menge mit dem höchstem Antigengehalt entsprechen; andernfalls ist dies zu begründen.

Die Dokumentation über die Unbedenklichkeit ist für die Beurteilung der potenziellen Risiken zu verwenden, die sich durch eine Exposition von Menschen gegenüber dem Tierarzneimittel, beispielsweise bei der Verabreichung an das Tier, ergeben können.

▼ M2**B. LABORVERSUCHE****1. Unbedenklichkeit der Verabreichung einer Einzeldosis**

Das immunologische Tierarzneimittel muss in der empfohlenen Dosis und auf jedem der empfohlenen Verabreichungswege an Tiere jeder Art und Kategorie verabreicht werden, für die es bestimmt ist, einschließlich Tieren im Mindestverabreichungsalter. Die Tiere sind auf Symptome systemischer und lokaler Reaktionen zu beobachten und zu untersuchen. Gegebenenfalls müssen diese Studien detaillierte makroskopische und mikroskopische Untersuchungen post mortem an der Injektionsstelle umfassen. Sonstige objektive Kriterien, wie Rektaltemperatur und Leistungsmessungen, sind anzugeben.

Die Tiere sind so lange zu beobachten und zu untersuchen, bis keine weiteren Reaktionen mehr zu erwarten sind, jedoch muss in jedem Fall der Beobachtungs- und Untersuchungszeitraum mindestens 14 Tage nach der letzten Verabreichung betragen.

Diese Untersuchung kann Teil der gemäß Punkt 3 vorgeschriebenen Studie zur wiederholten Verabreichung sein, es kann aber auch auf sie verzichtet werden, wenn die Ergebnisse der gemäß Punkt 2 vorgeschriebenen Überdosis-Studie keine Anzeichen für systemische oder lokale Reaktionen ergeben haben.

2. Unbedenklichkeit der Verabreichung einer einzigen Überdosis

Nur bei immunologischen Tierarzneimitteln mit lebenden Organismen sind Versuche zur Überdosis erforderlich.

Eine Überdosis des immunologischen Tierarzneimittels ist auf jedem empfohlenen Verabreichungsweg an Tiere der empfindlichsten Kategorien der Zielarten zu verabreichen, es sei denn, es wird begründet, warum nur der heikelste von mehreren Verabreichungswegen ausgewählt wurde. Bei immunologischen Tierarzneimitteln, die injiziert werden, muss bei der Auswahl von Dosis und Verabreichungswegen das maximale Volumen berücksichtigt werden, das an einer einzigen Injektionsstelle verabreicht werden kann. Die Tiere sind über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen nach der letzten Verabreichung auf Anzeichen systemischer und lokaler Reaktionen hin zu beobachten und zu untersuchen. Sonstige Kriterien, wie Rektaltemperatur und Leistungsmessungen, sind anzugeben.

Gegebenenfalls müssen diese Versuche detaillierte makroskopische und mikroskopische Untersuchungen post mortem an der Injektionsstelle umfassen, sofern dies nicht bereits gemäß Punkt 1 erfolgt ist.

3. Unbedenklichkeit der wiederholten Verabreichung einer Einzeldosis

Bei immunologischen Tierarzneimitteln, die im Rahmen eines Basisimpfschemas mehrmals verabreicht werden sollen, ist eine Studie zur wiederholten Verabreichung einer Einzeldosis vorgeschrieben, um dabei auftretende Nebenwirkungen festzustellen. Diese Versuche sind an den empfindlichsten Kategorien der Zielart (etwa bei bestimmten Rassen oder Altersgruppen) unter Anwendung jedes empfohlenen Verabreichungsweges durchzuführen.

Die Tiere sind über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen nach der letzten Verabreichung auf Anzeichen systemischer und lokaler Reaktionen hin zu beobachten und zu untersuchen. Sonstige objektive Kriterien, wie Rektaltemperatur und Leistungsmessungen, sind anzugeben.

4. Untersuchung der Fortpflanzungsfähigkeit

Die Untersuchung der Fortpflanzungsfähigkeit ist zu erwägen, wenn Daten darauf hinweisen, dass das Ausgangsmaterial des Arzneimittels einen potenziellen Risikofaktor darstellen kann. Die Fortpflanzungsfähigkeit von männlichen sowie nicht trächtigen und trächtigen weiblichen Tieren ist mit der empfohlenen Dosierung und auf dem heikelsten Verabreichungsweg zu untersuchen. Außerdem sind schädliche Wirkungen auf die Nachkommenschaft sowie teratogene und Aborte induzierende Wirkungen zu untersuchen.

Diese Untersuchungen können Teil der unter den Punkten 1, 2 und 3 beschriebenen Unbedenklichkeitsversuche oder der gemäß Abschnitt C vorgeschriebenen Feldversuche sein.

▼ **M2****5. Untersuchung immunologischer Funktionen**

Sofern das immunologische Tierarzneimittel die Immunreaktion des geimpften Tieres oder seiner Nachkommenschaft beeinträchtigen könnte, sind geeignete Versuche über die immunologischen Funktionen durchzuführen.

6. Besondere Vorschriften für Lebendimpfstoffe*6.1. Übertragung des Impfstammes*

Die Übertragung des Impfstammes von geimpften auf ungeimpfte Zieltiere ist zu untersuchen, und zwar bei Anwendung des empfohlenen Verabreichungsweges, der am wahrscheinlichsten eine solche Übertragung mit sich bringt. Außerdem kann es erforderlich sein, die Übertragung auf Nichtzieltierarten zu untersuchen, die für lebende Impfstämme möglicherweise hochgradig empfänglich sind.

6.2. Verbreitung im geimpften Tier

Fäkalien, Urin, Milch, Eier, orale, nasale oder sonstige Sekretionen sind auf Anwesenheit des Organismus zu prüfen, sofern es zweckdienlich ist. Weitere Untersuchungen der Verbreitung des Impfstammes im Tierkörper können erforderlich sein, wobei besonderes Augenmerk auf jenen Stellen liegen muss, an denen sich der Organismus hauptsächlich repliziert. Bei Lebendimpfstoffen gegen Zoonosen im Sinne der Richtlinie 2003/99/EG des Europäischen Parlaments und des Rates⁽¹⁾, die an zur Lebensmittelherstellung genutzten Tieren angewandt werden sollen, müssen diese Versuche insbesondere die Persistenz der Organismen an der Injektionsstelle berücksichtigen.

6.3. Virulenzreversion attenuierter Impfstoffe

Die Virulenzreversion ist an der Stammsaatgut zu untersuchen. Ist die Stammsaatgut nicht in ausreichender Menge vorhanden, ist das in der Produktion eingesetzte Saatgut mit der niedrigsten Passagenzahl zu untersuchen. Wird in Bezug auf die Passagen eine andere Option gewählt, ist dies zu begründen. Die erste Impfung ist über den Verabreichungsweg vorzunehmen, der am wahrscheinlichsten zur Virulenzreversion führt. An den Zieltieren sind Passagereihen in fünf Tiergruppen durchzuführen, es sei denn, es besteht Veranlassung dazu, mehr Passagen durchzuführen, oder der Organismus ist bereits vorher nicht mehr in den Versuchstieren vorhanden. Falls sich der Organismus nur unzureichend repliziert, sind so viele Passagen wie möglich an der Zieltierart durchzuführen.

6.4. Biologische Eigenschaften des Impfstammes

Weitere Versuche können erforderlich sein, um kongenitale biologische Eigenschaften des Impfstammes (z. B. Neurotropismus) zu bestimmen.

6.5. Rekombination oder Genom-Reassortment von Stämmen

Die Wahrscheinlichkeit einer Rekombination oder eines Genom-Reassortments mit Feld- oder anderen Stämmen ist zu erörtern.

7. Anwendersicherheit

In diesem Abschnitt ist eine Erörterung der in den vorausgegangenen Abschnitten festgestellten Wirkungen aufzunehmen, die diese Wirkungen mit Art und Umfang der menschlichen Exposition gegenüber dem Arzneimittel in Beziehung setzen soll, damit zweckdienliche Warnhinweise für die Anwender formuliert und andere Risikomanagement-Maßnahmen ergriffen werden können.

8. Rückstandsversuche

Für immunologische Tierarzneimittel ist es normalerweise nicht erforderlich, Rückstandsversuche durchzuführen. Sofern jedoch Adjuvanzien und/oder Konservierungsmittel bei der Herstellung des immunologischen Tierarzneimittels verwendet werden, ist die Möglichkeit zu prüfen, dass Rückstände in Lebensmitteln verbleiben. Falls erforderlich, sind die Wirkungen solcher Rückstände zu untersuchen.

Es ist eine Wartezeit vorzuschlagen, und deren Angemessenheit ist im Zusammenhang mit allen durchgeführten Rückstandsversuchen zu erörtern.

⁽¹⁾ ABl. L 325 vom 12.12.2003, S. 31.

▼ M2**9. Wechselwirkungen**

Enthält die Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels eine Aussage über die Kompatibilität mit anderen immunologischen Tierarzneimitteln, ist die Unbedenklichkeit der Kombination zu untersuchen. Alle weiteren bekannten Wechselwirkungen mit Tierarzneimitteln sind zu beschreiben.

C. FELDVERSUCHE

Von begründeten Ausnahmen abgesehen, müssen die Ergebnisse der Laborversuche durch Daten aus Feldversuchen ergänzt werden, bei denen Chargen verwendet werden, die mit dem im Zulassungsantrag beschriebenen Herstellungsverfahren übereinstimmen. Sowohl die Unbedenklichkeit als auch die Wirksamkeit können in denselben Feldversuchen untersucht werden.

D. UMWELTVERTRÄGLICHKEITSPRÜFUNG

Zweck der Umweltverträglichkeitsprüfung ist die Beurteilung potenziell schädlicher Wirkungen, die sich durch die Anwendung des Arzneimittels für die Umwelt ergeben können, und die Feststellung gegebenenfalls erforderlicher Vorsichtsmaßnahmen zur Herabsetzung solcher Risiken.

Die Beurteilung erfolgt normalerweise in zwei Phasen. Die erste Beurteilungsphase ist in jedem Fall durchzuführen. Die Einzelheiten zur Beurteilung sind gemäß den festgelegten Leitlinien anzugeben. Darin ist auszuführen, wie eine potenzielle Exposition der Umwelt gegenüber diesem Arzneimittel aussehen kann und wie hoch das mit dieser Exposition verbundene Risiko ist, wobei insbesondere auf folgende Punkte einzugehen ist:

- die Zieltierarten und die vorgeschlagenen Anwendungsschemata,
- die Verabreichungsart, insbesondere das wahrscheinliche Ausmaß eines direkten Eintritts des Arzneimittels in das Umweltsystem,
- die mögliche Ausscheidung des Arzneimittels und seiner Wirkstoffe durch behandelte Tiere in die Umwelt sowie die Persistenz in solchen Ausscheidungen,
- die Beseitigung von ungenutzten Arzneimitteln oder Abfall.

Bei Stämmen für Lebendimpfstoffe, die zoonotisch wirken können, muss die Gefahr für den Menschen bewertet werden.

Deuten die Schlussfolgerungen der ersten Phase auf eine potenzielle Umweltexposition durch das Arzneimittel hin, muss der Antragsteller in einer zweiten Phase bewerten, welche Gefahren das Tierarzneimittel möglicherweise für die Umwelt birgt. Erforderlichenfalls sind weitere Untersuchungen über die Auswirkungen des Arzneimittels (Boden, Wasser, Luft, aquatische Systeme, Nicht-Zielorganismen) durchzuführen.

E. BEURTEILUNGSPFLICHT FÜR TIERARZNEIMITTEL, DIE GENETISCH MODIFIZIERTE ORGANISMEN ENTHALTEN ODER AUS IHNEN BESTEHEN

Bei Tierarzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen enthalten oder aus solchen bestehen, sind dem Zulassungsantrag die gemäß Artikel 2 und Teil C der Richtlinie 2001/18/EG vorgeschriebenen Unterlagen beizufügen.

TEIL 4: VERSUCHE ZUR WIRKSAMKEIT**KAPITEL I****1. Allgemeine Grundsätze**

Zweck der in diesem Teil beschriebenen Versuche ist der Nachweis oder die Bestätigung der Wirksamkeit des immunologischen Tierarzneimittels. Alle vom Antragsteller in Bezug auf die Eigenschaften, die Wirkungen und die Anwendung des Arzneimittels gemachten Behauptungen sind durch die im Zulassungsantrag enthaltenen Ergebnisse aus spezifischen Versuchen umfassend zu erhärten.

2. Durchführung der Versuche

Alle Versuche zur Wirksamkeit sind im Einklang mit einem vollständig überprüften detaillierten und vor Versuchsbeginn schriftlich niedergelegten Protokoll durchzuführen. Das Wohlergehen der Versuchstiere muss der tierärztlichen Auf-

▼M2

sicht unterliegen und ist bei Ausarbeitung jedes Versuchsprotokolls sowie während des gesamten Versuchs in vollem Umfang zu berücksichtigen.

Im Vorfeld schriftlich festgelegte systematische Verfahren für Organisation, Durchführung, Datenerfassung, Dokumentation und Kontrolle der Wirksamkeitsversuche sind vorgeschrieben.

Feldversuche sind gemäß den festgelegten Grundsätzen der guten klinischen Praxis durchzuführen; andernfalls ist dies zu begründen.

Vor Beginn jedes Feldversuchs ist die in voller Kenntnis der Sachlage erteilte Zustimmung des Eigentümers der Versuchstiere einzuholen und zu dokumentieren. Insbesondere muss der Eigentümer der Tiere schriftlich über die Folgen einer Teilnahme an den Prüfungen im Hinblick auf die anschließende Beseitigung behandelter Tiere oder die Herstellung von Lebensmitteln aus behandelten Tieren informiert werden. Eine vom Tiereigentümer gegengezeichnete und datierte Kopie dieser Mitteilung ist den Prüfunterlagen beizufügen.

Außer bei als Blindversuch durchgeführten Feldversuchen gelten die Artikel 55, 56 und 57 sinngemäß für die Etikettierung von Formulierungen, die zur Verwendung in tiermedizinischen Feldversuchen bestimmt sind. In jedem Fall ist der Hinweis „Nur für tiermedizinische Feldversuche“ deutlich sichtbar und unlösbar auf der Etikettierung anzubringen.

KAPITEL II**A. Allgemeine Vorschriften**

1. Die Wahl der Antigene oder Impfstämme ist anhand von epizootiologischen Daten zu begründen.
2. Im Laboratorium durchgeführte Wirksamkeitsversuche müssen kontrollierte Versuche sein, die auch unbehandelte Kontrolltiere einbeziehen, es sei denn, dies ist aus Gründen des Tierschutzes nicht gerechtfertigt und die Wirksamkeit lässt sich auf anderem Weg nachweisen.

Generell müssen diese Laborversuche durch unter Feldbedingungen durchgeführte Versuche unter Einbeziehung unbehandelter Kontrolltiere bestätigt werden.

Alle Versuche sind so genau zu beschreiben, dass sie in Kontrollversuchen, die auf Anforderung der zuständigen Behörden durchgeführt werden, reproduzierbar sind. Der Versuchsleiter muss die Validität aller angewandten Verfahren nachweisen.

Alle erzielten Ergebnisse, ob günstig oder ungünstig, sind vorzulegen.

3. Die Wirksamkeit eines immunologischen Tierarzneimittels ist für jede Kategorie der für die Impfung empfohlenen Zieltierarten nachzuweisen, und zwar auf jedem empfohlenen Verabreichungsweg und unter Anwendung des vorgeschlagenen Verabreichungsschemas. Gegebenenfalls sind der Einfluss passiv erworbener und durch das Muttertier übertragener Antikörper auf die Wirksamkeit eines Impfstoffs angemessen zu bewerten. Von begründeten Ausnahmen abgesehen, sind das Einsetzen und die Dauer der Immunität durch Versuchsdaten nachzuweisen und zu erhärten.
4. Die Wirksamkeit jedes einzelnen Bestandteils multivalenter und kombinierter immunologischer Tierarzneimittel ist nachzuweisen. Sofern das Arzneimittel zur Verabreichung in Kombination oder gleichzeitig mit einem anderen Tierarzneimittel empfohlen wird, ist deren Kompatibilität nachzuweisen.
5. Ist das Arzneimittel Teil eines vom Antragsteller empfohlenen Impfschemas, ist die Anfangs- oder Boosterwirkung oder der Beitrag des immunologischen Tierarzneimittels zur Wirksamkeit des gesamten Impfschemas nachzuweisen.
6. Die zu verwendende Dosis muss der Menge des Arzneimittels entsprechen, die für die Verwendung zu empfehlen ist, und die für die Wirksamkeitsversuche verwendete Charge muss von einer Charge bzw. Chargen stammen, die im Einklang mit dem in Teil 2 des Genehmigungsantrags beschriebenen Verfahren hergestellt sind.
7. Enthält die Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels eine Aussage über die Kompatibilität mit anderen immunologischen Arzneimitteln, ist die Wirksamkeit der Kombination zu untersuchen. Alle weiteren bekannten Wechselwirkungen mit irgendeinem anderen Tierarzneimittel sind zu beschreiben. Falls dies durch geeignete Untersuchungen bestätigt wird, ist eine kombinierte oder gleichzeitige Anwendung zulässig.

▼M2

8. Für diagnostische immunologische Tierarzneimittel, die am Tier verwendet werden, muss der Antragsteller angeben, wie Reaktionen auf das Arzneimittel zu interpretieren sind.
9. Bei Impfstoffen, die eine Unterscheidung zwischen geimpften und infizierten Tieren ermöglichen sollen (Marker-Impfstoffe), müssen ausreichende Daten über die Diagnoseversuche vorgelegt werden, damit eine angemessene Beurteilung der behaupteten Marker-Eigenschaften möglich ist, falls sich die behauptete Wirksamkeit auf In-vitro-Diagnoseversuche stützt.

B. Laborversuche

1. Grundsätzlich muss der Nachweis der Wirksamkeit unter kontrollierten Laborbedingungen durch eine Provokationsprobe nach Verabreichung des immunologischen Tierarzneimittels an das Zieltier unter den empfohlenen Anwendungsbedingungen erfolgen. Soweit möglich, müssen die Bedingungen, unter denen die Belastungsinfektion erfolgt, die natürlichen Infektionsbedingungen simulieren. Es sind genaue Angaben zum Infektionsstamm und zu seiner Relevanz zu machen.

Bei Lebendimpfstoffen sind die Chargen mit dem geringsten Titer bzw. der geringsten Potenz zu verwenden; andernfalls ist dies zu begründen. Bei anderen Arzneimitteln sind die Chargen mit dem geringsten Wirkstoffgehalt zu verwenden; andernfalls ist dies zu begründen.

2. Der Immunmechanismus (zellständige/humorale, lokale/allgemeine Immunglobulinklassen), der nach der Verabreichung des immunologischen Tierarzneimittels an Zieltiere auf dem empfohlenen Verabreichungsweg einsetzt, ist, wenn möglich, zu spezifizieren und zu dokumentieren.

C. Feldversuche

1. Von begründeten Ausnahmen abgesehen, müssen die Ergebnisse der Laborversuche durch Daten aus Feldversuchen ergänzt werden, bei denen Chargen verwendet werden, die mit dem im Zulassungsantrag beschriebenen Herstellungsverfahren übereinstimmen. Sowohl die Unbedenklichkeit als auch die Wirksamkeit können in demselben Feldversuch untersucht werden.
2. Soweit die Wirksamkeit durch Laborversuche nicht bestätigt werden kann, ist die alleinige Durchführung von Feldversuchen annehmbar.

TEIL 5: ANGABEN UND UNTERLAGEN**A. EINLEITUNG**

Das Dossier über die Unbedenklichkeits- und Wirksamkeitsversuche muss eine Einleitung, in der die Fragestellung definiert und die Versuche genannt werden, die im Einklang mit den Teilen 3 und 4 durchgeführt wurden, sowie eine Zusammenfassung mit ausführlichen Verweisen auf die Fachliteratur enthalten. Diese Zusammenfassung muss eine objektive Erörterung aller erzielten Ergebnisse mit einer daraus resultierenden Schlussfolgerung in Bezug auf die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des immunologischen Tierarzneimittels enthalten. Unterbleibt ein Versuch bzw. eine Prüfung, so ist dies anzugeben und zu begründen.

B. LABORVERSUCHE

Für alle Versuche ist Folgendes vorzulegen:

1. eine Zusammenfassung;
2. der Name der Versuchsanstalt;
3. ein ausführliches Versuchsprotokoll mit einer Beschreibung der angewandten Methoden, Geräte und Materialien, Einzelheiten wie Tierart oder -rasse, Tierkategorien, Herkunft, Bezeichnung und Anzahl, Haltungs- und Fütterungsbedingungen (unter anderem, ob sie frei von allen genannten Krankheitserregern und/oder genannten Antikörpern sind, Art und Menge der Futterzusätze), Dosis, Verabreichungsweg, Verabreichungsschema und -zeiten sowie eine Beschreibung und Begründung der angewandten statistischen Methoden;
4. bei Kontrolltieren die Angabe, ob sie ein Placebo oder keine Behandlung erhalten haben;

▼ M2

5. bei behandelten Tieren gegebenenfalls die Angabe, ob sie das zu prüfende oder ein anderes in der Gemeinschaft genehmigtes Tierarzneimittel erhalten haben;
6. alle allgemeinen und einzelnen Beobachtungen und erzielten Ergebnisse (mit Durchschnittswerten und Standardabweichungen), und zwar sowohl günstige als auch ungünstige. Die Angaben sind so ausführlich zu machen, dass die Ergebnisse unabhängig von ihren Interpretationen durch den Autor kritisch bewertet werden können. Rohdaten sind in Tabellenform vorzulegen. Zur Erläuterung und Illustration können den Ergebnissen Kopien von Protokollen, Mikrobilder usw. beigelegt werden;
7. Art, Häufigkeit des Auftretens und Dauer der beobachteten Nebenwirkungen;
8. die Anzahl der Tiere, die vorzeitig aus den Versuchen genommen wurden, mit entsprechender Begründung;
9. eine statistische Analyse der Ergebnisse, sofern das Versuchsprogramm dies erfordert, und Varianz der Daten;
10. Auftreten und Verlauf während des Versuchs einsetzender Erkrankungen;
11. alle Einzelheiten in Bezug auf Tierarzneimittel (anderer Art als das Prüfpräparat), deren Verabreichung im Verlauf des Versuchs erforderlich war;
12. eine objektive Erörterung der erzielten Ergebnisse mit Schlussfolgerungen über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Erzeugnisses.

C. FELDVERSUCHE

Die Angaben zu den Feldversuchen müssen so ausführlich sein, dass eine objektive Beurteilung möglich ist. Sie müssen Folgendes enthalten:

1. eine Zusammenfassung;
2. Name, Anschrift, Funktion und Qualifikationen des verantwortlichen Versuchsleiters;
3. Ort und Zeitpunkt der Verabreichung, Identitätscode, der einen Rückschluss auf Namen und Anschrift des Tiereigentümers zulässt;
4. Einzelheiten des Versuchsprotokolls mit einer Beschreibung der angewandten Methoden sowie der verwendeten Geräte und Materialien, Angaben wie die Art der Verabreichung, das Verabreichungsschema, die Dosis, die Tierkategorien, der Beobachtungszeitraum, die serologische Reaktion und sonstige an den Tieren nach der Verabreichung vorgenommene Untersuchungen;
5. bei Kontrolltieren die Angabe, ob sie ein Placebo oder keine Behandlung erhalten haben;
6. Identifizierung der behandelten und der Kontrolltiere (fallweise kollektiv oder individuell), nach Art, Rasse oder Stamm, Alter, Gewicht, Geschlecht, physiologischer Status;
7. eine kurze Beschreibung der Aufzucht- und Fütterungsmethoden unter Angabe von Art und Menge jedes einzelnen Fütterungszusatzes;
8. alle Angaben über Beobachtungen, Leistungen und Ergebnisse (Durchschnittswerte und Standardabweichungen); individuelle Daten sind anzugeben, wenn Versuche und Messungen an Einzeltieren vorgenommen wurden;
9. alle Beobachtungen und Ergebnisse von Untersuchungen, ob günstig oder ungünstig, bei vollständiger Angabe der Beobachtungen und Ergebnisse der objektiven Wirksamkeitsversuche, die zur Bewertung des Arzneimittels erforderlich sind; die Methoden müssen spezifiziert und die Signifikanz aller Ergebnisschwankungen erläutert werden;
10. Auswirkungen auf die Nutzleistung des Tieres;
11. die Anzahl der Tiere, die vorzeitig aus den Versuchen genommen wurden, mit entsprechender Begründung;
12. Art, Häufigkeit des Auftretens und Dauer der beobachteten Nebenwirkungen;
13. Auftreten und Verlauf während des Versuchs einsetzender Erkrankungen;
14. alle Einzelheiten in Bezug auf Tierarzneimittel (anderer Art als das Prüfpräparat), die entweder vor oder gleichzeitig mit dem Prüfpräparat oder während des Beobachtungszeitraums verabreicht wurden; genaue Angaben der beobachteten Wechselwirkungen;

▼ **M2**

15. eine objektive Erörterung der erzielten Ergebnisse mit Schlussfolgerungen über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels.

TEIL 6: *QUELLENANGABEN*

Alle in der Zusammenfassung gemäß Teil 1 genannten Quellenangaben sind im Einzelnen aufzulisten und in Kopie vorzulegen.

TITEL III

VORSCHRIFTEN FÜR BESTIMMTE ZULASSUNGSANTRÄGE**1. Tierarzneimittel-Generika**

Anträge aufgrund von Artikel 13 (generische Tierarzneimittel) müssen enthalten: die in Titel I Teile 1 und 2 dieses Anhangs genannten Daten zusammen mit einer Umweltverträglichkeitsprüfung, Daten, die belegen, dass das Arzneimittel dieselbe qualitative und quantitative Wirkstoffzusammensetzung und dieselbe Darreichungsform aufweist wie das Referenzarzneimittel, sowie Daten, die die Bioäquivalenz mit dem Referenzarzneimittel zeigen. Handelt es sich bei dem Referenzarzneimittel um ein biologisches Arzneimittel, sind die Dokumentationsvorschriften von Abschnitt 2 für ähnliche biologische Tierarzneimittel zu erfüllen.

Bei generischen Tierarzneimitteln müssen die ausführlichen kritischen Zusammenfassungen über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit insbesondere auf folgende Elemente abstellen:

- die Begründung für die Behauptung der wesentlichen Gleichheit,
- eine Zusammenstellung der auftretenden Verunreinigungen in Chargen der Wirkstoffe und des Fertigarzneimittels (sowie gegebenenfalls die während der Lagerung auftretenden Zersetzungsprodukte), wie sie für das Arzneimittel angegeben werden, das in Verkehr gebracht werden soll, sowie die Bewertung dieser Verunreinigungen,
- eine Bewertung der Bioäquivalenzstudien bzw. eine Begründung, warum keine Studien unter Beachtung festgelegter Leitfäden durchgeführt wurden,
- sofern zutreffend, müssen vom Antragsteller ergänzende Daten vorgelegt werden, die die Gleichwertigkeit in Bezug auf Unbedenklichkeit und Wirksamkeit unterschiedlicher Salze, Ester oder Derivate eines zugelassenen Wirkstoffs belegen; derartige Daten müssen belegen, dass es zu keiner Veränderung bei der Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik des therapeutisch wirksamen Anteils und/oder bei der Toxizität kommt, die sich auf das Unbedenklichkeits-/Wirksamkeitsprofil auswirken könnte.

Jede Behauptung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die nicht anhand der Eigenschaften des Arzneimittels und/oder seiner therapeutischen Kategorie erkennbar oder daraus ableitbar ist, sollte in den präklinischen/klinischen Übersichten/Zusammenfassungen erörtert und durch erschienene Veröffentlichungen und/oder zusätzliche Studien erhärtet werden.

Bei generischen Tierarzneimitteln, die intramuskulär, subkutan oder transdermal verabreicht werden sollen, sind folgende zusätzliche Daten vorzulegen:

- Belege zum Nachweis eines gleichwertigen oder abweichenden Abbaus von Rückständen an der Verabreichungsstelle, die durch geeignete Untersuchungen über den Rückstandsabbau erhärtet werden können,
- Belege zum Nachweis der Verträglichkeit an der Verabreichungsstelle beim Zieltier, die durch geeignete Verträglichkeitsstudien beim Zieltier erhärtet werden können.

2. Biologische Arzneimittel, die im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Tierarzneimittel gleichen

Falls gemäß Artikel 13 Absatz 4 ein biologisches Tierarzneimittel, das einem biologischen Referenztierarzneimittel ähnlich ist, die in der Definition von Generika enthaltenen Bedingungen nicht erfüllt, dürfen sich die vorzulegenden Informationen nicht auf die Teile 1 und 2 (pharmazeutische, chemische und biologische Daten), ergänzt durch Daten zur Bioäquivalenz und Bioverfügbarkeit, beschränken. In solchen Fällen sind zusätzliche Daten, insbesondere über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels, vorzulegen.

- Die Art und Menge der zusätzlichen Daten (d. h. toxikologische und andere Unbedenklichkeitsversuche und sachdienliche klinische Untersuchungen) sind je nach Einzelfall entsprechend den einschlägigen wissenschaftlichen Leitlinien festzulegen.

▼ M2

— Aufgrund der Verschiedenartigkeit von biologischen Tierarzneimitteln ist von der zuständigen Behörde unter Berücksichtigung der spezifischen Merkmale jedes einzelnen biologischen Tierarzneimittels festzulegen, welche der in den Teilen 3 und 4 vorgesehenen Studien verlangt werden müssen.

Die geltenden allgemeinen Grundsätze sind von der Agentur in einer von ihr zu veröffentlichenden Leitlinie vorzugeben, in der die Merkmale des betreffenden biologischen Tierarzneimittels berücksichtigt werden. Hat das biologische Referenztierarzneimittel mehr als eine Indikation, so sind Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des diesem angeblich gleichen biologischen Tierarzneimittels zu begründen oder, falls erforderlich, für jede der behaupteten Indikationen einzeln nachzuweisen.

3. Allgemeine tiermedizinische Verwendung

Bei Tierarzneimitteln gemäß Artikel 13a, deren Wirkstoffe „allgemein tiermedizinisch verwendet“ werden und die eine anerkannte Wirksamkeit sowie einen annehmbaren Grad an Unbedenklichkeit aufweisen, gelten die folgenden Sonderregelungen.

Der Antragsteller muss die Teile 1 und 2, wie in Titel I dieses Anhangs beschrieben, vorlegen.

In Bezug auf die Teile 3 und 4 müssen alle Aspekte der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in einer ausführlichen wissenschaftlichen Bibliografie erfasst werden.

Die nachstehenden spezifischen Regeln gelten für den Nachweis der allgemeinen tiermedizinischen Verwendung:

3.1. Für den Nachweis, dass Bestandteile von Tierarzneimitteln allgemein tiermedizinisch verwendet werden, sind folgende Faktoren maßgeblich:

- a) der Zeitraum, über den ein Wirkstoff verwendet wurde,
- b) die quantitativen Aspekte der Verwendung des Wirkstoffs,
- c) der Umfang des wissenschaftlichen Interesses an der Verwendung des Wirkstoffs (wie er aus den dazu erschienenen wissenschaftlichen Veröffentlichungen hervorgeht),
- d) die Einheitlichkeit der wissenschaftlichen Beurteilung.

Bei verschiedenen Stoffen können zum Nachweis ihrer allgemeinen tiermedizinischen Verwendung auch unterschiedliche Zeiträume erforderlich sein. Der Nachweis der allgemeinen tiermedizinischen Verwendung eines Arzneimittelbestandteils darf jedoch frühestens zehn Jahre, nachdem der betreffende Stoff erstmals systematisch und dokumentiert in der Gemeinschaft als Tierarzneimittel verwendet wurde, erbracht werden.

3.2. Der Antragsteller muss in den Unterlagen, die er einreicht, auf alle Aspekte der Beurteilung der Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit des Arzneimittels für die vorgeschlagene Indikation bei der Zieltierart unter Verwendung des vorgeschlagenen Verabreichungswegs und Dosierungsschemas eingehen. Sie müssen einen Überblick über die einschlägigen Veröffentlichungen umfassen bzw. auf einen solchen verweisen; dabei sind vor und nach dem Inverkehrbringen durchgeführte Studien und wissenschaftliche Veröffentlichungen über die Erfahrungen aus epidemiologischen Studien, insbesondere vergleichenden epidemiologischen Studien, zu berücksichtigen. Alle Unterlagen, sowohl günstige als auch ungünstige, sind vorzulegen. In Bezug auf die Vorschriften über die allgemeine tiermedizinische Verwendung ist insbesondere zu präzisieren, dass auch ein bibliografischer Verweis auf andere Informationsquellen (beispielsweise Untersuchungen nach dem Inverkehrbringen, epidemiologische Studien usw.) und nicht nur Daten von Versuchen und Prüfungen als gültiger Nachweis für die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit eines Arzneimittels dienen können, wenn in dem Antrag hinreichend erläutert und begründet wird, warum diese Informationsquellen angeführt werden.

3.3. Besondere Aufmerksamkeit ist auf etwaige fehlende Informationen zu richten und es ist zu begründen, warum der Nachweis eines annehmbaren Grades an Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit erbracht werden kann, obwohl bestimmte Studien fehlen.

3.4. Aus den ausführlichen kritischen Zusammenfassungen über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit muss hervorgehen, inwiefern vorgelegte Daten, die ein anderes als das in Verkehr zu bringende Arzneimittel betreffen, relevant sind. Es ist zu beurteilen, ob das geprüfte Arzneimittel trotz der

▼ M2

bestehenden Unterschiede als demjenigen Arzneimittel gleich betrachtet werden kann, für das der Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen gestellt wurde.

- 3.5. Nach dem Inverkehrbringen gemachte Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die die gleichen Bestandteile enthalten, sind von besonderer Bedeutung, und die Antragsteller müssen diesen Aspekt besonders berücksichtigen.

4. Tierarzneimittel aus kombinierten Wirkstoffen

Bei Anträgen aufgrund von Artikel 13b ist ein Dossier mit den Teilen 1, 2, 3 und 4 für das Tierarzneimittel aus kombinierten Wirkstoffen einzureichen. Es ist nicht erforderlich, Studien zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit jedes einzelnen Wirkstoffs vorzulegen. Es soll aber möglich sein, in den Antrag für eine fixe Wirkstoffkombination Informationen über die einzelnen Wirkstoffe aufzunehmen. Die Vorlage von Daten über jeden einzelnen Wirkstoff zusammen mit den vorgeschriebenen Studien über die Anwendersicherheit, Studien über den Rückstandsabbau und klinischen Studien über das Arzneimittel mit fixer Kombination können als angemessene Begründung dafür gelten, dass keine Daten über das Kombinationsarzneimittel vorgelegt werden, um unnötige Tierversuche im Interesse des Wohlergehens der Tiere zu vermeiden, es sei denn, es besteht Verdacht auf Wechselwirkungen, die zu verstärkter Toxizität führen. Gegebenenfalls sind Angaben zu den Herstellungsstandorten und zur Unbedenklichkeitsbewertung von möglichen Kontaminanten vorzulegen.

5. Anträge aufgrund einer in Kenntnis der Sachlage erteilten Einwilligung des Genehmigungsinhabers

Anträge, die auf Artikel 13c beruhen, müssen die unter Titel 1 Teil 1 dieses Anhangs beschriebenen Angaben enthalten, vorausgesetzt der Antragsteller hat die Einwilligung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen des ursprünglichen Tierarzneimittels erhalten, dass er auf den Inhalt der Teile 2, 3 und 4 des Dokuments dieses Arzneimittels zurückgreifen darf. In diesem Fall brauchen keine ausführlichen kritischen Zusammenfassungen über die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorgelegt zu werden.

6. Unterlagen für Anträge unter außergewöhnlichen Umständen

Eine Genehmigung für das Inverkehrbringen kann vorbehaltlich ganz bestimmter Verpflichtungen erteilt werden: Falls der Antragsteller, wie in Artikel 26 Absatz 3 dieser Richtlinie festgelegt, nachweisen kann, dass er keine vollständigen Auskünfte über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch erteilen kann, muss er besondere Verfahren einführen, die insbesondere die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels betreffen.

Wesentliche Vorschriften für alle in diesem Abschnitt genannten Anträge sollten anhand von Leitlinien festgelegt werden, die von der Agentur zu verabschieden sind.

7. Kombinierte Genehmigungsanträge

Unter kombinierten Anträgen auf Genehmigung für das Inverkehrbringen sind Anträge zu verstehen, bei denen der Teil 3 und/oder der Teil 4 des Dokuments aus vom Antragsteller durchgeführten Unbedenklichkeits- und Wirksamkeitsstudien sowie aus bibliografischen Unterlagen bestehen. Alle übrigen Teile entsprechen dem in Titel I Teil 1 dieses Anhangs beschriebenen Aufbau. Die zuständige Behörde entscheidet je nach Einzelfall, ob die vom Antragsteller vorgelegte Form zulässig ist.

TITEL IV

VORSCHRIFTEN FÜR ZULASSUNGSANTRÄGE FÜR BESONDERE TIERARZNEIMITTEL

In diesem Teil werden für bestimmte Tierarzneimittel je nach Eigenart der darin enthaltenen Wirkstoffe spezifische Vorschriften festgelegt.

1. IMMUNOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL

A. IMPFANTIGEN-STAMMDOKUMENTATION

Für bestimmte immunologische Tierarzneimittel wird abweichend von den Vorschriften für Wirkstoffe in Titel II Teil 2 Abschnitt C das Konzept einer Impfantigen-Stammdokumentation eingeführt.

▼ **M2**

Im Sinne dieses Anhangs ist unter einer Impfantigen-Stammdokumentation ein eigenständiger Teil des Antragsdossiers für einen Impfstoff zu verstehen, in dem alle sachdienlichen Angaben zur Qualität jedes einzelnen Wirkstoffs, der Bestandteil dieses Tierarzneimittels ist, enthalten sind. Dieser eigenständige Teil kann für einen oder für mehrere monovalente und/oder kombinierte Impfstoffe gemeinsam gelten, die vom gleichen Antragsteller oder Genehmigungsinhaber eingereicht werden.

Wissenschaftliche Leitfäden für die Einreichung und Bewertung einer Impfantigen-Stammdokumentation sind von der Agentur zu verabschieden. Das Verfahren für die Einreichung und Bewertung einer Impfantigen-Stammdokumentation richtet sich nach den Leitlinien, die die Kommission unter folgendem Titel veröffentlicht hat: *Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Union*, Band 6B, Mitteilung an die Antragsteller.

B. MULTI-STRAIN-DOSSIER

Für bestimmte immunologische Tierarzneimittel (Maul- und Klauenseuche, aviäre Influenza und Blauzungkrankheit) wird abweichend von den Vorschriften für Wirkstoffe in Titel II Teil 2 Abschnitt C das Konzept eines Multi-Strain-Dossiers eingeführt.

Unter einem Multi-Strain-Dossier ist ein Einzeldossier zu verstehen, das die sachdienlichen Daten für eine einmalige gründliche wissenschaftliche Beurteilung der verschiedenen möglichen Stämme/Kombinationen von Stämmen enthält und die Genehmigung von Impfstoffen gegen antigenvariable Viren ermöglicht.

Wissenschaftliche Leitlinien für die Einreichung und Bewertung von Multi-Strain-Dossiers sind von der Agentur zu verabschieden. Das Verfahren für die Einreichung und Bewertung eines Multi-Strain-Dossiers richtet sich nach den Leitlinien, die die Kommission unter folgendem Titel veröffentlicht hat: *Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Union*, Band 6B, Mitteilung an die Antragsteller.

2. HOMÖOPATHISCHE TIERARZNEIMITTEL

In diesem Abschnitt werden die spezifischen Bestimmungen zur Anwendung von Titel I Teile 2 und 3 bei homöopathischen Arzneimitteln, wie in Artikel 1 Absatz 8 definiert, ausgeführt.

Teil 2

Die Bestimmungen von Teil 2 gelten für die Unterlagen, die gemäß Artikel 18 für die vereinfachte Registrierung von in Artikel 17 Absatz 1 genannten homöopathischen Tierarzneimitteln sowie für die Genehmigung weiterer in Artikel 19 Absatz 1 genannter homöopathischer Tierarzneimittel eingereicht wurden, mit den nachstehend aufgeführten Änderungen.

a) Terminologie

Die lateinische Bezeichnung der im Antragsdossier beschriebenen homöopathischen Ursubstanz muss mit der lateinischen Bezeichnung des Europäischen Arzneibuchs oder — sollte diese darin fehlen — eines amtlichen Arzneibuchs eines Mitgliedstaates übereinstimmen. Gegebenenfalls ist anzugeben, welche traditionellen Benennungen in den einzelnen Mitgliedstaaten verwendet werden.

b) Kontrolle der Ausgangsstoffe

Die dem Antrag beigefügten Angaben und Unterlagen zu den Ausgangsstoffen, d. h. zu allen verwendeten Stoffen, einschließlich der Rohstoffe und Zwischenprodukte bis hin zur endgültigen Verdünnung, die in dem homöopathischen Fertigtierarzneimittel verarbeitet werden sollen, sind durch zusätzliche Daten zur homöopathischen Ursubstanz zu ergänzen.

Die allgemeinen Qualitätsanforderungen gelten für sämtliche Ausgangs- und Rohstoffe sowie für alle Zwischenschritte des Herstellungsprozesses bis hin zur endgültigen Verdünnung, die in dem homöopathischen Fertigarzneimittel verarbeitet werden sollen. Falls ein toxischer Bestandteil enthalten ist, sollte dieser möglichst in der endgültigen Verdünnung kontrolliert werden. Ist dies aufgrund des hohen Verdünnungsgrades jedoch nicht möglich, ist dieser toxische Bestandteil üblicherweise in einem früheren Stadium zu kontrollieren. Jeder Herstellungsschritt von den Ausgangsstoffen bis hin zur endgültigen Verdünnung, die in dem Fertigerzeugnis verarbeitet werden sollen, ist vollständig zu beschreiben.

Im Fall von Verdünnungen sollten die Verdünnungsschritte in Übereinstimmung mit den homöopathischen Herstellungsverfahren erfolgen, die in der einschlägi-

▼ M2

gen Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder, falls dort nicht vorhanden, in einem offiziellen Arzneibuch eines Mitgliedstaates festgelegt sind.

c) *Kontrollprüfungen des Fertigarzneimittels*

Die allgemeinen Qualitätsanforderungen gelten für das fertige homöopathische Tierarzneimittel. Jede Ausnahme ist vom Antragsteller hinreichend zu begründen

Die Identität und der Gehalt aller toxikologisch relevanten Bestandteile sind zu bestimmen. Lässt sich begründen, dass eine Identitäts-/Gehaltsbestimmung aller toxikologisch relevanten Bestandteile z. B. wegen ihrer Verdünnung im Fertigarzneimittel nicht möglich ist, so ist die Qualität durch eine vollständige Validierung des Herstellungs- und Verdünnungsprozesses nachzuweisen.

d) *Haltbarkeitsversuche*

Die Haltbarkeit des Fertigarzneimittels ist nachzuweisen. Haltbarkeitsdaten der homöopathischen Ursubstanzen sind in der Regel auch auf daraus gewonnene Verdünnungen/Potenzierungen übertragbar. Ist aufgrund des Verdünnungsgrades keine Identitäts-/Gehaltsbestimmung möglich, dann können die Haltbarkeitsdaten der Darreichungsform berücksichtigt werden.

Teil 3

Unbeschadet der Bestimmungen der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 für in den homöopathischen Ursubstanzen enthaltene Stoffe, die zur Verabreichung an zur Nahrungsmittelerzeugung genutzte Tiere bestimmt sind, gelten die Vorschriften von Teil 3 für das vereinfachte Registrierungsverfahren für homöopathische Tierarzneimittel gemäß Artikel 17 Absatz 1 dieser Richtlinie mit folgender Spezifikation.

Jegliches Fehlen von Informationen ist zu begründen; z. B. ist darzulegen, warum ein annehmbarer Unbedenklichkeitsgrad begründet werden kann, obwohl manche Untersuchungen fehlen.



ANHANG II

TEIL A

**Aufgehobene Richtlinien mit ihren nachfolgenden Änderungen
(gemäß Artikel 96)**

- Richtlinie 81/851/EWG des Rates (ABl. L 317 vom 6.11.1981, S. 1)
 Richtlinie 90/676/EWG des Rates (ABl. L 373 vom 31.12.1990, S. 15)
 Richtlinie 90/677/EWG des Rates (ABl. L 373 vom 31.12.1990, S. 26)
 Richtlinie 92/74/EWG des Rates (ABl. L 297 vom 13.10.1992, S. 12)
 Richtlinie 93/40/EWG des Rates (ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 31)
 Richtlinie 2000/37/EG der Kommission (ABl. L 139 vom 10.6.2000, S. 25)
 Richtlinie 81/852/EWG des Rates (ABl. L 317 vom 6.11.1981, S. 16)
 Richtlinie 87/20/EWG des Rates (ABl. L 15 vom 17.1.1987, S. 34)
 Richtlinie 92/18/EWG des Rates (ABl. L 97 vom 10.4.1992, S. 1)
 Richtlinie 93/40/EWG des Rates
 Richtlinie 1999/104/EG der Kommission (ABl. L 3 vom 6.1.2000, S. 18)

TEIL B

**Fristen für die Umsetzung in innerstaatliches Recht
(gemäß Artikel 96)**

| Richtlinie | Umsetzungsfrist |
|------------------------|-------------------------------------|
| Richtlinie 81/851/EWG | 9. Oktober 1983 |
| Richtlinie 81/852/EWG | 9. Oktober 1983 |
| Richtlinie 87/20/EWG | 1. Juli 1987 |
| Richtlinie 90/676/EWG | 1. Januar 1992 |
| Richtlinie 90/677/EWG | 20. März 1993 |
| Richtlinie 92/18/EWG | 1. April 1993 |
| Richtlinie 92/74/EWG | 31. Dezember 1993 |
| Richtlinie 93/40/EWG | 1. Januar 1995 |
| | 1. Januar 1998 (Artikel 1 Absatz 7) |
| Richtlinie 1999/104/EG | 1. Januar 2000 |
| Richtlinie 2000/37/EG | 5. Dezember 2001 |

ANHANG III

ENTSPRECHUNGSTABELLE

| Vorliegende Richtlinie | Richtlinie 65/65/EWG | Richtlinie 81/851/EWG | Richtlinie 81/852/EWG | Richtlinie 90/677/EWG | Richtlinie 92/74/EWG |
|--------------------------|--------------------------------------|---|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| Art. 1 Nr. 1 und 2 | Art. 1 Nr. 1 und 2 | Art. 1 Abs. 1 | | | |
| Art. 1 Nr. 3 | | Art. 1 Abs. 2 zweiter Gedankenstrich | | | |
| Art. 1 Nr. 4 | Art. 1 Nr. 3 | Art. 1 Abs. 1 | | | |
| Art. 1 Nr. 5 und 6 | | Art. 1 Abs. 2 dritter und vierter Gedankenstrich. | | | |
| Art. 1 Nr. 7 | | | | Art. 1 Abs. 2 | |
| Art. 1 Nr. 8 | | | | | Art. 1 |
| Art. 1 Nr. 9 | | Art. 5 Unterabs. 3 Nr. 8 | | | |
| Art. 1 Nr. 10 bis 16 | | Art. 42b Unterabs. 1 | | | |
| Art. 1 Nr. 17 | | Art. 50a Abs. 1 Unterabs. 2 | | | |
| Art. 1 Nr. 18 | | Art. 16 Abs. 1 | | | |
| Art. 1 Nr. 19 | | Art. 18 Abs. 1 Fußnote | | | |
| Art. 2 | | Art. 2 Abs. 1 | | | |
| Art. 3 Nr. 1 Unterabs. 1 | | Art. 2 Abs. 2 erster Gedankenstrich | | | |
| Art. 3 Nr. 1 Unterabs. 2 | | Art. 2 Abs. 3 | | | |
| Art. 3 Nr. 2 | | | | Art. 1 Abs. 3 | |
| Art. 3 Nr. 3 und 4 | Art. 1 Nr. 4 und 5 und Art. 2 Abs. 3 | Art. 1 Abs. 1 | | | |
| Art. 3 Nr. 5 | | Art. 2 Abs. 2 dritter Gedankenstrich | | | |
| Art. 3 Nr. 6 | | Art. 1 Nr. 4 | | | |

▼B

| Vorliegende Richtlinie | Richtlinie 65/65/EWG | Richtlinie 81/851/EWG | Richtlinie 81/852/EWG | Richtlinie 90/677/EWG | Richtlinie 92/74/EWG |
|---|----------------------|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|
| Art. 4 Abs. 1 | | | | Art. 1 Abs. 4 | |
| Art. 4 Abs. 2 | | Art. 3 | | | |
| Art. 5 | | Art. 4 Abs. 1 Unterabs. 1 | | | |
| Art. 6 | | Art. 4 Abs. 2 Unterabs. 1 | | | |
| Art. 7 | | Art. 4 Abs. 1 Unterabs. 2 | | | |
| Art. 8 | | Art. 4 Abs. 1 Unterabs. 3 | | | |
| Art. 9 | | Art. 4 Abs. 3 Unterabs. 1 | | | |
| Art. 10 Abs. 1 und Abs. 2 Unterabs. 1 und 2 | | Art. 4 Abs. 4 Unterabs. 1 und 2 | | | |
| Art. 10 Abs. 2 Unterabs. 3 | | | | | Art. 2 Abs. 1 Unterabs. 2 |
| Art. 11 | | Art. 4 Abs. 4 Unterabs. 3 | | | |
| Art. 12 Abs. 1 | | Art. 5 Unterabs. 1 | | | |
| Art. 12 Abs. 2 | | Art. 5 Unterabs. 2 | | | |
| Art. 12 Abs. 3 Buchstaben a) bis i) | | Art. 5 Unterabs. 3 Nr. 1 bis 9 | Art. 1 Unterabs. 1 | | |
| Art. 12 Abs. 3 Buchstabe j) | | Art. 5 Unterabs. 3 Nr. 10 Unterabs. 1 | | | |
| Art. 12 Abs. 3 Buchstaben k) bis n) | | Art. 5 Unterabs. 3 Nr. 11 bis 14 | | | |
| Art. 13 Abs. 1 | | Art. 5 Unterabs. 3 Nr. 10 Unterabs. 2 | | | |
| Art. 13 Abs. 2 | | | Art. 1 Unterabs. 2 | | |
| Art. 14 | | Art. 5a | | | |
| Art. 15 Abs. 1 | | Art. 6 | | | |
| Art. 15 Abs. 2 und 3 | | Art. 7 | | | |

▼B

| Vorliegende Richtlinie | Richtlinie 65/65/EWG | Richtlinie 81/851/EWG | Richtlinie 81/852/EWG | Richtlinie 90/677/EWG | Richtlinie 92/74/EWG |
|------------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| Art. 16 | | | | | Art. 6 |
| Art. 17 Abs. 1 | | | | | Art. 7 Abs. 1 |
| Art. 17 Abs. 2 | | | | | Art. 7 Abs. 3 |
| Art. 17 Abs. 3 | | | | | Art. 4 Unterabs. 2 |
| Art. 18 | | | | | Art. 8 |
| Art. 19 | | | | | Art. 9 |
| Art. 20 Abs. 1 | | | | | Art. 2 Abs. 3 |
| Art. 20 Abs. 2 | | | | | Art. 9 |
| Art. 21 | | Art. 8 | | | |
| Art. 22 | | Art. 8a | | | |
| Art. 23 | | Art. 9 | | | |
| Art. 24 | | Art. 10 | | | |
| Art. 25 | | Art. 5b | | | |
| Art. 26 Abs. 1 und 2 | | Art. 12 | | | |
| Art. 26 Abs. 3 | | Art. 15 Abs. 2 | | | |
| Art. 27 Abs. 1 | | Art. 14 Abs. 1 Unterabs. 1 | | | |
| Art. 27 Abs. 2 | | Art. 14 Abs. 1 Unterabs. 2 | | | |
| Art. 27 Abs. 3 | | Art. 14 Abs. 2 | | | |
| Art. 27 Abs. 4 und 5 | | Art. 14 Abs. 3 und 4 | | | |
| Art. 28 | | Art. 15 Abs. 1 | | | |
| Art. 29 | | Art. 13 | | | |
| Art. 30 | | Art. 11 | | | |

▼B

| Vorliegende Richtlinie | Richtlinie 65/65/EWG | Richtlinie 81/851/EWG | Richtlinie 81/852/EWG | Richtlinie 90/677/EWG | Richtlinie 92/74/EWG |
|------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| Art. 31 Abs. 1 | | Art. 16 Abs. 1 | | | |
| Art. 31 Abs. 2 | | Art. 16 Abs. 2 | Art. 2 | | |
| Art. 31 Abs. 3 | | Art. 16 Abs. 3 | | | |
| Art. 32 Abs. 1 | | Art. 17 Abs. 3 | | | |
| Art. 32 Abs. 2 | | Art. 17 Abs. 1 | | | |
| Art. 32 Abs. 3 | | Art. 17 Abs. 2 | | | |
| Art. 32 Abs. 4 | | Art. 17 Abs. 4 | | | |
| Art. 33 | | Art. 18 | | | |
| Art. 34 | | Art. 19 | | | |
| Art. 35 | | Art. 20 | | | |
| Art. 36 | | Art. 21 | | | |
| Art. 37 | | Art. 22 Abs. 1 | | | |
| Art. 38 | | Art. 22 Abs. 2, 3 und 4 | | | |
| Art. 39 | | Art. 23 | | | |
| Art. 40 | | Art. 23a | | | |
| Art. 41 | | Art. 23b | | | |
| Art. 42 | | Art. 23c | | | |
| Art. 43 | | Art. 22 Abs. 5 | | | |
| Art. 44 | | Art. 24 | | | |
| Art. 45 | | Art. 25 | | | |
| Art. 46 | | Art. 26 | | | |
| Art. 47 | | Art. 28 Abs. 1 | | | |

▼B

| Vorliegende Richtlinie | Richtlinie 65/65/EWG | Richtlinie 81/851/EWG | Richtlinie 81/852/EWG | Richtlinie 90/677/EWG | Richtlinie 92/74/EWG |
|------------------------|----------------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| Art. 48 | | Art. 28 Abs. 2 | | | |
| Art. 49 | | Art. 28 Abs. 3 | | | |
| Art. 50 | | Art. 27 | | | |
| Art. 51 | | Art. 27a | | | |
| Art. 52 | | Art. 29 | | | |
| Art. 53 | | Art. 31 | | | |
| Art. 54 | | Art. 32 | | | |
| Art. 55 Abs. 1 | | Art. 30 Abs. 1 Unterabs. 1 und 2 | | | |
| Art. 55 Abs. 2 | | Art. 30 Abs. 1 Unterabs. 3 | | | |
| Art. 55 Abs. 3 | | Art. 30 Abs. 2 | | | |
| Art. 56 | | Art. 33 | | | |
| Art. 57 | | | | | Art. 3 |
| Art. 58 Abs. 1 bis 3 | | Art. 43 | | | |
| Art. 58 Abs. 4 | | Art. 47 | | | |
| Art. 59 Abs. 1 | | Art. 44 | | | |
| Art. 59 Abs. 2 | | Art. 45 | | | |
| Art. 59 Abs. 3 | | Art. 47 | | | |
| Art. 60 | | Art. 46 | | | |
| Art. 61 Abs. 1 | | Art. 48 Unterabs. 1 | | | |
| Art. 61 Abs. 2 | | Art. 48 Unterabs. 2 | | | |
| Art. 61 Abs. 3 | | Art. 48 Unterabs. 3 | | | |
| Art. 62 | | Art. 49 Unterabs. 1 | | | |

▼B

| Vorliegende Richtlinie | Richtlinie 65/65/EWG | Richtlinie 81/851/EWG | Richtlinie 81/852/EWG | Richtlinie 90/677/EWG | Richtlinie 92/74/EWG |
|-------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| Art. 63 | | Art. 50 | | | |
| Art. 64 Abs. 1 | | | | | Art. 2 Abs. 2 |
| Art. 64 Abs. 2 | | | | | Art. 7 Abs. 2 |
| Art. 65 Abs. 1 | | Art. 50a Abs. 1 Unterabs. 1 und 3 | | | |
| Art. 65 Abs. 2, 3 und 4 | | Art. 50a Abs. 2, 3 und 4 | | | |
| Art. 66 | | Art. 50b | | | |
| Art. 67 | | Art. 4 Abs. 3 Unterabs. 3 | | | |
| Art. 68 | | Art. 1 Abs. 5 | | | |
| Art. 69 | | Art. 50c | | | |
| Art. 70 | | Art. 4 Abs. 5 | | | |
| Art. 71 | | | | Art. 4 | |
| Art. 72 | | Art. 42e | | | |
| Art. 73 | | Art. 42a | | | |
| Art. 74 | | Art. 42c | | | |
| Art. 75 | | Art. 42d | | | |
| Art. 76 | | Art. 42f | | | |
| Art. 77 Abs. 1 | | Art. 42g | | | |
| Art. 77 Abs. 2 | | Art. 42b Unterabs. 2 | | | |
| Art. 78 | | Art. 42h | | | |
| Art. 79 | | Art. 42i | | | |
| Art. 80 Abs. 1 | | Art. 34 Unterabs. 1 und 2 | | | |
| Art. 80 Abs. 2 | | | | Art. 3 Abs. 1 | |

▼B

| Vorliegende Richtlinie | Richtlinie 65/65/EWG | Richtlinie 81/851/EWG | Richtlinie 81/852/EWG | Richtlinie 90/677/EWG | Richtlinie 92/74/EWG |
|------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| Art. 80 Abs. 3 | | Art. 34 Unterabs. 3 | | | |
| Art. 81 Abs. 1 | | Art. 35 | | | |
| Art. 81 Abs. 2 | | | | Art. 3 Abs. 2 | |
| Art. 82 | | | | Art. 3 Abs. 3 | |
| Art. 83 | | Art. 36 | | | |
| Art. 84 | | Art. 37 | | | |
| Art. 85 | | Art. 38 | | | |
| Art. 86 | | | | | Art. 4 Unterabs. 1 |
| Art. 87 | | Art. 38a | | | |
| Art. 88 | | | Art. 2a | | |
| Art. 89 | | Art. 42j | Art. 2b | | |
| Art. 90 | | Art. 39 | | | |
| Art. 91 | | Art. 42 | | | |
| Art. 92 | | | | | Art. 5 |
| Art. 93 | | Art. 24a | | | |
| Art. 94 | | Art. 40, 41 und 49 Abs. 2 | | | |
| Art. 95 | | Art. 4 Abs. 2 Unterabs. 2 | | | |
| Art. 96 | — | — | — | — | — |
| Art. 97 | — | — | — | — | — |
| Art. 98 | — | — | — | — | — |
| Anhang I | | | Anhang | | |

▼B

| Vorliegende Richtlinie | Richtlinie 65/65/EWG | Richtlinie 81/851/EWG | Richtlinie 81/852/EWG | Richtlinie 90/677/EWG | Richtlinie 92/74/EWG |
|------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| Anhang II | — | — | — | — | — |
| Anhang III | — | — | — | — | — |