

RICHTLINIEN

RICHTLINIE 2009/9/EG DER KOMMISSION

vom 10. Februar 2009

zur Änderung der Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel

(Text von Bedeutung für den EWR)

DIE KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft,

gestützt auf die Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel ⁽¹⁾, insbesondere auf Artikel 88,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Für jedes Tierarzneimittel, das auf dem Gemeinschaftsmarkt in Verkehr gebracht werden soll, muss von einer zuständigen Behörde eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt werden. Hierzu ist ein Antragsdossier vorzulegen, das Angaben und Unterlagen zu den Ergebnissen der mit diesem Tierarzneimittel durchgeführten Prüfungen und Versuche enthält.
- (2) Anhang I der Richtlinie 2001/82/EG enthält ausführliche wissenschaftliche und technische Anforderungen an die Prüfung von Tierarzneimitteln, auf deren Grundlage Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit eines Arzneimittels beurteilt werden sollten. Außerdem enthält er Anleitungen zu Gestaltung und Inhalt des Antragsdossiers.
- (3) Die detaillierten wissenschaftlichen und technischen Anforderungen des Anhangs I der Richtlinie 2001/82/EG müssen an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt und insbesondere an eine Reihe von Vorgaben, die sich aus neueren Rechtsvorschriften ergeben, angepasst werden. Gestaltung und Inhalt des Antragsdossiers sollten verbessert werden, um die Beurteilung und bessere Nutzung bestimmter für mehrere Tierarzneimittel geltender Teile des Dossiers zu erleichtern.
- (4) Für Impfstoffe, die mehrere Antigene enthalten, sollte ein neues System eingeführt werden, das auf dem Konzept

einer Impfantigen-Stammdokumentation (*Vaccine Antigen Master File*, VAMF) basiert, um die bestehenden Verfahren zur Beurteilung von solchen Tierimpfstoffen zu vereinfachen, und zwar sowohl hinsichtlich der erstmaligen Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen als auch hinsichtlich der anschließenden Änderungen der Genehmigung, die aufgrund von Änderungen beim Herstellungsverfahren und bei der Prüfung einzelner in kombinierten Impfstoffen enthaltenen Antigene beantragt werden müssen.

- (5) Damit Impfstoffe gegen antigenvariable Viren so zügig genehmigt werden können, dass die Gemeinschaft rasch und effizient gegen den Ausbruch oder die Ausbreitung von Tierseuchen vorgehen kann, sollte das Konzept des Multi-Strain-Dossiers eingeführt werden. So wird gleichzeitig sichergestellt, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen auf der Grundlage objektiver wissenschaftlicher Kriterien für Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit erteilt werden.
- (6) Die in dieser Richtlinie vorgesehenen Maßnahmen entsprechen der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses für Tierarzneimittel —

HAT FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

Artikel 1

Anhang I der Richtlinie 2001/82/EG wird durch den Anhang dieser Richtlinie ersetzt.

Artikel 2

Die Mitgliedstaaten setzen die erforderlichen Rechts- und Verwaltungsvorschriften in Kraft, um dieser Richtlinie spätestens am 6. September 2009 nachzukommen. Sie teilen der Kommission unverzüglich den Wortlaut dieser Vorschriften mit und fügen eine Tabelle der Entsprechungen zwischen diesen innerstaatlichen Vorschriften und der Richtlinie bei.

Bei Erlass dieser Vorschriften nehmen die Mitgliedstaaten in den Vorschriften selbst oder durch einen Hinweis bei der amtlichen Veröffentlichung auf diese Richtlinie Bezug. Die Mitgliedstaaten regeln die Einzelheiten der Bezugnahme.

⁽¹⁾ ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 1.

Artikel 3

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

Artikel 4

Diese Richtlinie ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Brüssel, den 10. Februar 2009

Für die Kommission
Günter VERHEUGEN
Vizepräsident

ANHANG

„ANHANG I

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

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG UND ALLGEMEINE GRUNDLAGEN	17
TITEL I	
VORSCHRIFTEN FÜR NICHT IMMUNOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL	18
TEIL 1: ZUSAMMENFASSUNG DER UNTERLAGEN	18
A. ADMINISTRATIVE ANGABEN	18
B. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE	18
C. AUSFÜHRLICHE KRITISCHE ZUSAMMENFASSUNGEN	18
TEIL 2: PHARMAZEUTISCHE (PHYSIKALISCH-CHEMISCHE, BIOLOGISCHE ODER MIKROBIOLOGISCHE DATEN (QUALITÄT))	19
Wesentliche Grundsätze und Vorschriften	19
A. ZUSAMMENSETZUNG NACH ART UND MENGE DER BESTANDTEILE	20
1. Zusammensetzung nach Art	20
2. Allgemein gebräuchliche Bezeichnungen	20
3. Zusammensetzung nach Menge	20
4. Pharmazeutische Entwicklung	21
B. ANGABEN ÜBER DIE HERSTELLUNGSWEISE	21
C. KONTROLLE DER AUSGANGSSTOFFE	22
1. Allgemeine Vorschriften	22
1.1. Wirkstoffe	22
1.1.1. In Arzneibüchern aufgeführte Wirkstoffe	23
1.1.2. In Arzneibüchern nicht aufgeführte Wirkstoffe	24
1.1.3. Physikalisch-chemische Eigenschaften, die die Bioverfügbarkeit beeinflussen können	24
1.2. Arzneiträgerstoffe	24
1.3. Behältnis und Verschlussystem	25
1.3.1. Wirkstoff	25
1.3.2. Fertigerzeugnis	25
1.4. Stoffe biologischer Herkunft	25
D. IN-PROZESS-KONTROLLEN	26

E.	PRÜFUNGEN AM FERTIGERZEUGNIS	26
1.	Allgemeine Merkmale des Fertigerzeugnisses	27
2.	Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Wirkstoffe	27
3.	Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Bestandteile des Hilfsstoffs	28
4.	Unbedenklichkeitsversuche	28
F.	HALTBARKEITVERSUCHE	28
1.	Wirkstoff(e)	28
2.	Fertigerzeugnisse	28
G.	SONSTIGE INFORMATIONEN	29
TEIL 3:	UNBEDENKLICHKEITS- UND RÜCKSTANDSVERSUCHE	29
A.	Unbedenklichkeitsversuche	29
	KAPITEL I: DURCHFÜHRUNG DER VERSUCHE	29
1.	Genauere Identifizierung des Arzneimittels und seiner Wirkstoffe	29
2.	Pharmakologie	30
2.1.	Pharmakodynamik	30
2.2.	Pharmakokinetik	30
3.	Toxikologie	30
3.1.	Toxizität bei einmaliger Verabreichung	31
3.2.	Toxizität bei wiederholter Verabreichung	31
3.3.	Verträglichkeit bei der Zieltierart	32
3.4.	Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	32
3.4.1.	<i>Untersuchungen der Auswirkungen auf die Fortpflanzung</i>	32
3.4.2.	<i>Untersuchung der Auswirkungen auf die Entwicklungsfähigkeit</i>	32
3.5.	Genotoxizität	32
3.6.	Kanzerogenität	33
3.7.	Ausnahmen	33
4.	Sonstige Vorschriften	33
4.1.	Spezielle Untersuchungen	33
4.2.	Mikrobiologische Eigenschaften von Rückständen	33
4.2.1.	<i>Potenzielle Auswirkungen auf die Darmflora des Menschen</i>	33
4.2.2.	<i>Potenzielle Auswirkungen auf die Mikroorganismen, die bei der industriellen Lebensmittelbearbeitung und -verarbeitung Anwendung finden</i>	33
4.3.	Beobachtungen am Menschen	33
4.4.	Resistenzentwicklung	34
5.	Anwendersicherheit	34

	6.	Umweltverträglichkeitsprüfung	34
	6.1.	Umweltverträglichkeitsprüfung für Tierarzneimittel, die genetisch veränderte Organismen weder enthalten noch aus solchen bestehen	34
	6.2.	Umweltverträglichkeitsprüfung für Tierarzneimittel, die genetisch veränderte Organismen enthalten oder aus solchen bestehen	34
		KAPITEL II: VORLAGE DER ANGABEN UND UNTERLAGEN	34
	B.	Rückstandsversuche	35
		KAPITEL I: DURCHFÜHRUNG DER VERSUCHE	35
	1.	Einleitung	35
	2.	Stoffwechsel und Rückstandskinetik	36
	2.1.	Pharmakokinetik (Absorption, Verteilung, Stoffwechsel, Ausscheidung)	36
	2.2.	Abbau von Rückständen	36
	3.	Verfahren der Rückstandsanalyse	36
		KAPITEL II: VORLAGE DER ANGABEN UND UNTERLAGEN	37
	1.	Identifikation des Arzneimittels	37
TEIL 4:		VORKLINISCHE UND KLINISCHE PRÜFUNGEN	38
		KAPITEL I: VORKLINISCHE VORSCHRIFTEN	38
	A.	Pharmakologie	38
	A.1.	Pharmakodynamik	38
	A.2.	Resistenzentwicklung	38
	A.3.	Pharmakokinetik	38
	B.	Verträglichkeit bei den Zieltierarten	39
		KAPITEL II: KLINISCHE VORSCHRIFTEN	39
	1.	Allgemeine Grundsätze	39
	2.	Durchführung der klinischen Prüfungen	40
		KAPITEL III: ANGABEN UND UNTERLAGEN	40
	1.	Ergebnisse der vorklinischen Prüfungen	40
	2.	Ergebnisse der klinischen Prüfungen	41
		TITEL II	
		VORSCHRIFTEN FÜR IMMUNOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL	43
TEIL 1:		ZUSAMMENFASSUNG DER UNTERLAGEN	43
	A.	ADMINISTRATIVE ANGABEN	43
	B.	ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE	43
	C.	AUSFÜHRLICHE KRITISCHE ZUSAMMENFASSUNGEN	43

TEIL 2:	CHEMISCHE, PHARMAZEUTISCHE UND BIOLOGISCHE/MIKROBIOLOGISCHE DATEN (QUALITÄT)	44
A.	ZUSAMMENSETZUNG NACH ART UND MENGE DER BESTANDTEILE	44
1.	Zusammensetzung nach Art	44
2.	Allgemein gebräuchliche Bezeichnungen	44
3.	Zusammensetzung nach Menge	45
4.	Produktentwicklung	45
B.	BESCHREIBUNG DER HERSTELLUNGSWEISE	45
C.	HERSTELLUNG UND KONTROLLE DER AUSGANGSSTOFFE	45
1.	In Arzneibüchern aufgeführte Ausgangsstoffe	46
2.	Nicht in einem Arzneibuch aufgeführte Ausgangsstoffe	46
2.1.	Ausgangsstoffe biologischer Herkunft	46
2.2.	Ausgangsstoffe nicht biologischer Herkunft	47
D.	KONTROLLEN WÄHREND DES HERSTELLUNGSPROZESSES	47
E.	KONTROLLEN AM FERTIGERZEUGNIS	48
1.	Allgemeine Merkmale des Fertigerzeugnisses	48
2.	Identitätsnachweis der Wirkstoffe	48
3.	Titer oder Potenz der Charge	48
4.	Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung von Adjuvanzen	48
5.	Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Bestandteile von Hilfsstoffen	48
6.	Unbedenklichkeitsversuche	48
7.	Prüfungen auf Sterilität und Reinheit	48
8.	Feuchtigkeitsrückstände	49
9.	Inaktivierung	49
F.	GLEICHBLEIBENDE QUALITÄT DER CHARGEN	49
G.	HALTBARKEITSVERSUCHE	49
H.	SONSTIGE ANGABEN	49
TEIL 3:	UNBEDENKLICHKEITSVERSUCHE	49
A.	EINLEITUNG UND ALLGEMEINE VORSCHRIFTEN	49
B.	LABORVERSUCHE	50
1.	Unbedenklichkeit der Verabreichung einer einzigen Dosis	50
2.	Unbedenklichkeit der Verabreichung einer einzigen Überdosis	50
3.	Unbedenklichkeit der wiederholten Verabreichung einer Einzeldosis	50
4.	Untersuchung der Fortpflanzungsfähigkeit	51
5.	Untersuchung immunologischer Funktionen	51
6.	Besondere Vorschriften für lebende Impfe	51
6.1.	Übertragung des Impfstammes	51
6.2.	Verbreitung im geimpften Tier	51

	6.3.	Virulenzreversion attenuierter Impfstoffe	51
	6.4.	Biologische Eigenschaften des Impfstammes	51
	6.5.	Rekombination oder Genom-Reassortment von Stämmen	51
	7.	Anwendersicherheit	51
	8.	Rückstandsversuche	52
	9.	Wechselwirkungen	52
	C.	FELDVERSUCHE	52
	D.	UMWELTVERTRÄGLICHKEITSPRÜFUNG	52
	E.	BEURTEILUNGSPFLICHT FÜR TIERARZNEIMITTEL, DIE GENETISCH MODIFIZIERTE ORGANISMEN ENTHALTEN ODER AUS IHNEN BESTEHEN	53
TEIL 4:		WIRKSAMKEITSVERSUCHE	53
		KAPITEL I	53
	1.	Allgemeine Grundsätze	53
	2.	Durchführung der Versuche	53
		KAPITEL II	53
	A.	Allgemeine Vorschriften	53
	B.	Laborversuche	54
	C.	Feldversuche	54
TEIL 5:		ANGABEN UND UNTERLAGEN	55
	A.	EINLEITUNG	55
	B.	LABORVERSUCHE	55
	C.	FELDVERSUCHE	56
TEIL 6:		QUELLENANGABEN	57
TITEL III			
		VORSCHRIFTEN FÜR BESTIMMTE ZULASSUNGSANTRÄGE	57
	1.	Tierarzneimittel-Generika	57
	2.	Biologische Arzneimittel, die im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Tierarzneimittel gleichen	57
	3.	Allgemeine tiermedizinische Verwendung	58
	4.	Tierarzneimittel aus kombinierten Wirkstoffen	59
	5.	Anträge aufgrund einer in Kenntnis der Sachlage erteilten Einwilligung des Genehmigungsinhabers	59
	6.	Unterlagen für Anträge unter außergewöhnlichen Umständen	59
	7.	Kombinierte Genehmigungsanträge	59
TITEL IV			
		VORSCHRIFTEN FÜR ZULASSUNGSANTRÄGE FÜR BESONDERE TIERARZNEIMITTEL	59
	1.	IMMUNOLOGISCHE TIERARZNEIMITTEL	60
	2.	HOMÖOPATHISCHE TIERARZNEIMITTEL	60

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.

- (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, 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.

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.

⁽¹⁾ ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67.

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, Adjuvanzien, 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.

⁽¹⁾ ABl. L 11 vom 14.1.1978, S. 18.

Einheiten der biologischen Aktivität sind für chemisch nicht zu definierende Stoffe anzuwenden. Sofern die Weltgesundheitsorganisation eine internationale 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 Wirkstoffs 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 Fertigerzeugnis 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 Herstellungsformel, 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 Untersuchungen 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 eingeht. 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 sachdienlichen 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 Arzneibuchs 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 Gegenstand 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.

1.3. 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 Zellbänken 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.

⁽¹⁾ ABl. L 226 vom 22.9.1995, S. 1.

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.

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⁾ ABl. C 24 vom 28.1.2004, S. 6.

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.

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 sich 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.

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 Gesamtbauprodukte 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 Mischfuttermittel, 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.

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-, Rotationspektrum 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.

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 Verabreichung 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 aufgetreten 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 Wirkungen 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 trächtige 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 nichtträchtigen 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
- 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.

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,
- 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.

⁽¹⁾ ABl. L 224 vom 18.8.1990, S. 1.

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.

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,
- 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 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.

Wurden 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.

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 Tierhalter gezeichnete 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 unlöslich 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, 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 Tieres Eigentümers;
- 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.

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.

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.

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.

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.

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, Vielfältigkeitszahl 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 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.

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.

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.

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 Zieltierart (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.

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.

⁽¹⁾ ABl. L 325 vom 12.12.2003, S. 31.

8. Rückstandsversuche

Für immunologische Tierarzneimittel ist es normalerweise nicht erforderlich, Rückstandsversuche durchzuführen. Sofern jedoch Adjuvanzen 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.

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 Aufsicht 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 unlöschbar auf der Etikettierung anzubringen.

KAPITEL II

A. Allgemeine Vorschriften

1. Die Wahl der Antigene oder Impfstämme ist anhand von epizootologischen 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.
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;
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. beigefügt 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 Tier-eigentümers 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 Tier-kategorien, 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 Kontrolliere (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 erforder-lich 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 beobach-teten Wechselwirkungen;
15. eine objektive Erörterung der erzielten Ergebnisse mit Schlussfolgerungen über die Unbedenklichkeit und Wirksam-keit 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.
- 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 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 Dossiers 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 Dossiers 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.

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 einschlägigen 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.“
