Amtsblatt

der Europäischen Gemeinschaften

ISSN 0376-9453

L 317

24. Jahrgang

6. November 1981

Ausgabe
in deutscher Sprache

Rechtsvorschriften

Inhalt

I *Veröffentlichungsbedürftige Rechtsakte*

.....

II *Nicht veröffentlichungsbedürftige Rechtsakte*

Rat

81/851/EWG:

- ★ **Richtlinie des Rates vom 28. September 1981 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Tierarzneimittel** 1

81/852/EWG:

- ★ **Richtlinie des Rates vom 28. September 1981 über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und tierärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Tierarzneimitteln** 16

1

Bei Rechtsakten, deren Titel in magerer Schrift gedruckt sind, handelt es sich um Rechtsakte der laufenden Verwaltung im Bereich der Agrarpolitik, die normalerweise nur eine begrenzte Geltungsdauer haben.

Rechtsakte, deren Titel in fetter Schrift gedruckt sind und denen ein Sternchen vorangestellt ist, sind sonstige Rechtsakte.

II

(Nicht veröffentlichungsbedürftige Rechtsakte)

RAT

RICHTLINIE DES RATES

vom 28. September 1981

zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Tierarzneimittel

(81/851/EWG)

DER RAT DER EUROPÄISCHEN
GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft, insbesondere auf Artikel 100,

auf Vorschlag der Kommission ⁽¹⁾,

nach Stellungnahme des Europäischen Parlaments ⁽²⁾,

nach Stellungnahme des Wirtschafts- und Sozialausschusses ⁽³⁾,

in Erwägung nachstehender Gründe:

Alle Rechts- und Verwaltungsvorschriften auf dem Gebiet der Herstellung und des Vertriebes von Tierarzneimitteln müssen in erster Linie dem Schutz der Volksgesundheit dienen.

Dieses Ziel muß jedoch mit Mitteln erreicht werden, die die Entwicklung der Industrie und den Handel mit Arzneimitteln innerhalb der Gemeinschaft nicht hemmen können.

Soweit die Mitgliedstaaten bereits bestimmte Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Tierarzneimittel besitzen, weichen diese in wesentlichen Grundsätzen voneinander ab; sie behindern den

Handel mit Arzneimitteln innerhalb der Gemeinschaft und wirken sich somit unmittelbar auf die Errichtung und das Funktionieren des Gemeinsamen Marktes aus.

Diese Hindernisse müssen folglich beseitigt werden; zu diesem Zweck ist eine Angleichung der einschlägigen Rechtsvorschriften erforderlich.

Die Bestimmungen dieser Richtlinie über Tierarzneimittel sind zwar angemessen, aber nicht ausreichend für Tierarzneimittel zur Erzeugung einer aktiven Immunität, zur Diagnose des Immunitätszustandes, zur Erzeugung einer passiven Immunität sowie für Arzneimittel auf der Basis radioaktiver Isotope; die Anwendung auf diese Erzeugnisse ist daher gegenwärtig nicht vorzuschreiben.

Fütterungsarzneimittel fallen nicht unter diese Richtlinie, doch ist es aus Gründen der öffentlichen Gesundheit wie aus wirtschaftlichen Gründen erforderlich, die Verwendung von nicht zugelassenen Arzneimitteln für die Herstellung von Fütterungsarzneimitteln zu verbieten.

Die Genehmigung für das Inverkehrbringen wird versagt, wenn die therapeutische Wirksamkeit des Arzneimittels fehlt oder nicht ausreichend begründet wird; der Begriff der therapeutischen Wirksamkeit muß im Sinne der vom Hersteller versprochenen Wirkung verstanden werden.

Die Genehmigung für das Inverkehrbringen wird auch versagt, wenn die angegebene Wartezeit nicht ausreicht, um eine Gefahr für die Gesundheit durch Rückstände auszuschließen.

⁽¹⁾ ABl. Nr. C 152 vom 5. 7. 1976, S. 1.

⁽²⁾ ABl. Nr. C 293 vom 13. 12. 1976, S. 64.

⁽³⁾ ABl. Nr. C 299 vom 18. 12. 1976, S. 12.

Zur schrittweisen Verwirklichung des freien Handels mit Tierarzneimitteln ist die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels in mehreren Mitgliedstaaten zu erleichtern.

Zu diesem Zweck ist ein Ausschuß für Tierarzneimittel, bestehend aus Vertretern der Mitgliedstaaten und der Kommission, mit dem Auftrag zu bilden, eine Stellungnahme über die Übereinstimmung eines Tierarzneimittels mit den Bedingungen der vorliegenden Richtlinie abzugeben.

Die vorliegende Richtlinie bildet nur eine Stufe bei der Verwirklichung des freien Handels mit Tierarzneimitteln; hierzu werden sich neue Maßnahmen unter Berücksichtigung der Erfahrungen vor allem des genannten Ausschusses als notwendig erweisen, um die noch bestehenden Hemmnisse des freien Handels zu beseitigen.

Um den Handel mit Tierarzneimitteln zu erleichtern und zu verhindern, daß in einem Mitgliedstaat vorgenommene Kontrollen in einem anderen Mitgliedstaat wiederholt werden, sollten die in der Richtlinie 75/319/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten⁽¹⁾ vorgesehenen Mindestbedingungen für Herstellung und Einfuhr aus Drittländern und die entsprechende Genehmigungserteilung auf Tierarzneimittel Anwendung finden —

HAT FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

KAPITEL I

Begriffsbestimmungen und Anwendungsbereich

Artikel 1

(1) Für diese Richtlinie gelten die in Artikel 1 der Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten⁽²⁾ enthaltenen Begriffsbestimmungen.

(2) Ferner sind im Sinne dieser Richtlinie:

— Tierarzneimittel: jedes für Tiere bestimmte Arzneimittel;

— vorgefertigte Tierarzneimittel: jedes nicht der Begriffsbestimmung für Arzneispezialitäten entsprechende Tierarzneimittel, das im voraus hergestellt und in einer Darreichungsform in den Verkehr gebracht wird, die ohne Veränderung gebrauchsfertig ist;

— Vormischung für Fütterungsarzneimittel: jedes Tierarzneimittel, das im voraus zum Zweck der späteren Herstellung von Fütterungsarzneimitteln hergestellt wird;

— Fütterungsarzneimittel: jede Mischung aus einem oder mehreren Tierarzneimitteln und einem oder mehreren Futtermitteln, die vor dem Inverkehrbringen zubereitet wird und die wegen ihrer vorbeugenden, heilenden oder ihrer anderen Eigenschaften im Sinne von Artikel 1 Nummer 2 der genannten Richtlinie 65/65/EWG ohne Veränderung für die Verwendung bei Tieren bestimmt ist.

(3) Bis zum Erlaß einer Gemeinschaftsregelung für Fütterungsarzneimittel dürfen die Mitgliedstaaten vorschreiben, daß als Fütterungsarzneimittel auch Halbfabrikate gelten, die aus Vormischungen für Fütterungsarzneimittel, für die eine Genehmigung nach Artikel 4 erteilt worden ist, und Futtermitteln hergestellt worden sind und die dazu bestimmt sind, durch Weitervermischen mit Futtermitteln zu gebrauchsfertigen Fütterungsarzneimitteln verarbeitet zu werden. Die Mitgliedstaaten stellen sicher, daß diese Halbfabrikate der Überwachung durch die zuständigen Behörden unterliegen und daß sie ausschließlich zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln und nur entsprechend den Bedingungen verwendet werden dürfen, die der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Vormischung für Fütterungsarzneimittel zugrunde gelegen hat.

(4) Die in der Richtlinie 70/524/EWG des Rates vom 23. November 1970 über Zusatzstoffe in der Tierernährung⁽³⁾ und ihren späteren Änderungen aufgeführten Zusatzstoffe, die den Futtermitteln und Ergänzungsfuttermitteln unter den Bedingungen der genannten Richtlinie beigemischt werden, gelten nicht als Tierarzneimittel im Sinne dieser Richtlinie.

(5) Die Mitgliedstaaten treffen alle erforderlichen Maßnahmen, damit Antibiotika und hormonale Wirkstoffe, die zur Herstellung von Tierarzneimitteln verwendet werden können, nur an natürliche oder juristische Personen geliefert werden, die nach

⁽¹⁾ ABl. Nr. L 147 vom 9. 6. 1975, S. 13.

⁽²⁾ ABl. Nr. 22 vom 9. 2. 1965, S. 369/65.

⁽³⁾ ABl. Nr. L 270 vom 14. 12. 1970, S. 1.

den nationalen Vorschriften ordnungsgemäß befugt sind, solche Erzeugnisse in Besitz zu haben.

Artikel 2

(1) Die Bestimmungen dieser Richtlinie gelten für Tierarzneimittel, gleichgültig, ob sie insbesondere als Arzneispezialitäten, vorgefertigte Tierarzneimittel oder Vormischungen für Fütterungsarzneimittel angeboten werden.

(2) Die Bestimmungen dieser Richtlinie gelten nicht für

- Fütterungsarzneimittel,
- Tierarzneimittel zur Erzeugung einer aktiven Immunität, zur Diagnose des Immunitätszustands und zur Erzeugung einer passiven Immunität,
- Tierarzneimittel auf Basis radioaktiver Isotope,
- nicht-vorgefertigte Tierarzneimittel für ein Tier oder eine kleine Anzahl von Tieren,
- homöopathische Arzneimittel.

(3) Fütterungsarzneimittel dürfen jedoch nur aus Vormischungen für Fütterungsarzneimittel hergestellt werden, die nach Maßgabe dieser Richtlinie zugelassen worden sind. Der Rat beschließt binnen zwei Jahren nach Bekanntgabe dieser Richtlinie anhand eines Berichtes und gegebenenfalls geeigneter Vorschläge der Kommission über eine Liste pharmakologischer Wirkstoffe, die bei der Herstellung von Vormischungen verwendet werden dürfen, sowie über das Verfahren zur Aufstellung dieser Liste.

Artikel 3

Die Mitgliedstaaten können in ihrem Hoheitsgebiet für Tierarzneimittel, die ausschließlich für Zierfische, Stubenvögel, Brieftauben, Terrariumtiere und Kleinnager bestimmt sind, Ausnahmen von Artikel 4 Absatz 1 zulassen, sofern diese Arzneimittel keine Stoffe enthalten, deren Verwendung eine tierärztliche Kontrollé erfordert, und alle Vorkehrungen getroffen worden sind, um eine mißbräuchliche Verwendung dieser Arzneimittel für andere Tiere zu verhindern.

KAPITEL II

Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Tierarzneimitteln

Artikel 4

(1) Ein Tierarzneimittel darf in einem Mitgliedstaat erst dann in Verkehr gebracht werden, wenn die zuständige Behörde dieses Mitgliedstaats die Genehmigung dafür erteilt hat.

(2) Ein Tierarzneimittel darf Tieren erst dann verabreicht werden, wenn die oben vorgesehene Genehmigung erteilt ist; ausgenommen sind Fälle von Tierarzneimittelversuchen gemäß Artikel 5 Nummer 10.

Artikel 5

Die Genehmigung für das Inverkehrbringen nach Artikel 4 ist von der für das Inverkehrbringen verantwortlichen Person bei der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats zu beantragen.

Dem Antrag sind folgende Angaben und Unterlagen beizufügen:

1. Name oder Firma und Anschrift oder Firmensitz der für das Inverkehrbringen verantwortlichen Person und gegebenenfalls des Herstellers;
2. Bezeichnung des Tierarzneimittels (Phantasiebezeichnung, gebräuchliche Bezeichnung, gegebenenfalls in Verbindung mit einem Warenzeichen oder dem Herstellernamen, wissenschaftliche Bezeichnung oder Formel mit oder ohne Warenzeichen oder Herstellernamen);
3. Zusammensetzung des Tierarzneimittels nach Art und Menge aller Bestandteile in üblichen Bezeichnungen ohne Verwendung chemischer Summenformeln und mit der von der Weltgesundheitsorganisation empfohlenen internationalen Bezeichnung, falls eine solche besteht;
4. kurzgefaßte Angaben über die Zubereitungsweise;
5. Heilanzeigen, Gegenanzeigen und Nebenwirkungen;
6. Dosierung für die verschiedenen Tierarten, für die das Tierarzneimittel bestimmt ist; Darrei-

- chungsform, Art und Form der Anwendung und vorgeschlagene Dauer der Haltbarkeit, wenn diese weniger als drei Jahre beträgt;
7. Gründe für die bei Verwendung des Tierarzneimittels gegebenenfalls zu treffenden Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen;
 8. Angabe, welche Wartezeit nach der letzten Verabreichung des Tierarzneimittels an das Tier unter normalen Anwendungsbedingungen bis zur Gewinnung von Nahrungsmitteln, die von diesem Tier stammen, einzuhalten ist, um zu gewährleisten, daß diese Nahrungsmittel keine die Gesundheit des Verbrauchers gefährdenden Rückstände enthalten;
 9. Beschreibung der vom Hersteller angewandten Kontrollmethoden (quantitative und qualitative Analyse der Bestandteile und des Fertigerzeugnisses, Sonderproben, z. B. Prüfung auf Keim- und Pyrogenfreiheit, Untersuchungen des Gehalts an Schwermetallen, Haltbarkeitsproben, biologische Untersuchungen, Prüfung der Toxizität und Kontrolle der Zwischenprodukte);
 10. Ergebnisse von Versuchen
 - physikalisch-chemischer, biologischer oder mikrobiologischer Art,
 - toxikologischer und pharmakologischer Art,
 - tierärztlicher oder klinischer Art.

Das Ergebnis der toxikologischen und pharmakologischen Prüfungen muß insbesondere den Metabolismus der Wirkstoffe im Tier und — soweit möglich — Art und Dauer ihrer Ausscheidung enthalten, soweit diese Angaben für die Überprüfung der angegebenen Wartezeit wichtig sind.

 - a) Es können jedoch anstatt der Ergebnisse der einschlägigen Versuche bibliographische Unterlagen über pharmakologische, toxikologische und tierärztliche oder klinische Versuche sowie über die Angaben zur Wartezeit angegeben werden, wenn es sich handelt um
 - i) ein bereits ausgewertetes Tierarzneimittel, das am Tier ausreichend erprobt ist, so daß seine Wirkungen, einschließlich der Nebenwirkungen, schon bekannt und aus den bibliographischen Unterlagen ersichtlich sind;
 - ii) ein neues Tierarzneimittel, dessen Zusammensetzung an wirksamen Bestandteilen die gleiche ist wie die Zusammensetzung eines bereits bekannten und ausgewerteten Arzneimittels;
 - iii) ein neues Tierarzneimittel, das nur bekannte Bestandteile enthält, die in hinreichend erprobten und bereits ausgewerteten Arzneimitteln bereits in vergleichbarem Verhältnis miteinander in Verbindung gebracht worden sind.
 - b) Desgleichen können, wenn es sich um ein neues Tierarzneimittel handelt, das aus bekannten Bestandteilen besteht, welche bisher zu therapeutischen Zwecken noch nicht miteinander in Verbindung gebracht worden sind, über diese Bestandteile bibliographische Unterlagen angegeben werden, anstatt daß Versuche über diese Bestandteile durchgeführt werden;
 11. ein oder mehrere Muster oder Verkaufsmodelle des Tierarzneimittels und die Packungsbeilage, wenn eine solche gefordert wird;
 12. ein Nachweis darüber, daß der Hersteller in seinem Land die Genehmigung zur Herstellung von Tierarzneimitteln besitzt;
 13. die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Tierarzneimittels in einem anderen Mitgliedstaat oder in einem dritten Land, sofern eine derartige Genehmigung erteilt worden ist.

Artikel 6

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die in Artikel 5 Absatz 2 Nummer 8, 9 und 10 aufgeführten Unterlagen und Angaben von Sachverständigen mit der erforderlichen fachlichen oder beruflichen Eignung erstellt werden, bevor sie den zuständigen Behörden vorgelegt werden.

Diese Unterlagen und Angaben sind von den Sachverständigen zu unterzeichnen.

Artikel 7

Die Aufgabe der Sachverständigen besteht je nach Qualifikation darin,

1. die in ihr Fachgebiet fallenden Arbeiten durchzuführen (Analyse, Pharmakologie und ähnliche angewandte Wissenschaften, klinische Untersuchungen) und die erzielten (quantitativen und qualitativen) Ergebnisse objektiv zu beschreiben;

2. die Feststellungen, die sie gemäß der Richtlinie 81/852/EWG des Rates vom 28. September 1981 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxiologisch-pharmakologischen und tierärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Tierarzneimitteln ⁽¹⁾ gemacht haben, zu beschreiben und insbesondere folgendes anzugeben:
- a) der Analytiker: ob das Erzeugnis den Angaben über die Zusammensetzung entspricht, wobei er hierzu alle Nachweise über die vom Hersteller angewendeten Kontrollmethoden vorzulegen hat;
 - b) der Pharmakologe sowie der Spezialist mit entsprechender Kompetenz:
 - welche Toxizität das Erzeugnis hat und welche pharmakologischen Eigenschaften festgestellt wurden,
 - ob nach Verabreichung des Tierarzneimittels unter normalen Anwendungsbedingungen und unter Einhaltung der angegebenen Wartezeit Lebensmittel, die von behandelten Tieren stammen, Rückstände enthalten, die die Gesundheit des Verbrauchers gefährden können;
 - c) der Kliniker: ob er bei Tieren, die mit dem Erzeugnis behandelt wurden, Wirkungen hat feststellen können, die den Angaben des Herstellers nach Artikel 5 entsprechen, ob das Erzeugnis gut verträglich ist, welche Dosierung er empfiehlt und welche etwaigen Gegenanzeigen und Nebenwirkungen bestehen;
3. die eventuelle Verwendung der in Artikel 5 Absatz 2 Nummer 10 Buchstaben a) und b) genannten bibliographischen Unterlagen unter den Bedingungen, die die Richtlinie 81/852/EWG vorsieht, zu begründen. Die ausführlichen Berichte der Sachverständigen sind Teil der Unterlagen, die der Antragsteller den zuständigen Behörden vorlegt.

KAPITEL III

Prüfung des Antrags auf Erteilung einer Genehmigung — Genehmigung — Erneuerung der Genehmigung

Artikel 8

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, um zu verhindern, daß die Dauer des Verfahrens zur Erteilung der Genehmigung für das

⁽¹⁾ Siehe Seite 16 dieses Amtsblatts.

Inverkehrbringen eine Frist von 120 Tagen nach der Antragstellung überschreitet.

In Ausnahmefällen kann diese Frist um 90 Tage verlängert werden. Der Antragsteller ist hiervon vor Fristablauf in Kenntnis zu setzen.

Artikel 9

Bei der Prüfung des gemäß Artikel 5 gestellten Antragsverfahren die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten wie folgt:

1. Sie haben die Übereinstimmung der eingereichten Unterlagen mit dem genannten Artikel 5 zu prüfen und auf der Grundlage der von den Sachverständigen gemäß Artikel 7 erstellten Berichte festzustellen, ob die Voraussetzungen für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen gegeben sind.
2. Sie können das Arzneimittel einem staatlichen oder einem zu diesem Zweck bezeichneten Laboratorium zur Kontrolle vorlegen, um sich zu vergewissern, daß die gemäß Artikel 5 Absatz 2 Nummer 9 vom Hersteller angewandten und in den Unterlagen beschriebenen Kontrollmethoden ausreichend sind.
3. Sie können gegebenenfalls vom Antragsteller verlangen, daß er die Unterlagen in bezug auf die in Artikel 5 genannten Angaben ergänzt. Machen die zuständigen Behörden von dieser Möglichkeit Gebrauch, so werden die in Artikel 8 vorgesehenen Fristen bis zur Übermittlung der benötigten zusätzlichen Angaben gehemmt. Diese Fristen werden auch für die Zeit gehemmt, die dem Antragsteller gegebenenfalls für mündliche oder schriftliche Erklärungen eingeräumt wird.

Artikel 10

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, um zu erreichen, daß

1. die zuständigen Behörden nachprüfen, ob die Hersteller und die Einführer von Tierarzneimitteln mit Herkunft aus Drittländern in der Lage sind, die Herstellung unter Beachtung der Angaben nach Artikel 5 Absatz 2 Nummer 4 durchzuführen und/oder die Kontrollen nach den Methoden vorzunehmen, die gemäß Artikel 5 Absatz 2 Nummer 9 in den Unterlagen beschrieben sind;
2. die zuständigen Behörden in begründeten Ausnahmefällen die Hersteller und die Einführer von Tierarzneimitteln mit Herkunft aus Dritt-

ländern ermächtigen können, bestimmte Phasen der Herstellung und/oder bestimmte der unter Nummer 1 vorgesehenen Kontrollen durch Dritte vornehmen zu lassen; in diesem Fall erfolgt die Nachprüfung durch die zuständigen Behörden auch in diesem Unternehmen.

Artikel 11

Die Genehmigung nach Artikel 4 wird versagt, wenn sich nach Prüfung der in Artikel 5 aufgeführten Unterlagen und Angaben ergibt,

1. daß das Tierarzneimittel unter den im Genehmigungsantrag angegebenen Verwendungsbedingungen schädlich ist oder die therapeutische Wirksamkeit des Tierarzneimittels fehlt bzw. vom Antragsteller bei der damit zu behandelnden Tierart nur unzureichend begründet ist oder daß das Tierarzneimittel nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge aufweist;
2. daß die vom Antragsteller angegebene Wartezeit nicht ausreicht, um in den Lebensmitteln, die von dem behandelten Tier stammen, Rückstände auszuschließen, die die Gesundheit des Verbrauchers gefährden können, oder daß die Wartezeit unzureichend begründet ist;
3. daß das Tierarzneimittel für eine Verwendung angeboten wird, die aufgrund anderer Vorschriften der Gemeinschaft verboten ist. Solange keine gemeinschaftlichen Vorschriften bestehen, können jedoch die zuständigen Behörden die Genehmigung für ein Tierarzneimittel verweigern, sofern diese Maßnahme zum Schutz der öffentlichen Gesundheit, zum Schutz der Verbraucher oder der Gesundheit der Tiere notwendig ist.

Die Genehmigung wird auch versagt, wenn die den zuständigen Behörden eingereichten Unterlagen nicht den Bestimmungen der Artikel 5, 6 und 7 entsprechen.

Artikel 12

Die Genehmigung nach Artikel 4 kann mit der Verpflichtung der für das Inverkehrbringen verantwortlichen Person verbunden werden, auf dem Behältnis und/oder der äußeren Umhüllung und der Packungsbeilage, wenn letztere gefordert wird, weitere wichtige Hinweise für die Sicherheit und den Gesundheitsschutz zu geben, einschließlich der besonderen Vorsichtsmaßnahmen bei der Verwendung und anderer Warnungen, die sich aus den klinischen und pharmakologischen Prüfungen gemäß

Artikel 5 Nummer 10 oder aus der praktischen Erfahrung mit dem Tierarzneimittel, nachdem es auf dem Markt angeboten wurde, ergeben.

Die Genehmigung kann auch mit der Verpflichtung verbunden werden, dem Tierarzneimittel einen Markierungsstoff zuzusetzen.

Artikel 13

Die Genehmigung läßt die zivil- und strafrechtliche Haftung des Herstellers und gegebenenfalls der für das Inverkehrbringen verantwortlichen Person unberührt.

Artikel 14

Die für das Inverkehrbringen verantwortliche Person hat die in Artikel 5 Nummer 9 vorgesehene Kontrollmethode nach Maßgabe des technischen und wissenschaftlichen Fortschritts zu ändern, sofern diese Änderung notwendig ist, um eine verlässlichere Kontrolle des Tierarzneimittels zu ermöglichen.

Die für das Inverkehrbringen verantwortliche Person hat den zuständigen Behörden unverzüglich jede neue Tatsache mitzuteilen, die eine Änderung der in Artikel 5 vorgesehenen Angaben und Unterlagen oder eine ergänzende Prüfung zur Folge haben könnte. Das gilt besonders für alle Verbote oder Beschränkungen, die von den zuständigen Behörden der Staaten auferlegt werden, in denen das Tierarzneimittel angeboten wird.

Die für das Inverkehrbringen verantwortliche Person muß den zuständigen Behörden zwecks etwaiger Genehmigung unverzüglich jede Änderung mitteilen, die sie an den Angaben und Unterlagen nach Artikel 5 vornehmen will.

Artikel 15

Die Genehmigung gilt für fünf Jahre. Sie wird auf Antrag des Inhabers, der mindestens innerhalb von drei Monaten vor dem Erlöschen zu stellen ist, jeweils um weitere fünf Jahre verlängert.

KAPITEL IV

Ausschuß für Tierarzneimittel

Artikel 16

(1) Um die gleichartige Behandlung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen durch die Mitgliedstaaten zu erleichtern, wird ein Ausschuß für

Tierarzneimittel gebildet, nachstehend „Ausschuß“ genannt, der aus Vertretern der Mitgliedstaaten und der Kommission besteht.

(2) Auf Antrag eines Mitgliedstaats wird der Ausschuß entsprechend den Artikeln 17 bis 22 mit der Prüfung der Fragen beauftragt, die sich aus der Anwendung der Artikel 11, 36 und 49 ergeben.

(3) Der Ausschuß gibt sich eine Geschäftsordnung.

Artikel 17

(1) Hat ein Mitgliedstaat eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt, so übermittelt er, wenn die für das Inverkehrbringen verantwortliche Person diese Übergabe an mindestens fünf andere Mitgliedstaaten verlangt hat, dem Ausschuß und den zuständigen Behörden der genannten Mitgliedstaaten eine Akte mit einer Kopie des Antrags und einer Kopie der Genehmigung sowie den in Artikel 5 erwähnten Angaben und Unterlagen.

(2) Diese Übermittlung gilt als Einreichung eines Genehmigungsantrags für das Inverkehrbringen bei diesen Behörden im Sinne von Artikel 5.

(3) Der Ausschuß setzt die betreffenden Mitgliedstaaten unverzüglich davon in Kenntnis, daß er mit der Sache befaßt worden ist.

Artikel 18

(1) Wenn innerhalb 120 Tagen ab dem Datum der in Artikel 17 Absatz 2 erwähnten Übermittlung der Information von den zuständigen Behörden der genannten Mitgliedstaaten bei dem Ausschuß kein Einwand erhoben worden ist, unterrichtet der Ausschuß die betreffenden Mitgliedstaaten davon unmittelbar nach Feststellung.

(2) Wenn ein Mitgliedstaat der Ansicht ist, daß er die Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht erteilen kann, übermittelt er innerhalb dieser Frist von 120 Tagen seinen auf der Grundlage des Artikels 11 begründeten Einwand.

Artikel 19

(1) In den Fällen gemäß Artikel 18 Absatz 2 berät der Ausschuß und gibt innerhalb einer Frist von 60 Tagen nach Ablauf der in Artikel 18 erwähnten Frist eine begründete Stellungnahme ab.

(2) Die Stellungnahme des Ausschusses erstreckt sich auf die Übereinstimmung des Tierarzneimittels mit den in Artikel 11 vorgesehenen Bedingungen.

Der Ausschuß unterrichtet unverzüglich die betreffenden Mitgliedstaaten von seiner Stellungnahme oder — im Falle unterschiedlicher Stellungnahmen — von den Stellungnahmen seiner Mitglieder.

(3) Die betreffenden Mitgliedstaaten entscheiden über den Genehmigungsantrag für das Inverkehrbringen innerhalb einer Frist von nicht mehr als 30 Tagen nach Eingang der in Artikel 18 Absatz 1 oder in Absatz 2 dieses Artikels erwähnten Information. Sie unterrichten den Ausschuß unverzüglich über ihre Entscheidung.

Artikel 20

(1) Wenn für ein und dasselbe Tierarzneimittel mehrere Genehmigungsanträge für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 5 gestellt werden und ein oder mehrere Mitgliedstaaten die Genehmigung erteilt haben, während ein oder mehrere andere Mitgliedstaaten sie abgelehnt haben, kann einer der Mitgliedstaaten den Ausschuß anrufen.

Das gleiche gilt, wenn ein oder mehrere Mitgliedstaaten eine Genehmigung für das Inverkehrbringen ausgesetzt oder widerrufen haben, während ein oder mehrere andere Mitgliedstaaten keine Aussetzung oder keinen Widerruf vorgenommen haben.

(2) Der Ausschuß berät und gibt eine begründete Stellungnahme innerhalb einer Frist von längstens 120 Tagen ab.

(3) Die Stellungnahme des Ausschusses erstreckt sich nur auf die Gründe, aus denen die Genehmigung abgelehnt, ausgesetzt oder widerrufen worden ist.

Der Ausschuß unterrichtet unverzüglich die betreffenden Mitgliedstaaten über seine Stellungnahme oder — bei unterschiedlichen Stellungnahmen — über die Stellungnahmen seiner Mitglieder.

(4) Innerhalb 30 Tagen teilen die betreffenden Mitgliedstaaten mit, welche Schritte sie aufgrund der Stellungnahme des Ausschusses unternehmen.

Artikel 21

Der Ausschuß kann sich eine Frist für eine neue Prüfung aufgrund der in den Artikeln 11, 27 oder 41 vorgesehenen Daten setzen, die inzwischen von den Mitgliedstaaten, vor allem denjenigen, die das Arzneimittel genehmigen, gesammelt worden sind.

Artikel 22

Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten können in Sonderfällen von allgemeinem Interesse den Ausschuß anrufen, bevor sie über einen Antrag, eine Aussetzung oder einen Widerruf einer Genehmigung für das Inverkehrbringen entscheiden. Der Ausschuß kann auch von einem Mitgliedstaat befaßt werden, wenn berechtigte Gründe für die Auffassung bestehen, daß die Verwendung eines Medikaments in der Tiermedizin wegen seiner Bedeutung für die Humantherapie nicht zugelassen werden darf.

Artikel 23

(1) Die Kommission berichtet dem Rat jedes Jahr über das Funktionieren des in diesem Kapitel vorgesehenen Verfahrens und über seine Auswirkungen auf die Entwicklung des Handels innerhalb der Gemeinschaft; zum ersten Mal erfolgt dieser Bericht zwei Jahre nach Beginn der Anwendung der vorliegenden Richtlinie.

(2) Aufgrund der gewonnenen Erfahrungen unterbreitet die Kommission dem Rat spätestens vier Jahre nach Beginn der Anwendung dieser Richtlinie einen Vorschlag über alle geeigneten Maßnahmen zur Ausschaltung der noch bestehenden Hindernisse für den freien Verkehr der Tierarzneimittel. Der Rat entscheidet über den Vorschlag der Kommission spätestens ein Jahr, nachdem er angerufen worden ist.

KAPITEL V

Herstellung von Tierarzneimitteln — Einfuhr aus Drittländern*Artikel 24*

(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die Herstellung von Tierarzneimitteln von einer Erlaubnis abhängig gemacht wird.

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

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

(3) Eine Erlaubnis entsprechend Absatz 1 ist auch für die Einfuhr mit Herkunft aus Drittländern in einen Mitgliedstaat erforderlich; dieses Kapitel und Artikel 36 finden auf diese Einfuhr in derselben Weise Anwendung wie auf die Herstellung.

Artikel 25

Um die Erlaubnis nach Artikel 24 zu erhalten, muß der Antragsteller folgenden Mindestanforderungen genügen:

- a) er muß die herzustellenden oder einzuführenden Tierarzneimittel und Arzneimittelformen sowie den Ort ihrer Herstellung und/oder Kontrolle angeben;
- b) er muß für die Herstellung oder die Einfuhr der Tierarzneimittel und Arzneimittelformen über geeignete und ausreichende Betriebsräume, technische Ausrüstungen und Kontrollmöglichkeiten verfügen, die den gesetzlichen Anforderungen genügen, welche der betreffende Mitgliedstaat sowohl bezüglich der Herstellung und Kontrolle als auch der Lagerung der Erzeugnisse vorsieht; die Bestimmungen von Artikel 10 Nummer 1 sind einzuhalten;
- c) er muß mindestens über eine sachkundige Person im Sinne des Artikels 29 verfügen.

Der Antragsteller muß in seinem Antrag nachweisen, daß er diesen Anforderungen genügt.

Artikel 26

(1) Die zuständige Behörde des Mitgliedstaats erteilt die Erlaubnis nach Artikel 24 erst, wenn sie sich durch eine durch ihre Beauftragten durchgeführte Besichtigung vergewissert hat, daß die Angaben nach Artikel 25 zutreffend sind.

(2) Um zu gewährleisten, daß die Voraussetzungen nach Artikel 25 gegeben sind, können bei oder nach Erteilung der Erlaubnis bestimmte Auflagen gemacht werden.

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

Artikel 27

Der Inhaber einer Erlaubnis nach Artikel 24 ist verpflichtet, zumindest

- a) über das Personal zu verfügen, das den in dem betreffenden Mitgliedstaat bestehenden gesetzlichen Erfordernissen bezüglich der Herstellung und Kontrollen entspricht;

- b) die Tierarzneimittel, für die eine Erlaubnis erteilt worden ist, nur nach Maßgabe der Rechtsvorschriften der betreffenden Mitgliedstaaten abzugeben;
- c) der zuständigen Behörde im voraus alle beabsichtigten Änderungen einer der Voraussetzungen nach Artikel 25 mitzuteilen; bei einer unvorhergesehenen Ersetzung der in Artikel 29 genannten sachkundigen Person werden die zuständigen Behörden jedoch unverzüglich unterrichtet;
- d) seine Betriebsräume jederzeit den Beauftragten der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaats zugänglich zu machen;
- e) der in Artikel 29 genannten sachkundigen Person die Erfüllung ihrer Aufgabe zu ermöglichen und ihr insbesondere alle erforderlichen Hilfsmittel zur Verfügung zu stellen.

Artikel 28

- (1) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit das Verfahren zur Erteilung der Erlaubnis nach Artikel 24 eine Frist von 90 Tagen — gerechnet vom Tage des Eingangs des Antrags bei der zuständigen Behörde — nicht überschreitet.
- (2) Beantragt der Erlaubnisinhaber die Änderung einer der Angaben nach Artikel 25 Buchstaben a) und b), so darf das Verfahren zur Behandlung dieses Antrags 30 Tage nicht überschreiten. Diese Frist kann in Ausnahmefällen bis auf 90 Tage verlängert werden.
- (3) Die Mitgliedstaaten können vom Antragsteller ergänzende Angaben in bezug auf die Mitteilungen gemäß Artikel 25 sowie die in Artikel 29 genannte sachkundige Person verlangen; macht die zuständige Behörde von dieser Möglichkeit Gebrauch, so werden die in den Absätzen 1 und 2 vorgesehenen Fristen ausgesetzt, bis die verlangten ergänzenden Angaben vorliegen.

Artikel 29

- (1) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit der Inhaber der Erlaubnis nach Artikel 24 ständig und ununterbrochen über mindestens eine sachkundige Person verfügt, welche die Voraussetzungen nach Artikel 31 erfüllt und insbesondere für die in Artikel 30 genannten Tätigkeiten verantwortlich ist.
- (2) Erfüllt der Erlaubnisinhaber die in Artikel 31 vorgesehenen Voraussetzungen, so kann er die Verantwortung nach Absatz 1 selbst übernehmen.

Artikel 30

- (1) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die in Artikel 29 genannte sachkundige Person unbeschadet ihrer Beziehung zu dem Inhaber der Erlaubnis nach Artikel 24 im Rahmen der Verfahren des Artikels 33 dafür Sorge trägt, daß
 - a) bei in dem betreffenden Mitgliedstaat hergestellten Tierarzneimitteln jede Charge von Tierarzneimitteln gemäß den in diesem Mitgliedstaat geltenden Rechtsvorschriften und entsprechend den der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugrunde gelegten Anforderungen hergestellt und kontrolliert worden ist;
 - b) bei aus Drittländern eingeführten Erzeugnissen in dem Einfuhrland jede Charge von Tierarzneimitteln einer vollständigen qualitativen Analyse, einer quantitativen Analyse zumindest aller wirksamen Bestandteile sowie sämtlichen sonstigen Versuchen oder Prüfungen unterzogen worden ist, die erforderlich sind, um die Qualität der Tierarzneimittel entsprechend den der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugrunde gelegten Anforderungen zu gewährleisten.

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

Ein Mitgliedstaat kann die sachkundige Person von der Verantwortung für die unter Buchstabe b) vorgesehenen Kontrollen von eingeführten Tierarzneimitteln, die in diesem Mitgliedstaat verbleiben sollen, entbinden, wenn mit dem Ausfuhrland entsprechende Vereinbarungen getroffen wurden, die sicherstellen, daß diese Kontrollen vom Ausfuhrland vorgenommen worden sind. Werden diese Tierarzneimittel in für die Abgabe im Einzelhandel bestimmten Aufmachungen eingeführt, so können die Mitgliedstaaten Ausnahmen von den Erfordernissen des Artikels 25 vorsehen.

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

Artikel 31

Die Mitgliedstaaten stellen sicher, daß die in Artikel 29 genannte sachkundige Person folgende Mindestqualifikationen besitzt:

- a) Besitz eines Diploms, Zeugnisses oder eines sonstigen Nachweises über einen akademischen oder einen von dem betreffenden Mitgliedstaat als gleichwertig anerkannten Ausbildungsgang von mindestens vier Jahren Dauer, der theoretischen und praktischen Unterricht in einem der nachstehenden wissenschaftlichen Fachgebiete umfaßt: Pharmazie, Medizin, Veterinärmedizin, Chemie, pharmazeutische Chemie und Technologie, Biologie.

Jedoch gilt folgendes:

- Die Mindestdauer des akademischen Ausbildungsgangs kann dreieinhalb Jahre betragen, wenn auf den Ausbildungsgang eine theoretische und praktische Ausbildung von mindestens einem Jahr folgt, die ein Praktikum von mindestens sechs Monaten in einer Apotheke mit Publikumsverkehr umfaßt, und die durch eine Prüfung auf Hochschulniveau abgeschlossen wird;
- bestehen in einem Mitgliedstaat zwei akademische oder von dem betreffenden Mitgliedstaat als gleichwertig anerkannte Ausbildungsgänge, von denen sich der eine über vier, der andere über drei Jahre erstreckt, so ist davon auszugehen, daß das Diplom, das Zeugnis oder der sonstige Nachweis über den akademischen oder als gleichwertig anerkannten Ausbildungsgang von drei Jahren Dauer die Anforderung an die Dauer nach Buchstabe a) erfüllt, sofern die Diplome, Zeugnisse oder sonstigen Nachweise über die beiden Ausbildungsgänge von diesem Staat als gleichwertig anerkannt werden.

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

- Experimentelle Physik,
- Allgemeine und anorganische Chemie,
- Organische Chemie,
- Analytische Chemie,
- Pharmazeutische Chemie, einschließlich Arzneimittelanalyse,
- Allgemeine und angewandte (medizinische) Biochemie,
- Physiologie,
- Mikrobiologie,
- Pharmakologie,
- Pharmazeutische Technologie,
- Toxikologie,
- Pharmazeutische Biologie (Lehre von der Zusammensetzung und den Wirkungen der wirksamen Bestandteile von natürlichen Stoffen pflanzlichen oder tierischen Ursprungs).

Der Unterricht in diesen Fächern muß so ausgewogen sein, daß er dem Betreffenden die Erfüllung der Verpflichtungen nach Artikel 30 ermöglicht.

Falls bei bestimmten Diplomen, Zeugnissen oder sonstigen Nachweisen nach Buchstabe a) die vorstehenden Kriterien nicht eingehalten werden, müssen die zuständigen Stellen des Mitgliedstaats sich vergewissern, daß der Betreffende in den jeweiligen Fächern für die Herstellung und Kontrolle der Tierarzneimittel geeignete Kenntnisse nachgewiesen hat;

- b) mindestens zweijährige Tätigkeit in einem oder mehreren Unternehmen, denen eine Herstellungserlaubnis erteilt wurde, auf dem Gebiet der qualitativen Analyse von Arzneimitteln, der quantitativen Analyse der wirksamen Bestandteile sowie der Versuche und Prüfungen, die erforderlich sind, um die Qualität der Arzneimittel zu gewährleisten.

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

Artikel 32

(1) Eine Person, die in einem Mitgliedstaat bei Beginn der Anwendung dieser Richtlinie in diesem Mitgliedstaat die Tätigkeit der in Artikel 29 genannten Person ausübt, ohne den Bestimmungen des Artikels 31 zu entsprechen, ist befugt, diese Tätigkeit in diesem Mitgliedstaat weiter auszuüben.

(2) Dem Inhaber eines Diploms, Zeugnisses oder sonstigen Nachweises über einen akademischen oder von dem betreffenden Mitgliedstaat als gleichwertig anerkannten Ausbildungsgang in einem wissenschaftlichen Fachgebiet, das/der ihn zur Ausübung der Tätigkeiten der in Artikel 29 genannten Person gemäß den Rechtsvorschriften dieses Staates befähigt, kann, wenn er seine Ausbildung vor Bekanntgabe dieser Richtlinie begonnen hat, die Befähigung zuerkannt werden, in diesem Staat die Aufgaben der in Artikel 29 genannten Person wahrzunehmen, sofern er vor Ablauf des zehnten Jahres nach Bekanntgabe dieser Richtlinie bereits mindestens zwei Jahre lang in einem oder mehreren Unternehmen, denen eine Erlaubnis nach Artikel 24 erteilt wurde, unter unmittelbarer Aufsicht einer in Artikel 29 genannten Person eine überwachende Tätigkeit bei der Herstellung ausgeübt hat und/oder auf dem Gebiet der qualitativen Analyse, der quantitativen Analyse der wirksamen Bestandteile sowie der Versuche und Prüfungen, die erforderlich sind, um die Qualität der Tierarzneimittel zu gewährleisten, tätig gewesen ist.

Hat der Betreffende die praktische Erfahrung nach Unterabsatz 1 mehr als zehn Jahre vor Bekanntgabe

dieser Richtlinie erworben, so wird ein weiteres, der Ausübung dieser Tätigkeit unmittelbar vorangehen- des Jahr praktischer Erfahrung nach Maßgabe des Unterabsatzes 1 gefordert.

(3) Einer Person, die bei Beginn der Anwendung dieser Richtlinie in unmittelbarer Zusammenarbeit mit einer in Artikel 29 genannten Person eine überwachende Tätigkeit auf dem Gebiet der Herstellung ausgeübt hat und/oder auf dem Gebiet der qualitativen und quantitativen Analyse der wirksamen Bestandteile sowie der Versuche und Prüfungen, die erforderlich sind, um die Qualität der Tierarzneimittel zu gewährleisten, tätig gewesen ist, kann während eines Zeitraums von fünf Jahren nach Beginn der Anwendung dieser Richtlinie die Befähigung zuerkannt werden, in diesem Staat die Aufgaben der in Artikel 29 genannten Person wahrzunehmen, sofern sich der Mitgliedstaat vergewissert, daß die Person ausreichende theoretische und praktische Kenntnisse nachweist und diese Tätigkeit mindestens fünf Jahre lang ausgeübt hat.

Artikel 33

Die Mitgliedstaaten stellen sicher, daß die sachkundige Person nach Artikel 29 ihren Pflichten nachkommt, indem sie entweder geeignete Verwaltungsmaßnahmen treffen oder diese Personen einer berufsständischen Disziplinarordnung unterstellen.

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

KAPITEL VI

Überwachung und Strafen

Artikel 34

Die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats überzeugt sich durch Besichtigungen, daß die gesetzlichen Bestimmungen über Tierarzneimittel beachtet werden.

Diese Besichtigungen werden von Bediensteten der zuständigen Behörden durchgeführt, die befugt sein müssen,

1. die Herstellungs- und Handelsbetriebe sowie die Laboratorien zu besichtigen, die vom Inhaber der Genehmigung gemäß Artikel 24 Absatz 1 mit der Durchführung der Kontrollen aufgrund von Artikel 10 Nummer 2 beauftragt sind;
2. Proben zu entnehmen;

3. alle Unterlagen einzusehen, die sich auf den Gegenstand der Besichtigung beziehen, jedoch vorbehaltlich der zum Zeitpunkt der Bekanntgabe dieser Richtlinie in den Mitgliedstaaten geltenden Bestimmungen, die dieses Recht in bezug auf die Angaben über die Zubereitungsweise einschränken.

Artikel 35

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die für das Inverkehrbringen verantwortliche Person und gegebenenfalls der Inhaber der in Artikel 24 Absatz 1 erwähnten Genehmigung den Nachweis erbringen, daß die Kontrollen der Fertigerzeugnisse und/oder der Bestandteile und der Zwischenprodukte gemäß den der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugrunde gelegten Methoden durchgeführt worden sind.

Artikel 36

Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten setzen die Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Tierarzneimittels aus oder widerrufen sie, wenn sich herausstellt,

1. daß das Tierarzneimittel unter den Verwendungsbedingungen, die im Genehmigungsantrag oder später angegeben worden sind, schädlich ist, daß die therapeutische Wirkung fehlt oder daß das Tierarzneimittel nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge hat;
2. daß die angegebene Wartezeit nicht ausreicht, um bei Lebensmitteln, die von dem behandelten Tier stammen, Rückstände auszuschließen, die die Gesundheit des Verbrauchers gefährden können;
3. daß das Tierarzneimittel für eine aufgrund anderer Gemeinschaftsvorschriften verbotene Verwendung angeboten wird. Solange keine gemeinschaftlichen Vorschriften bestehen, können jedoch die zuständigen Behörden die Genehmigung für ein Tierarzneimittel verweigern, sofern diese Maßnahme zum Schutz der öffentlichen Gesundheit, zum Schutz der Verbraucher oder der Gesundheit der Tiere notwendig ist;
4. daß die gemäß den Artikeln 5 und 14 in den Unterlagen enthaltenen Angaben falsch sind;
5. daß die gemäß Artikel 35 vorgesehenen Kontrollen nicht durchgeführt wurden;
6. daß die Verpflichtung gemäß Artikel 12 Absatz 2 nicht beachtet wurde.

Die therapeutische Wirkung fehlt, wenn feststeht, daß sich mit dem Tierarzneimittel bei der behandelten Tierart keine therapeutischen Ergebnisse erzielen lassen.

Die Genehmigung kann auch ausgesetzt oder widerrufen werden, wenn sich herausstellt,

- daß die gemäß Artikel 5 in den Unterlagen enthaltenen Angaben nicht entsprechend Artikel 14 Absätze 1 und 3 geändert worden sind;
- daß den zuständigen Behörden nicht gemäß Artikel 14 Absatz 2 jede neue Tatsache mitgeteilt worden ist.

Artikel 37

(1) Unbeschadet der Vorschriften des Artikels 36 treffen die Mitgliedstaaten alle zweckdienlichen Maßnahmen, um die Abgabe eines Tierarzneimittels zu untersagen und dieses Arzneimittel aus dem Verkehr zu ziehen, wenn

- a) sich herausstellt, daß das Tierarzneimittel unter den Verwendungsbedingungen schädlich ist, die im Genehmigungsantrag oder später gemäß Artikel 14 Absatz 3 angegeben worden sind;
- b) die therapeutische Wirksamkeit des Tierarzneimittels bei der damit behandelten Tierart fehlt;
- c) das Arzneimittel nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge aufweist;
- d) die angegebene Wartezeit nicht ausreicht, um bei den Lebensmitteln, die von dem behandelten Tier stammen, Rückstände auszuschließen, die die Gesundheit des Verbrauchers gefährden können;
- e) die in Artikel 35 vorgesehenen Kontrollen nicht ausgeführt wurden oder eine andere Forderung oder Verpflichtung im Hinblick auf die Erteilung der Genehmigung gemäß Artikel 24 Absatz 1 nicht beachtet worden ist.

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

Artikel 38

(1) Die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats setzt die Genehmigung gemäß Artikel 24 für eine Gruppe von Präparaten oder für alle Präparate aus oder widerruft diese Genehmigung, wenn eine der zur Erlangung dieser Genehmigung vorgesehenen Anforderungen nicht mehr eingehalten wird.

(2) Die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats kann neben den in Artikel 37 vorgesehenen Maßnahmen entweder die Herstellung oder die Einfuhr eines Tierarzneimittels aus Drittländern aussetzen oder die Genehmigung gemäß Artikel 24 für eine Gruppe von Präparaten oder für alle Präparate aussetzen oder widerrufen, wenn die Bestimmungen über die Herstellung oder die Einfuhr aus Drittländern nicht beachtet werden.

Artikel 39

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die betreffenden zuständigen Behörden sich gegenseitig alle einschlägigen Informationen mitteilen, durch die sichergestellt wird, daß die der Erteilung der Erlaubnis gemäß Artikel 24 Absatz 1 oder der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugrunde gelegten Anforderungen eingehalten werden.

Artikel 40

Die aufgrund der Artikel 11, 36, 37 und 38 getroffenen Entscheidungen sowie jede negative Entscheidung aufgrund von Artikel 10 Nummer 2 und Artikel 19 Absatz 3 sowie alle Entscheidungen über die Ablehnung von Genehmigungen für die Herstellung oder die Einfuhr aus Drittländern, über Aussetzung oder Widerruf von Herstellungsgenehmigungen müssen präzise begründet werden. Sie sind den Betroffenen unter Angabe der nach geltendem Recht vorgesehenen Rechtsmittel und Rechtsmittelfristen zuzustellen.

Jeder Mitgliedstaat veröffentlicht die Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie die Entscheidungen über den Widerruf in den einschlägigen amtlichen Publikationsorganen.

Artikel 41

Alle Entscheidungen über

- die Versagung, den Widerruf oder die Aussetzung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen,
- das Verbot der Abgabe oder die Zurückziehung eines Tierarzneimittels aus dem Verkehr,
- die Versagung, den Widerruf oder die Aussetzung einer Genehmigung für die Herstellung oder die Einfuhr von Tierarzneimitteln aus dritten Ländern,
- die Aussetzung der Herstellung oder der Einfuhr von Tierarzneimitteln aus Drittländern

dürfen nur aus den in dieser Richtlinie aufgeführten Gründen getroffen werden.

Artikel 42

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

KAPITEL VII

**Etikettierung und der Tierarzneimittelpackung
beigefügtes Merkblatt***Artikel 43*

Die Behältnisse und äußeren Umhüllungen des Tierarzneimittels müssen folgende Angaben in lesbarer Schrift aufweisen, die den Angaben und Unterlagen nach Artikel 5 entsprechen und von den zuständigen Behörden genehmigt sein müssen:

1. Bezeichnung des Tierarzneimittels; dies kann entweder eine Phantasiebezeichnung oder eine gebräuchliche Bezeichnung, gegebenenfalls in Verbindung mit einem Warenzeichen oder dem Herstellernamen, oder eine wissenschaftliche Bezeichnung oder eine Formel, gegebenenfalls in Verbindung mit einem Warenzeichen oder dem Herstellernamen, sein;
2. unmittelbar bei der Bezeichnung die nach Art und Menge anzugebende Zusammensetzung an wirksamen Bestandteilen, je nach Darreichungsform in Maßeinheit oder Prozent, sowie die Markierungsstoffe in den in Artikel 12 Absatz 2 genannten Fällen.
Bestehen von der Weltgesundheitsorganisation empfohlene internationale Bezeichnungen, so sind diese zu verwenden;
3. die Kontrollnummer als Identitätsnachweis der Herstellungscharge (Betriebskontrollnummer);
4. die Nummer der Genehmigung für das Inverkehrbringen;
5. Name oder Firma und Anschrift oder Firmensitz der für das Inverkehrbringen verantwortlichen Person und gegebenenfalls des Herstellers;
6. die Tierarten, für die das Tierarzneimittel bestimmt ist, und die Art und Weise der Verabreichung;

7. die Wartezeit, selbst wenn sie bei den Tierarzneimitteln, die den zum menschlichen Verzehr bestimmten Tieren verabreicht werden sollen, gleich Null ist;
8. das Verfalldatum, falls die Dauer der Haltbarkeit weniger als drei Jahre beträgt;
9. gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung;
10. gegebenenfalls die aufgrund von Artikel 12 Absatz 1 vorgeschriebenen Angaben;
11. den Vermerk „ad us. vet.“.

Die Darreichungsform und der Inhalt nach Gewicht, Volumen oder Maßeinheiten brauchen nur auf der äußeren Umhüllung angegeben zu werden.

Die Bestimmungen des Anhangs, 1. Teil, Abschnitt A der Richtlinie 81/852/EWG finden auf die unter Absatz 2 vorgesehenen Angaben Anwendung, soweit sie sich auf die qualitative und quantitative Zusammensetzung der Tierarzneimittel aus wirksamen Bestandteilen beziehen.

Artikel 44

Bei Ampullen sind die in Artikel 43 Absatz 1 genannten Angaben auf der äußeren Umhüllung aufzuführen. Auf den Behältnissen sind lediglich folgende Angaben erforderlich:

- Bezeichnung des Tierarzneimittels,
- Menge der wirksamen Bestandteile,
- Art der Anwendung,
- Kontrollnummer als Identitätsnachweis der Herstellungscharge (Betriebskontrollnummer),
- Verfalldatum,
- Vermerk „ad us. vet.“.

Artikel 45

Für andere kleine Behältnisse als Ampullen, die nur eine Gebrauchseinheit enthalten und auf denen die in Artikel 44 genannten Angaben nicht aufgeführt werden können, gelten die Bestimmungen des Artikels 43 nur für die äußere Umhüllung.

Artikel 46

Ist eine äußere Umhüllung nicht vorhanden, so müssen sämtliche in den vorstehenden Artikeln für die Umhüllung vorgeschriebenen Angaben auf dem Behältnis aufgeführt werden.

Artikel 47

Die Angaben nach Artikel 43 Absatz 1 Nummern 6, 7, 8, 9, 10 und 11 und nach Artikel 44 dritter und sechster Gedankenstrich müssen auf der äußeren Umhüllung und auf dem Behältnis in der Sprache oder den Sprachen des Landes abgefaßt sein, in dem die Arzneimittel in den Verkehr gebracht werden.

Artikel 48

Ist der Packung eines Tierarzneimittels ein Merkblatt beigelegt, so treffen die Mitgliedstaaten alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit das Merkblatt nur dieses Tierarzneimittel betrifft.

Das Merkblatt muß zumindest die folgenden Angaben enthalten, die den gemäß Artikel 5 gelieferten und von den zuständigen Behörden genehmigten Angaben und Unterlagen entsprechen:

- a) Name oder Firma und Anschrift oder Firmensitz der für das Inverkehrbringen verantwortlichen Person und gegebenenfalls des Herstellers;
- b) Bezeichnung und qualitative und quantitative Zusammensetzung des Tierarzneimittels aus wirksamen Bestandteilen;
wenn vorhanden, sind die von der Weltgesundheitsorganisation empfohlenen internationalen Bezeichnungen zu verwenden;
- c) wichtigste Heilanzeigen, Gegenanzeigen und Nebenwirkungen, soweit diese Angaben für die Verwendung des Tierarzneimittels notwendig sind;
- d) Tierarten, für die das Tierarzneimittel bestimmt ist, die auf sie abgestimmte Dosierung, Art und Weise der Verabreichung, wenn notwendig Hinweise für die richtige Verabreichung;
- e) Angabe der Wartezeit, selbst wenn sie bei den Tierarzneimitteln, die den zum menschlichen Verzehr bestimmten Tieren verabreicht werden sollen, gleich Null ist;
- f) gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung;

- g) gegebenenfalls die in Artikel 12 Absatz 1 vorgeschriebenen Angaben.

Diese Angaben müssen in der oder den Sprachen des Landes abgefaßt sein, in dem das Tierarzneimittel in den Verkehr gebracht wird. Die übrigen Angaben sind von den oben angeführten Angaben deutlich gesondert aufzuführen.

Die Mitgliedstaaten können verlangen, daß einer Tierarzneimittelpackung ein Merkblatt beigelegt wird.

Artikel 49

Werden die Vorschriften dieses Kapitels verletzt, so können die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten nach erfolgloser Aufforderung an den Betroffenen die Genehmigung für das Inverkehrbringen aussetzen oder widerrufen.

Die gemäß Absatz 1 ergangenen Entscheidungen müssen eingehend begründet werden. Sie sind dem Betroffenen unter Angabe der nach geltendem Recht vorgesehenen Rechtsmittel und Rechtsmittelfristen zuzustellen.

Artikel 50

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

KAPITEL VIII

Durchführungsbestimmungen und Übergangsmaßnahmen*Artikel 51*

Die Mitgliedstaaten erlassen die erforderlichen Rechts- und Verwaltungsvorschriften, um dieser Richtlinie binnen 24 Monaten nach ihrer Bekanntgabe nachzukommen, und setzen die Kommission unverzüglich davon in Kenntnis.

Die Mitgliedstaaten tragen dafür Sorge, daß der Kommission der Wortlaut der wesentlichen innerstaatlichen Bestimmungen, die sie auf dem unter diese Richtlinie fallenden Gebiet erlassen, mitgeteilt wird.

Artikel 52

(1) Die Mitgliedstaaten können bei Genehmigung gemäß Artikel 24, die vor Ablauf der in Artikel 51 festgelegten Frist erteilt worden sind, den betroffenen Unternehmen eine zusätzliche Frist von einem Jahr zur Einhaltung der Bestimmungen des Kapitels V gewähren.

(2) Die anderen Bestimmungen dieser Richtlinie werden innerhalb von 10 Jahren nach der Bekanntgabe gemäß Artikel 51 schrittweise auf die Tierarzneimittel angewandt, die aufgrund früherer Bestimmungen in den Verkehr gebracht worden sind.

(3) Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission innerhalb von drei Jahren nach Bekanntgabe dieser Richtlinie die Zahl der unter Absatz 2 fallenden

Tierarzneimittel und in jedem folgenden Jahr die Zahl der Arzneimittel mit, für die die Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 4 noch nicht erteilt wurde.

Artikel 53

Diese Richtlinie ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Geschehen zu Brüssel am 28. September 1981.

Im Namen des Rates

Der Präsident

P. WALKER

RICHTLINIE DES RATES

vom 28. September 1981

über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und tierärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Tierarzneimitteln

(81/852/EWG)

DER RAT DER EUROPÄISCHEN
GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft, insbesondere auf Artikel 100,

auf Vorschlag der Kommission ⁽¹⁾,

in Erwägung nachstehender Gründe:

Die mit der Richtlinie 81/851/EWG des Rates vom 28. September 1981 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Tierarzneimittel ⁽²⁾ eingeleitete Angleichung sollte fortgeführt und die Anwendung der in der genannten Richtlinie aufgestellten Grundsätze sichergestellt werden.

Von den noch bestehenden Abweichungen sind diejenigen, welche die Kontrolle der Tierarzneimittel betreffen, von größter Bedeutung. Andererseits sieht Artikel 5 Absatz 2 Nummer 10 der Richtlinie 81/851/EWG vor, daß Angaben und Unterlagen über die Ergebnisse von Versuchen mit dem Tierarzneimittel vorzulegen sind, für das die Genehmigung zum Inverkehrbringen beantragt wird.

Vorschriften und Nachweise für die Durchführung von Versuchen mit Tierarzneimitteln, die ein wirksames Mittel zu ihrer Kontrolle und somit für den Schutz der Volksgesundheit sind, können den Verkehr mit Tierarzneimitteln erleichtern, sofern darin gemeinsame Regeln für die Durchführung der Versuche, die Form der Angaben und Unterlagen und die Prüfung der Anträge festgelegt werden.

Die Einführung gleicher Vorschriften und Nachweise durch alle Mitgliedstaaten wird es den zuständigen Behörden ermöglichen, ihre Entscheidungen anhand einheitlich gestalteter Versuche und nach Maßgabe gemeinsamer Kriterien zu treffen, und somit dazu beitragen, unterschiedliche Beurteilungen zu vermeiden.

Die physikalisch-chemischen, biologischen und mikrobiologischen Versuche nach Artikel 5 Absatz 2

Nummer 10 der Richtlinie 81/851/EWG stehen in engem Zusammenhang mit Artikel 5 Absatz 2 Nummern 3, 4, 6 und 9. Es ist daher erforderlich, auch diejenigen Angaben, die gemäß diesen Ziffern gemacht werden müssen, im einzelnen festzulegen.

Die in Artikel 5 Absatz 2 Nummer 8 der Richtlinie 81/851/EWG genannte Wartezeit muß je nach den Ergebnissen der in Nummer 10 des gleichen Artikels vorgesehenen Versuche festgelegt werden.

Die Begriffe „Schädlichkeit“ und „therapeutische Wirksamkeit“ in Artikel 11 der Richtlinie 81/851/EWG können nur in ihrer wechselseitigen Beziehung geprüft werden und haben nur eine relative Bedeutung, die nach Maßgabe des Standes der Wissenschaft und unter Berücksichtigung der Zweckbestimmung des Arzneimittels beurteilt wird. Aus den Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen beizufügen sind, muß hervorgehen, daß die therapeutische Wirksamkeit größer ist als die potentiellen Risiken. Der Antrag muß abgelehnt werden, wenn diese Voraussetzung nicht gegeben ist.

Die Qualität der Versuche ist entscheidend. Daher müssen die gemäß diesen Vorschriften durchgeführten Versuche in Betracht gezogen werden, ohne Rücksicht darauf, welche Staatsangehörigkeit die Sachverständigen besitzen, die die Versuche durchführen, und in welchem Land die Versuche vorgenommen werden —

HAT FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

Artikel 1

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die Angaben und Unterlagen, die gemäß Artikel 5 Absatz 2 Nummern 3, 4, 6, 8, 9 und 10 der Richtlinie 81/851/EWG dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Tierarzneimittels beizufügen sind, von den Antragstellern nach Maßgabe des Anhangs vorgelegt werden.

Werden gemäß Artikel 5 Absatz 2 Nummer 10 Buchstabe a) oder b) der genannten Richtlinie

⁽¹⁾ ABl. Nr. C 152 vom 5. 7. 1976, S. 11.

⁽²⁾ Siehe Seite 1 dieses Amtsblatts.

bibliographische Unterlagen vorgelegt, so ist die vorliegende Richtlinie sinngemäß anzuwenden.

Artikel 2

Der Ausschuß für Tierarzneimittel nach Artikel 16 der Richtlinie 81/851/EWG kann jede Frage prüfen, die sich auf die Anwendung der vorliegenden Richtlinie bezieht.

Artikel 3

Die Mitgliedstaaten treffen die erforderlichen Maßnahmen, um dieser Richtlinie binnen vierundzwanzig Monaten nach ihrer Bekanntgabe nachzukommen, und setzen die Kommission hiervon unverzüglich in Kenntnis.

Die Mitgliedstaaten tragen dafür Sorge, daß der Kommission der Wortlaut der wichtigsten inner-

staatlichen Rechtsvorschriften übermittelt wird, die sie auf dem unter diese Richtlinie fallenden Gebiet erlassen.

Artikel 4

Diese Richtlinie ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Geschehen zu Brüssel am 28. September 1981.

Im Namen des Rates

Der Präsident

P. WALKER

ANHANG

1. TEIL

ANALYTISCHE (PHYSIKALISCH-CHEMISCHE, BIOLOGISCHE ODER MIKROBIOLOGISCHE) VERSUCHE MIT TIERARZNEIMITTELN

A. ZUSAMMENSETZUNG NACH ART UND MENGE DER BESTANDTEILE

Die Angaben und Unterlagen, die gemäß Artikel 5 Absatz 2 Nummer 3 der Richtlinie 81/851/EWG dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, müssen den nachstehenden Vorschriften entsprechen, wobei Abweichungen gegenüber diesen Vorschriften aufgrund wissenschaftlicher Fortschritte ausführlich zu begründen sind.

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

- des oder der wirksamen Bestandteile,
- des oder der Bestandteile des verwendeten Hilfsstoffs, und zwar unabhängig von Art und Menge dieser Bestandteile, einschließlich der färbenden, konservierenden, stabilisierenden, verdickenden, emulgierenden, das Zusammenkleben verhindernden, geschmacksverbessernden, aromatisierenden, breibildenden Stoffe usw.,
- der Bestandteile, die dem Arzneimittel seine äußere pharmazeutische Form geben und dem Tier mit eingegeben oder allgemein mit verabreicht werden.

Diese Angaben sind durch alle zweckdienlichen Auskünfte über das Verhältnis und gegebenenfalls über die Art seines Verschlusses zu vervollständigen.

2. Bei der Durchführung von Artikel 5 Absatz 2 Nummer 3 der Richtlinie 81/851/EWG gilt in bezug auf den Begriff „gebräuchliche Bezeichnungen“, die zur Kennzeichnung der Bestandteile des Arzneimittels dienen, unbeschadet der sonstigen dort vorgesehenen Angaben folgendes:

- Bei den im Europäischen Arzneibuch oder gegebenenfalls im Arzneibuch eines Mitgliedstaates aufgeführten Erzeugnissen muß die in der betreffenden Monographie enthaltene Hauptbezeichnung verwendet werden, und zwar unter Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch;
- bei den übrigen Erzeugnissen ist die von der Weltgesundheitsorganisation empfohlene internationale Bezeichnung, die durch eine weitere internationale Bezeichnung ergänzt werden kann, oder, falls eine solche nicht besteht, die genaue wissenschaftliche Bezeichnung zu verwenden; Arzneimittel ohne internationale Bezeichnung

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 zu verwenden, unter der sie in der Richtlinie 78/25/EWG des Rates vom 12. Dezember 1977 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Stoffe, die Arzneimitteln zum Zweck der Färbung hinzugefügt werden können⁽¹⁾, geändert durch die Richtlinie 81/464/EWG⁽²⁾, aufgeführt werden.
- 3. Was die „Zusammensetzung nach Menge“ der wirksamen Bestandteile des Arzneimittels betrifft, so ist je nach der Darreichungsform für jeden wirksamen Bestandteil das Gewicht oder die Zahl der Internationalen Einheiten je Einnahme-, Gewichts- oder Volumeneinheit und für die Bestandteile des Hilfsstoffes das jeweilige Gewicht oder Volumen anzugeben, und zwar nach den näheren Vorschriften des Abschnitts B.

Diese Angaben sind zu ergänzen:

- bei Arzneimitteln, die in Tropfen verabreicht werden, durch das Gewicht der einzelnen wirksamen Bestandteile, die in der empfohlenen Dosis entsprechenden Anzahl Tropfen enthalten sind,
- bei Sirupen, Emulsionen, Granulaten und anderen, in bestimmten Einheiten zu verabreichenden Medikamenten durch das Gewicht jedes wirksamen Bestandteils je Verabreichungseinheit.

Die wirksamen Bestandteile in der Form von Zusammensetzungen oder Derivaten werden quantitativ durch ihr Gesamtgewicht und — wenn dies notwendig oder wichtig ist — durch das Gewicht des oder der wirksamen Anteile am Molekül angegeben (z. B. sind für Chloramphenicolpalmitat das Gewicht des Esters und das entsprechende Gewicht des Chloramphenicols anzugeben).

Die biologischen Einheiten chemisch nicht definierter Erzeugnisse, über die keine ausreichenden Literaturangaben vorliegen, sind so anzugeben, daß die Wirkung des Stoffes klar ersichtlich wird, beispielsweise durch Hinweis auf den physiologischen Effekt, auf dem die Dosierungsmethode beruht.

⁽¹⁾ ABl. Nr. L 11 vom 14. 1. 1978, S. 18.

⁽²⁾ ABl. Nr. L 183 vom 4. 7. 1981, S. 33.

B. ANGABEN ÜBER DIE ZUBEREITUNGSWEISE

Die „kurzgefaßten Angaben über die Zubereitungsweise“, die gemäß Artikel 5 Absatz 2 Nummer 4 der Richtlinie 81/851/EWG dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, müssen einen ausreichenden Überblick über die Art der Herstellungsgänge geben.

Zu diesem Zweck ist zumindest folgendes anzugeben:

- die einzelnen Herstellungsgänge, anhand deren beurteilt werden kann, ob die zur Herstellung der Darreichungsform angewandten Verfahren nicht zu einer Veränderung der Bestandteile geführt haben;
- bei kontinuierlicher Herstellung die Garantien für die Homogenität jeder fertigen Zubereitung;
- die tatsächliche Herstellungsformel einschließlich der Menge aller verwendeten Stoffe; die Mengen der verwendeten Hilfsstoffe können jedoch annähernd angegeben werden, sofern die Darreichungsform des Medikaments dies erforderlich macht; anzugeben sind ferner flüchtige Bestandteile, die im fertigen Arzneimittel nicht mehr enthalten sind;
- die Herstellungsstufen, bei denen während der Herstellung Proben für die Kontrolluntersuchungen entnommen wurden, sofern diese im Hinblick auf andere Faktoren der Unterlagen für die Kontrolle der Qualität des Arzneimittels erforderlich scheinen.

C. KONTROLLE DER AUSGANGSSTOFFE

„Ausgangsstoffe“ im Sinne dieses Abschnitts sind alle in Abschnitt A Nummer 1 genannten Bestandteile eines Arzneimittels und erforderlichenfalls das Behältnis.

Zu den Angaben und Unterlagen, die gemäß Artikel 5 Absatz 2 Nummern 9 und 10 der Richtlinie 81/851/EWG dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, gehören insbesondere die Ergebnisse der Versuche, die sich auf die Qualitätskontrolle aller verwendeten Bestandteile beziehen. Die Angaben und Unterlagen müssen folgenden Vorschriften entsprechen:

1. Ausgangsstoffe, die in den Arzneibüchern aufgeführt sind

Die Monographien des Europäischen Arzneibuchs gelten für alle darin aufgeführten Erzeugnisse.

Bei allen anderen Erzeugnissen kann jeder Mitgliedstaat verlangen, daß bei der in seinem Hoheitsgebiet erfolgten Herstellung die Vorschriften seines Arzneibuchs beachtet werden.

Die Bestimmungen von Artikel 5 Absatz 2 Nummer 9 der Richtlinie 81/851/EWG 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.

Wenn jedoch ein im Europäischen Arzneibuch oder im Arzneibuch eines der Mitgliedstaaten aufgeführter Ausgangsstoff nach einer Methode zubereitet wurde, bei der möglicherweise Verunreinigungen bleiben, die in der Monographie dieses Arzneibuchs nicht aufgeführt sind, so muß auf diese Verunreinigungen hingewiesen und die zulässige Höchstmenge angegeben werden, und es muß eine geeignete Prüfungsmethode vorgeschlagen werden.

Die Bezugnahme auf das Arzneibuch dritter Länder kann nur zugelassen werden, wenn der Stoff weder im Europäischen noch im betreffenden nationalen Arzneibuch beschrieben wird. In diesem Fall ist die verwendete Monographie — gegebenenfalls zusammen mit einer auf Verantwortung des Antragstellers hergestellten Übersetzung — vorzulegen.

Die färbenden Stoffe müssen in allen Fällen den Erfordernissen der Richtlinie 78/25/EWG genügen.

Die bei den einzelnen Chargen der Ausgangsstoffe durchgeführten Routineprüfungen sind im Antrag auf Zulassung zum Inverkehrbringen anzugeben. Durch diese Prüfung muß sich der Nachweis erbringen lassen, daß jede Charge der Ausgangsstoffe den Qualitätsanforderungen der Monographie des Arzneibuchs entspricht.

Die zuständigen Behörden können von der für das Inverkehrbringen verantwortlichen Person geeignete Spezifikationen verlangen, wenn eine Spezifikation einer Monographie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats unter Umständen nicht genügt, um die Qualität der Ausgangsstoffe zu gewährleisten.

2. Ausgangsstoffe, die nicht in einem Arzneibuch aufgeführt sind

Für die in keinem Arzneibuch aufgeführten Bestandteile ist eine Monographie anzufertigen, die sich auf folgende Punkte bezieht:

- a) Die Bezeichnung des Stoffes gemäß Buchstabe A Nummer 2 ist durch die handelsüblichen oder wissenschaftlichen Synonyme zu vervollständigen.
- b) Der Beschreibung des Stoffes, die derjenigen einer Monographie des Europäischen Arzneibuchs entsprechen muß, sind alle notwendigen Begründungen, vor allem gegebenenfalls hinsichtlich der Molekularstruktur, beizufügen; in diesem Fall sind außerdem kurzgefaßte Angaben über den Syntheseweg anzufügen. Bei Erzeugnissen, die nur durch ihre Zubereitungsweise definiert werden können, ist letztere so genau zu präzisieren, daß ein Erzeugnis mit gleichbleibender Zusammensetzung und Wirkung gekennzeichnet wird.
- c) Die Methoden zum Nachweis der Identität können in die vollständigen Verfahren, wie sie anlässlich der Entwicklung des Medikaments verwendet wurden, und in die routinemäßig durchgeführte Prüfung aufgegliedert werden.
- d) Die Reinheitsprüfungen sind im Hinblick auf alle voraussichtlichen Verunreinigungen zu beschreiben, insbesondere im Hinblick auf Verunreinigungen mit schädlicher Wirkung sowie erforderlichenfalls im Hinblick auf diejenigen, die in Anbetracht der Zusammensetzung des Medikaments, das Gegenstand des Antrags ist, einen nachteiligen Einfluß auf die Haltbarkeit des Medikaments haben oder die Analyseergebnisse verfälschen könnten.

- e) Die Methoden zur Bestimmung des Gehalts sind so zu beschreiben, daß sie bei den auf Veranlassung der zuständigen Behörden durchgeführten Kontrollen reproduzierbar sind; die etwa verwendeten besonderen Geräte und Materialien sind — gegebenenfalls unter Beifügung einer Zeichnung — eingehend zu beschreiben; die Zusammensetzung der verwendeten Reagenzien ist erforderlichenfalls durch die Beschreibung der Zubereitungsweise zu vervollständigen.

Die typische Fehlerbreite der Methode, ihre Zuverlässigkeit und die Streubreite der Ergebnisse müssen angegeben und gegebenenfalls begründet werden, und zwar unter Berücksichtigung der Möglichkeiten und der Entwicklung des Standes der Wissenschaft.

Was komplexe Erzeugnisse pflanzlicher oder tierischer Herkunft betrifft, so ist zwischen dem Fall, daß vielfältige pharmakologische Vorgänge eine chemische, physikalische oder biologische Kontrolle der wichtigsten Bestandteile erfordern, und dem Fall von Erzeugnissen zu unterscheiden, die eine oder mehrere Gruppen von Bestandteilen mit gleicher Wirksamkeit umfassen, für die ein globales Verfahren zur Gehaltsbestimmung zugelassen werden kann.

- f) Etwaige besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Lagerung sowie — falls erforderlich — die Fristen für die Verwendbarkeit des Ausgangsstoffs sind anzugeben.

D. KONTROLLEN WÄHREND DER HERSTELLUNG

Die Angaben und Unterlagen, die gemäß Artikel 5 Absatz 2 Nummern 9 und 10 der Richtlinie 81/851/EWG dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, betreffen insbesondere die Kontrollen, die an den Zwischenprodukten durchgeführt werden können, um die Konstanz der technologischen Merkmale und den ordnungsgemäßen Herstellungsablauf zu gewährleisten.

Diese Kontrollen sind unerlässlich, um die Übereinstimmung des Medikaments mit der Formel der Zusammensetzung nachprüfen zu können, wenn der Antragsteller ausnahmsweise eine Methode zur analytischen Prüfung des Fertigungserzeugnisses vorschlägt, die keine Bestimmung der Gesamtheit der wirksamen Bestandteile (oder der Bestandteile des Hilfsstoffs, für die die gleichen Erfordernisse gelten wie für die wirksamen Bestandteile) vorsieht.

Das gleiche gilt, wenn die während der Herstellung durchgeführten Nachprüfungen die Voraussetzungen für die Kontrolle der Qualität des Fertigungserzeugnisses bilden, insbesondere in dem Fall, daß das Fertigungserzeugnis durch das Herstellungsverfahren bestimmt wird.

E. KONTROLLE DES FERTIGUNGSERZEUGNISSES

Die Angaben und Unterlagen, die gemäß Artikel 5 Absatz 2 Nummern 9 und 10 der Richtlinie 81/851/EWG dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, betreffen insbesondere die Kontrollen, die am Fertigungserzeugnis durchgeführt worden sind. Die Angaben und Unterlagen müssen folgenden Vorschriften entsprechen.

1. Allgemeine Merkmale der verschiedenen Darreichungsformen

Am Fertigerzeugnis müssen bestimmte, allgemeine Kontrollen auch dann vorgenommen werden, wenn sie bereits im Laufe der Herstellung durchgeführt worden sind.

Als Richtschnur werden nachstehend unter Nummer 5 vorbehaltlich etwaiger Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs oder der Arzneibücher der Mitgliedstaaten die allgemeinen Merkmale aufgeführt, die bei bestimmten Darreichungsformen zu überprüfen sind.

Diese Kontrollen erstrecken sich erforderlichenfalls auf die Bestimmung der Durchschnittsgewichte und der zulässigen Abweichungen, auf mechanische, physikalische oder mikrobiologische Versuche, auf die organoleptischen Eigenschaften wie Durchsichtigkeit, Farbe und Geschmack sowie auf die physikalischen Eigenschaften wie Dichte, pH, Refraktionsindex usw. Für jede dieser Eigenschaften müssen die Normen und Grenzwerte in jedem einzelnen Fall vom Antragsteller beschrieben werden.

2. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung des oder der wirksamen Bestandteile

Bei der Darlegung der Methoden zur Analyse des Fertigerzeugnisses sind die Verfahren, die für den Identitätsnachweis und die Gehaltsbestimmung des oder der wirksamen Bestandteile bei einer Durchschnittsprobe, die für die Charge repräsentativ ist oder bei einer bestimmten Anzahl gesondert betrachteter Gebrauchseinheiten angewandt worden sind, so genau zu beschreiben, daß sie unmittelbar reproduziert werden können.

In allen Fällen müssen die Methoden dem jeweiligen Stand der Wissenschaft entsprechen und Einzelheiten und Begründungen in bezug auf die typischen Fehlerbreiten und die Zuverlässigkeit der analytischen Methode sowie hinsichtlich der zulässigen Fehlerbreiten liefern.

In bestimmten Ausnahmefällen besonders komplexer Mischungen, bei denen die Bestimmung zahlreicher oder in geringen Mengen vorhandener wirksamer Bestandteile schwierige Prüfungen, die sich kaum bei jeder einzelnen Herstellungscharge durchführen lassen, erforderlich machen würde, ist es zulässig, daß ein oder mehrere wirksame Bestandteile im Fertigerzeugnis nicht bestimmt werden, jedoch unter der ausdrücklichen Bedingung, daß diese Bestimmungen an Zwischenprodukten durchgeführt werden. Diese Ausnahme darf nicht auf die Charakterisierung dieser Stoffe ausgedehnt werden. Diese vereinfachte Methode wird sodann durch eine Methode der quantitativen Bestimmung vervollständigt, die es den zuständigen Behörden ermöglicht, die Übereinstimmung des in den Verkehr gebrachten Medikaments mit der Formel der Zusammensetzung nachprüfen zu lassen.

Die Bestimmung der biologischen Aktivität ist erforderlich, sofern die physikalisch-chemischen Methoden nicht ausreichen, um Auskunft über die Qualität des Erzeugnisses zu erhalten.

Lassen die Angaben nach Buchstabe B eine wesentliche Überdosierung an wirksamen Bestandteilen bei der Herstellung des Medikaments erkennen, so muß die Beschrei-

bung der Methoden zur Kontrolle des Fertigerzeugnisses gegebenenfalls die chemische Prüfung und erforderlichenfalls die toxikologisch-pharmakologische Prüfung der bei diesem Stoff eingetretenen Veränderung umfassen; hierbei sind gegebenenfalls die Abbauprodukte zu charakterisieren oder zu bestimmen.

3. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Bestandteile des Hilfsstoffs

Die Bestimmung des oberen Grenzwerts ist für die Bestandteile des Hilfsstoffs, die unter die Regelung für Gifte fallen oder als Konservierungsmittel verwendet werden, zwingend vorgeschrieben, während bei den Bestandteilen, die sich auf die Körperfunktion auswirken können, eine quantitative Bestimmung vorzunehmen ist.

Die dargelegte Methode für den Identitätsnachweis der färbenden Stoffe soll es ermöglichen, nachzuprüfen, ob sie aufgrund der Richtlinie 78/25/EWG zulässig sind.

Soweit erforderlich, sind die anderen Bestandteile des Hilfsstoffs zu charakterisieren.

4. Unschädlichkeitsversuche

Unabhängig von den Ergebnissen toxikologischer und pharmakologischer Versuche, die zusammen mit dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen vorzulegen sind, ist in den analytischen Unterlagen die Unschädlichkeit (anormale Toxizität) oder lokale Verträglichkeit am Tier nachzuweisen, soweit die Prüfungen routinemäßig zur Kontrolle der Qualität des Medikaments durchgeführt werden müssen.

5. Allgemeine Merkmale, die bei den Fertigerzeugnissen je nach ihrer Darreichungsform systematisch nachzuprüfen sind

Die nachstehenden Forderungen sind vorbehaltlich etwaiger Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs oder der Arzneibücher der Mitgliedstaaten als Richtschnur aufgeführt.

- *Tabletten und Pillen*: Farbe, Gewicht und zulässige Abweichungen von diesem Gewicht je Einheit; erforderlichenfalls Zerfallzeit unter Angabe der Bestimmungsmethode;
- *Dragees*: Farbe, Zerfallzeit unter Angabe der Bestimmungsmethode; Gewicht der fertigen Dragees; Gewicht des Kerns und zulässige Abweichungen von diesem Gewicht je Einheit;
- *Kapseln und Gelatine-kapseln*: Farbe, Auflösungszeit unter Angabe der Bestimmungsmethode, Aussehen und Gewicht des Inhalts sowie zulässige Abweichungen von diesem Gewicht je Einheit;
- *Säureresistente Präparate (Tabletten, Kapseln, Gelatine-kapseln und Granulate)*: neben den besonderen Anforderungen für jede Darreichungsform die Angaben über die Resistenzzeit und die Zerfallzeit unter verschiedenen pH-Wert-Bedingungen unter Angabe der Bestimmungsmethode;
- *Präparate mit besonderem Schutzüberzug (Tabletten, Kapseln, Gelatine-kapseln und Granulate)*: neben den besonderen Anforderungen für jede Darreichungsform die Nachprüfung der Wirksamkeit des Überzugs im Hinblick auf das angestrebte Ziel;
- *Präparate mit progressiver Freisetzung des wirksamen Bestandteils*: neben den besonderen Anforderungen für jede Darreichungsform die Anforderungen bezüglich der progressiven Freisetzung unter Angabe der Bestimmungsmethode;
- *Oblatenkapseln und andere abgeteilte Pulver*: Art und Gewicht des Inhalts und zulässige Abweichungen von diesem Gewicht je Einheit;
- *Präparate zur Injektion*: Farbe, Volumen des Inhalts und zulässige Abweichungen von diesem Volumen; pH, Durchsichtigkeit der Lösungen und zulässige Größe der Teilchen bei Suspensionen; Sterilitätskontrolle unter Beschreibung der Methoden; erforderlichenfalls Prüfung auf Pyrogenfreiheit unter Beschreibung der Methoden;
- *Trockenampullen*: Arzneimittelmenge je Ampulle und zulässige Gewichtsabweichungen; Prüfungen auf Sterilität und Anforderungen hierfür;
- *Trinkampullen*: Farbe, Aussehen, Volumen des Inhalts und zulässige Abweichungen hiervon;
- *Salben, Cremes usw.*: Farbe und Konsistenz; Gewicht und zulässige Abweichungen; Art des Behältnisses; mikrobiologische Kontrolle in bestimmten Fällen;
- *Suspensionen*: Farbe, Resuspendierbarkeit, wenn sich ein Niederschlag bildet;
- *Emulsionen*: Farbe, Art, Stabilität;
- *Zäpfchen, Stäbchen und Präparate zur Einführung in die Uterushöhle*: Farbe, Gewicht und zulässige Abweichung von diesem Gewicht je Einheit; Schmelztemperatur oder Auflösungszeit mit Beschreibung der Bestimmungsmethode;
- *Aerosole*: Beschreibung des Behältnisses und des Verschlusses mit Angaben über den Ausstoß; zulässige Größe der Teilchen, wenn das Medikament zum Inhalieren bestimmt ist;
- *Augentropfen, Augensalben und Augenbäder*: Farbe, Aussehen; Prüfung auf Sterilität unter Beschreibung der Methode; gegebenenfalls Durchsichtigkeit oder zulässige Größe der Teilchen bei Suspensionen, pH-Bestimmung;
- *Sirupe, Ausgüsse usw.*: Farbe, Aussehen;
- *Vormischungen für Fütterungsarzneimittel*: neben den besonderen Anforderungen für jede Darreichungsform alle zweckdienlichen Angaben über die Vormischung, die die Herstellung eines ausreichend homogenen und ausreichend stabilen Fütterungsarzneimittels ermöglicht;
- *Präparate zur Eingabe in das Euter durch die Zitze*: Farbe, Konsistenz; Gewicht des Inhalts und — bei

Produkten in Einweg-Wegwerfpackung — Nutzgewicht nebst zulässiger Abweichung davon; Kontrolle der Sterilität; Bestimmung des pH.

dauer, wenn nötig, auch auf die Fütterungsarzneimittel erstrecken, die aus diesen Vormischungen entsprechend der empfohlenen Gebrauchsanweisung hergestellt werden.

Besteht die Möglichkeit, daß sich bei einem Fertigerzeugnis schädliche Abbauprodukte bilden, so muß der Antragsteller dies mitteilen und angeben, welche Methoden für ihre Charakterisierung oder Bestimmung angewandt werden.

Die Schlußfolgerungen müssen die Analyseergebnisse enthalten, die die vorgeschlagene Haltbarkeitsdauer bei normalen oder gegebenenfalls bei besonderen Aufbewahrungsbedingungen rechtfertigen.

Eine Beschreibung der gegenseitigen Beeinflussung von **Arzneimittel und Behältnis** ist in allen Fällen vorzulegen, in denen ein solches Risiko denkbar ist, insbesondere wenn es sich um injizierbare Präparate oder Aerosole zum inneren Gebrauch handelt.

F. HALTBARKEITSVERSUCHE

Die Angaben und Unterlagen, die gemäß Artikel 5 Absatz 2 Nummern 6 und 9 der Richtlinie 81/851/EWG dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, müssen den folgenden Vorschriften entsprechen:

Zu beschreiben sind die Prüfungen, die es ermöglicht haben, die vom Antragsteller vorgeschlagene Haltbarkeitsdauer zu ermitteln; bei Vormischungen für Fütterungsarzneimittel müssen sich die Angaben über die Haltbarkeits-

2. TEIL

VERSUCHE TOXIKOLOGISCHER UND PHARMAKOLOGISCHER ART

Der Schutz des lebenden Tieres muß Berücksichtigung finden: jedoch wird im Fall der Tierarzneimittel anerkannt, daß eine bestimmte Toxizität und ein bestimmtes Risiko für das Tier annehmbar sind, sofern diese Toxizität sich nicht auf den Menschen auswirkt und wenn die Tierbehandlung durch eine therapeutische und/oder wirtschaftliche Wirkung gerechtfertigt ist.

Die Angaben und Unterlagen, die gemäß Artikel 5 Absatz 2 Nummer 10 der Richtlinie 81/851/EWG dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, müssen den Vorschriften der Kapitel I und II entsprechen.

stände festgestellt werden, welches die möglichen schädlichen Auswirkungen dieser Rückstände auf den Menschen sind und inwieweit sie die industrielle Verarbeitung von Nahrungsmitteln beeinträchtigen.

Alle Ergebnisse müssen zuverlässig und allgemeingültig sein. Soweit dies angebracht erscheint, sind zur Versuchsplanung und bei der Auswertung der Ergebnisse mathematische und statistische Methoden anzuwenden. Darüber hinaus ist es notwendig, die Kliniker über die therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten des Medikaments und die mit seiner Verwendung verbundenen Risiken aufzuklären.

KAPITEL I

DURCHFÜHRUNG DER VERSUCHE

A. EINLEITUNG

Aus den Ergebnissen der toxikologischen und pharmakologischen Versuche muß folgendes hervorgehen:

1. die Toxizitätsgrenzen des Arzneimittels und seine etwaigen schädlichen oder unerwünschten Wirkungen unter den für seine Anwendung am Tier vorgesehenen Bedingungen. Diese Wirkungen müssen im Verhältnis zur Schwere des pathologischen Befunds gesehen werden;
2. die pharmakologischen Eigenschaften in qualitativer und quantitativer Hinsicht unter Berücksichtigung der vorgesehenen Anwendung am Tier;
3. inwieweit und wie lange nach der Anwendung dieses Arzneimittels beim Tier in den aus diesem Tier gewonnenen Nahrungsmitteln medikamentöse Rück-

B. PRÜFUNG DER TOXIZITÄT

1. Toxizität bei einmaliger Verabreichung

Unter „Prüfung der Toxizität bei einmaliger Verabreichung“ versteht man die qualitative und quantitative Prüfung der toxischen Wirkungen nach einmaliger Verabreichung des oder der wirksamen Bestandteile des Arzneimittels in dem Mischungsverhältnis, in dem sie in dem Arzneimittel enthalten sind.

Soweit dies als erforderlich angesehen wird, wird das Erzeugnis in seiner Darreichungsform selbst auf seine akute Toxizität geprüft.

Die Prüfung der Toxizität bei einmaliger Verabreichung muß an mindestens zwei Arten von Säugetieren eines bestimmten Stammes und in der Regel unter Verwendung von mindestens zwei Formen der Anwendung durchgeführt werden. Die Prüfung an zwei Arten von Säugetieren kann durch eine Prüfung an einer Säugetierart und einer

Tierart einer anderen Klasse, für die das Arzneimittel bestimmt ist, ersetzt werden. Die eine Form der Verwendung muß der für die Anwendung an dem Tier, für das das Arzneimittel bestimmt ist, gleich oder ähnlich sein, während die andere die Resorption des Stoffes sichern soll. Die Untersuchung ist an einer gleichen Zahl männlicher und weiblicher Tiere durchzuführen.

Die bei der Prüfung beobachteten Symptome sind einschließlich der lokalen Wirkungen zu beschreiben; die Prüfung soll soweit wie möglich Angaben über die DL_{50} mit einem Sicherheitskoeffizienten von 95 % liefern. Der Versuchsleiter bestimmt die Dauer der Beobachtungszeit am Tier, die mindestens eine Woche nach der Applikation betragen muß.

Bei einer Zusammensetzung mit mehreren wirksamen Bestandteilen ist die Prüfung so durchzuführen, daß festgestellt werden kann, ob Potenzierungserscheinungen oder neue toxische Wirkungen auftreten oder nicht.

2. Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Die Prüfung der Toxizität bei wiederholten Verabreichungen haben zum Ziel, funktionelle und/oder anatomisch-pathologische Veränderungen als Folge der wiederholten Verabreichung eines wirksamen Bestandteils bzw. einer Zusammensetzung aus mehreren wirksamen Bestandteilen festzustellen und die Dosierungen zu ermitteln, die für das Auftreten dieser Veränderungen verantwortlich sind.

In der Regel empfiehlt es sich, wenigstens eine Prüfung durchzuführen, deren Dauer von den Bedingungen der klinischen Anwendung abhängt und mit der die Unschädlichkeitsgrenzen des geprüften Arzneimittels im Versuch festgestellt werden sollen. Ausmaß und Dauer der Versuche sowie die gewählten Dosierungen sind vom Versuchsleiter zu begründen.

Hält es jedoch der Versuchsleiter insbesondere aufgrund der Anwendungsform des Medikaments für vertretbar, diese Prüfung nicht durchzuführen, so hat er dies entsprechend zu begründen.

Die Versuche mit wiederholter Verabreichung müssen an zwei Arten von Säugetieren — wovon eines kein Nagetier sein darf — durchgeführt werden. Die Prüfung an zwei Arten von Säugetieren kann durch die Prüfung an einer Säugetierart und einer weiteren Tierart ersetzt werden, für die das Medikament bestimmt ist. Bei der Wahl der Anwendungsart(en) sind die für die therapeutische Anwendung vorgesehenen Formen und die Resorptionsmöglichkeiten zu berücksichtigen. Art und zeitliche Staffelung sowie die Dauer der Anwendung sind klar anzugeben.

Es ist zweckmäßig, die Höchstdosis so zu wählen, daß sie schädliche Wirkungen hervorruft. Die niedrigeren Dosen gestatten es dann, die Grenzen der Verträglichkeit des Erzeugnisses am Tier festzulegen.

Die Bewertung der toxischen Wirkungen stützt sich auf die Prüfung der Verhaltensweise, des Wachstums, des Blutstatus und der Funktionsprüfungen, insbesondere bei den Ausscheidungsorganen, sowie gegebenenfalls auf die ent-

sprechenden Obduktionsbefunde und die einschlägigen histologischen Befunde. Art und Umfang der einzelnen Prüfungen werden entsprechend der Tierart und entsprechend dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis ausgewählt.

Bei neuen Kombinationen aus bekannten und nach den Bestimmungen dieser Richtlinie geprüften Stoffen können die Versuche bei wiederholter Verabreichung in angemessener und vom Versuchsleiter zu begründender Weise vereinfacht werden, es sei denn, daß die Prüfung der Toxizität Potenzierungserscheinungen oder neue toxische Wirkungen aufgezeigt hat. Den bekannten, nach diesen Vorschriften geprüften Stoffen werden solche gleichgestellt, die sich in einer weitgehenden, mindestens dreijährigen Anwendung in der human- oder tiermedizinischen Praxis und in kontrollierten Untersuchungen als nicht schädlich erwiesen haben.

3. Verträglichkeit beim Bestimmungstier

Diese Prüfung muß bei allen Tierarten durchgeführt werden, für die das Medikament bestimmt ist. Sie dient dem Zweck, bei der Tierart oder den Tierarten, für die das Medikament bestimmt ist, Erprobungen der lokalen und allgemeinen Toleranz durchzuführen, aufgrund deren eine für die Bestimmung eines angemessenen Sicherheitsbereichs hinreichend große Dosis und die klinischen Unverträglichkeitssymptome in der empfohlenen Weise festgestellt werden sollen, soweit dies durch die Erhöhung der Verabreichungsdosis möglich ist. Das Versuchsprotokoll muß so viele Präzisierungen wie möglich über die erwarteten pharmakologischen Wirkungen und die unerwünschten Nebenwirkungen enthalten, wobei diese unter Berücksichtigung des manchmal sehr großen Wertes der im Versuch stehenden Tiere festgestellt werden müssen.

Das Arzneimittel ist so zu verabreichen, daß die gesuchten pharmakologischen Wirkungen eintreten.

Müssen die Versuche bei Tieren durchgeführt werden, deren Einzelpreis hoch ist, können die Versuche mit Hilfe der in der Anlage zum Anhang beschriebenen Sequenzmethode durchgeführt werden.

4. Toxizität am Fötus

Diese Prüfung besteht in der Untersuchung der Frucht auf toxische und abtreibende Wirkungen, wenn das zu prüfende Arzneimittel ebenfalls dazu bestimmt ist, dem weiblichen Tier während der Trächtigkeit verabreicht zu werden. Ist bei den experimentellen Prüfungen hinsichtlich der Auswirkungen von Rückständen Toxizität am Fötus festgestellt worden oder lassen andere Beobachtungen, die außerhalb des Rahmens dieser Prüfungen durchgeführt worden sind, diesbezüglich einen Zweifel aufkommen, so kann verlangt werden, daß Versuche am Bestimmungstier vorgenommen werden. Diese Versuche können im Rahmen der klinischen Versuche durchgeführt werden.

5. Generationsversuche

Lassen die Ergebnisse der anderen Versuche Verdachtsmomente erscheinen, die auf eine Änderung der männlichen

oder weiblichen Fruchtbarkeit oder auf verhängnisvolle Folgen für die Nachkommenschaft schließen lassen, so müssen ausreichende Generationsversuche durchgeführt werden.

Ein Hilfsstoff, der zum erstenmal auf pharmazeutischem Gebiet angewandt wird, gilt als wirksamer Bestandteil.

C. PRÜFUNG DER PHARMAKOLOGISCHEN EIGENSCHAFTEN

1. Pharmakodynamik

Unter Pharmakodynamik versteht man die durch das Arzneimittel verursachten Veränderungen der normalen oder experimentell veränderten Funktionen des Organismus.

Die Untersuchungen müssen unter zwei Gesichtspunkten durchgeführt werden:

Zum einen müssen die Untersuchungen eine hinreichende Beschreibung der Wirkungen ermöglichen, die die Grundlage für die empfohlene praktische Anwendung bilden. Dabei müssen die Ergebnisse in quantitativer Form (Dosiswirkungskurve, Zeitwirkungskurve usw.) möglichst im Vergleich zu Stoffen mit gut bekannter Wirkung beschrieben werden. Wird eine größere therapeutische Breite angegeben, so ist der Unterschied anhand der Zuverlässigkeitsgrenzen nachzuweisen.

Zum anderen muß der Versuchsleiter eine allgemeine pharmakologische Bewertung des Medikaments vornehmen, wobei insbesondere die Möglichkeit von Nebenwirkungen zu berücksichtigen ist. Im allgemeinen empfiehlt sich eine Untersuchung der wichtigsten Funktionen; diese Untersuchungen müssen um so gründlicher durchgeführt werden, je näher die Dosen, die Nebenwirkungen hervorrufen können, bei den Dosen liegen, die die therapeutischen Wirkungen verursachen, für die der Stoff vorgeschlagen wird.

Soweit es sich nicht um eine routinemäßige Ermittlung der Versuchsdaten handelt, muß das angewandte Verfahren hinlänglich beschrieben werden, um die Reproduzierbarkeit der Daten zu ermöglichen, deren Stichhaltigkeit der Versuchsleiter nachzuweisen hat. Die Untersuchungsergebnisse sind ausführlich zu beschreiben, bei bestimmten Untersuchungen unter Angabe des statistischen Aussagewerts.

Etwaige quantitative Veränderungen in der Wirkung nach wiederholter Verabreichung sind zu untersuchen. Ausnahmen von diesem Grundsatz müssen eingehend begründet werden.

Stoffkombinationen können das Ergebnis pharmakologischer Überlegungen oder klinischer Hinweise sein. Im ersten Fall müssen die pharmakodynamischen Untersuchungen die Wirkungen herausstellen, die die Stoffkombination als solche für die klinische Anwendung empfehlen. Im zweiten Fall, in dem die Stoffkombination durch klinische Versuche wissenschaftlich zu rechtfertigen ist, muß untersucht werden, ob die erwarteten Wirkungen der Stoffkombination am Tier nachgewiesen werden können; hierbei muß zumindest das Ausmaß der Nebenwirkungen nachgeprüft werden. Wird in der Stoffkombination ein neuer Stoff verwendet, so ist dieser vorher sorgfältig zu prüfen.

2. Pharmakokinetik

Unter Pharmakokinetik versteht man das Verhalten der Stoffe im Organismus, nämlich die Resorption, die Verteilung, die biochemische Umwandlung (Metabolismus) und die Ausscheidung.

Die Untersuchung dieser verschiedenen Phasen läßt sich mit Hilfe physikalischer, chemischer oder biologischer Methoden sowie durch Beobachtung der pharmakodynamischen Eigenschaften des Arzneimittels durchführen.

Die Angaben über Verteilung und Ausscheidung sind notwendig bei chemotherapeutischen Stoffen (z. B. Antibiotika), bei Stoffen, deren Anwendung auf anderen als pharmakodynamischen Wirkungen beruht, sowie in allen solchen Fällen, in denen die Angaben für die Anwendung am Tier oder die Kenntnis der Rückstände in den Nahrungsmitteln unerlässlich sind.

Bei neuen Stoffkombinationen aus bekannten und nach den Bestimmungen dieser Richtlinie geprüften Stoffen können die pharmakokinetischen Untersuchungen unterbleiben, wenn die toxikologischen Wirkungen und die klinischen Prüfungen dies rechtfertigen. Den bekannten und nach diesen Bestimmungen geprüften Stoffen werden solche gleichgestellt, die sich in einer sehr weitgehenden, mindestens dreijährigen Anwendung in der human- oder tiermedizinischen Praxis und in kontrollierten Untersuchungen als wirksam und nicht schädlich erwiesen haben.

D. PRÜFUNG DER RÜCKSTÄNDE

Im Sinne dieser Richtlinie sind unter „Rückständen“ alle wirksamen Bestandteile oder ihre Stoffwechselprodukte zu verstehen, die in dem Fleisch oder in den sonstigen zur menschlichen Ernährung bestimmten Erzeugnissen des mit dem fraglichen Medikament behandelten Tieres vorhanden sind.

Die Prüfung der Rückstände dient dem Zweck zu ermitteln, ob, unter welchen Bedingungen und in welchen Mengen in den aus den behandelten Tieren hergestellten Lebensmitteln Rückstände verbleiben, und welche Wartezeiten eingehalten werden müssen, um eine Gefährdung der menschlichen Gesundheit bzw. Unzuträglichkeiten bei der industriellen Verarbeitung von Lebensmitteln zu vermeiden.

Die Beurteilung der Gefahr vorhandener Rückstände bedingt die Feststellung des Vorhandenseins von Rückständen bei den unter den normalen Verabreichungsbedingungen behandelten Tieren und die Prüfung ihrer Wirkungen.

1. Feststellung der Rückstände

Bei der Feststellung der Rückstände sind insbesondere die Ergebnisse der pharmakokinetischen Versuche zu berücksichtigen. In unterschiedlichen Zeitabständen nach der letzten Verabreichung des Medikaments an das im Versuch stehende Tier sind die Rückstände mit Hilfe geeigneter physikalischer, chemischer oder biologischer Methoden festzustellen; die technischen Verfahren, die Zuverlässig-

keit und die Empfindlichkeit der angewandten Methoden sind anzugeben. Die Ergebnisse müssen soweit wie möglich und, sofern dies von praktischem Wert ist, mindestens in der Form von Stichproben anhand der kranken Tiere, für die das Arzneimittel bestimmt ist, nachgeprüft werden.

Es ist unerlässlich, daß in Routineuntersuchungen anwendbare Nachweisverfahren vorgeschlagen werden, deren Empfindlichkeitsgrenze die Erfassung gesundheitlich bedenklicher Rückstandskonzentrationen in eßbaren Produkten von Tieren mit Sicherheit ermöglicht.

2. Prüfung der Wirkung der Rückstände

a) Prüfung der Rückstandstoxizität auf oralem Wege

Die Prüfung der Rückstandstoxizität auf oralem Wege ist auf verschiedene Weise durchzuführen, je nachdem, ob es sich um ein ohne Stoffwechsel ausgeschiedenes Medikament oder um ein solches handelt, das in den Metabolismus eingeht. Im ersten Fall ist es möglich, unmittelbar mit dem Medikament zu arbeiten. Im zweiten Fall ist mit den wichtigsten Stoffwechselprodukten zu arbeiten, die in erster Linie in den zur menschlichen Ernährung bestimmten Nahrungsmitteln enthalten sind. Lassen sich diese nicht isolieren oder synthetisieren, so muß die Prüfung der Toxizität auf andere Weise erfolgen: Hierbei kann auf die Prüfung der „Sekundärtoxizität“ zurückgegriffen werden.

Die Versuche müssen auf oralem Wege an zwei Säugetierarten durchgeführt werden, von denen eine nicht der Klasse der Nagetiere angehört. Die normale Dauer muß zwischen drei und sechs Monaten betragen. Wird unmittelbar mit einem Medikament oder mit einem Stoffwechselprodukt gearbeitet, so müssen die Dosierungen unter Berücksichtigung der tatsächlich vorhandenen Rückstände festgelegt und so gewählt werden, daß die schädlichen Wirkungen durch die Höchstdosis so deutlich wie möglich in Erscheinung treten, wobei die niedrigeren Dosierungen dann die Toleranzmarge beim Tier ergeben. Wird das Studium der Sekundärtoxizität vorgenommen, so begrenzt sich die Abstufung der Dosierung nach oben durch die tatsächlich vorhandenen Rückstände.

Die Beurteilung der toxischen Wirkungen wird auf der Grundlage einer Prüfung des Verhaltens, des Wachstums, des Blutstatus und der Organfunktionen, insbesondere im Hinblick auf die Ausscheidungsorgane, sowie auf der Grundlage von Autopsiebefunden sowie der dazugehörigen histologischen Untersuchungen vorgenommen. Art und Ausmaß jeder Untersuchungsreihe sind unter Berücksichtigung der verwendeten Tierart und des Standes der Wissenschaft auszuwählen.

b) Prüfung sonstiger Rückstandswirkungen auf oralem Wege

Die Wirkungen der Rückstände auf die Reproduktionsfunktionen müssen anhand von Nagetieren beiderlei Geschlechts geprüft werden.

Versuche zur Erkennung der kanzerogenen Wirkungen sind unerlässlich:

1. bei Stoffen, die eine enge chemische Analogie zu Stoffen besitzen, deren Kanzerogenität oder Kokanzerogenität bekannt ist;
2. bei Stoffen, die bei Prüfung der Toxizität durch wiederholte Verabreichung verdächtige Wirkungen hervorrufen;
3. wenn die Ergebnisse der Prüfung der mutagenen Wirkungen eine karzinogene Wirkung befürchten lassen.

Versuche zur Erkennung der teratogenen Wirkungen sind unerlässlich:

1. bei Stoffen, die eine enge chemische Analogie zu Stoffen besitzen, deren Teratogenität bekannt ist;
2. bei Stoffen, die bei der Prüfung der Auswirkungen auf die Reproduktionsfunktionen verdächtige Wirkungen hervorrufen;
3. bei den neuen Molekülen, die eine chemische Struktur ohne Analogie zu den bekannten Stoffen besitzen.

Die Prüfung der teratogenen Wirkungen muß auf der Grundlage von wenigstens zwei Tierarten durchgeführt werden: dem Kaninchen (von einer Rasse, die auf Substanzen reagiert, deren Auswirkungen auf die fötale Toxizität bekannt ist) und der Ratte oder der Maus (unter Angabe des Stammes). Die Modalitäten der Versuchsdurchführung (Zahl der Tiere, Dosierungen, Zeitpunkt der Verabreichung und Kriterien für die Auswertung der Ergebnisse) sind unter Berücksichtigung des Standes der Wissenschaft zum Zeitpunkt der Einreichung der Unterlagen und der von den Ergebnissen zu erreichenden statistischen Signifikanz festzulegen.

Darüber hinaus ist die Prüfung der mutagenen Wirkungen mittels eines für die Beurteilung der Risiken geeigneten Tests (z. B. des Ames-Tests) erforderlich.

Die Prüfung auf allergische Erscheinungen ist wünschenswert.

c) Unzuträglichkeiten bei der industriellen Verarbeitung von Lebensmitteln

In bestimmten Fällen kann es erforderlich sein, Versuche zu unternehmen, die die Feststellung erlauben, ob durch Rückstände Unzuträglichkeiten für die technischen Abläufe bei der industriellen Verarbeitung von Lebensmitteln entstehen.

3. Ausnahmebestimmungen

Die Prüfung der Wirkungen der Rückstände nach den Buchstaben a) bis c) ist nicht erforderlich, wenn festgestellt worden ist, daß das Arzneimittel rasch und vollständig eliminiert wird oder wenn es nur gelegentlich genutzt wird. In diesem Fall ist die Wartezeit nach Maßgabe der verfügbaren Informationen so festzusetzen, daß beim Verzehr der Lebensmittel keinerlei Risiko für den Menschen zu befürchten ist.

E. ARZNEIMITTEL ZUR LOKALEN ANWENDUNG

Ist ein Arzneimittel zur lokalen Anwendung bestimmt, so ist die Resorption bei dem Tier, für das es bestimmt ist, zu untersuchen. Wird nachgewiesen, daß die Resorption vernachlässigbar ist, so kann auf die Versuche zur Feststellung der Toxizität bei wiederholter Verabreichung, die Versuche zur Feststellung der fötalen Toxizität und die Kontrolle der Reproduktionsfunktion nach Abschnitt B Nummer 2, 4 und 5 verzichtet werden.

Wird das Arzneimittel in unter dem Gesichtspunkt der Rückstände oder demjenigen der Pharmakodynamik (Konzentration) signifikanter Menge resorbiert oder ist bei den vorgesehenen Anwendungsbedingungen eine orale Aufnahme des Arzneimittels durch das Tier zu erwarten, so ist das Arzneimittel nach den Vorschriften der Abschnitte B bis D zu untersuchen.

In allen Fällen müssen Versuche zur Feststellung der lokalen Toleranz bei wiederholter Verabreichung durchgeführt und durch histologische Kontrollen ergänzt werden. Ist es möglich, daß ein nicht resorbiertes Arzneimittel in ein von dem behandelten Tier stammendes Nahrungsmittel gerät (Anwendung am Euter usw.), so ist die Feststellung der Restmengen nach Abschnitt D durchzuführen.

F. RESISTENZ

Bei Arzneimitteln (insbesondere Antimikrobenmitteln), die prophylaktisch oder therapeutisch bei ansteckenden Tierkrankheiten verwendet werden, sind Angaben über das Auftreten resistenter Organismen zu liefern.

KAPITEL II**ANGABEN UND UNTERLAGEN**

Wie bei allen wissenschaftlichen Arbeiten müssen die Unterlagen über die toxikologischen und pharmakologischen Untersuchungen folgendes enthalten:

- a) eine Einführung zur Abgrenzung der Fragestellung, gegebenenfalls in Verbindung mit Literaturhinweisen;
- b) eine ausführliche Beschreibung des Versuchsplans nebst Begründung der etwaigen Unterlassung einiger der vorstehend vorgeschriebenen Prüfungen und eine Beschreibung der verwendeten Methoden, Apparaturen und Materialien, der Art, der Rasse, des Stamms, der Herkunft, der Zahl, der Haltungsbedingungen und der Ernährung der Versuchstiere, unter anderem auch Angaben darüber, ob sie von spezifischen (SPF) oder herkömmlichen pathogenen Keimen frei sind;
- c) alle wesentlichen — günstigen und ungünstigen — Ergebnisse sowie die Originaldaten, die so eingehend zu erläutern sind, daß sie eine kritische Bewertung unabhängig von der Auslegung des Verfassers ermöglichen. Zum Zweck der Erläuterung und Darstellung können die Versuchsergebnisse durch Bildmaterial, Kymographenausschnitte, Mikrophotographien usw. ergänzt werden;
- d) eine statistische Beurteilung der Ergebnisse, wenn diese in der Planung der Versuche einbegriffen ist, sowie der Variabilität;
- e) eine objektive Darstellung der Ergebnisse, die Aufschluß gibt über die toxikologischen und pharmakologischen Eigenschaften der Stoffe, ihre therapeutische Breite am Versuchs- und am Bestimmungstier, ihre etwaigen Nebenwirkungen, ihre Anwendungsgebiete sowie über die wirksamen Dosierungen und ihre möglichen Unverträglichkeiten;
- f) Angaben darüber, ob die in dem Medikament enthaltenen Substanzen auch in der Humanmedizin Verwendung finden; in diesem Fall sind, soweit dies für die Beurteilung des Tierarzneimittels von Bedeutung sein kann, alle am Menschen festgestellten Wirkungen (einschließlich der Sekundärwirkungen) und ihre Ursache mitzuteilen, gegebenenfalls im Lichte von Versuchsergebnissen oder Literaturhinweisen; werden die im Medikament enthaltenen Substanzen in der Humanmedizin nicht oder nicht mehr angewendet, so ist der Grund dafür zu nennen;
- g) eine eingehende Darstellung und Besprechung der Versuchsergebnisse über möglicherweise in Lebensmitteln auftretende Rückstände und die Bewertung des Risikos für den Menschen. Alle Faktoren sind zu berücksichtigen, die von Bedeutung sein können, auch im Hinblick auf die Verzehrsgewohnheiten und die allgemeine Fremdstoffbelastung des Menschen. Auf der Grundlage dieser Darstellung sind für jede empfohlene Applikation Vorschläge für Wartezeiten zu machen, die unter Einhaltung einer angemessenen Sicherheitsspanne so zu bemessen sind, daß in den Lebensmitteln keine Rückstände mehr enthalten sind, oder, falls dies nicht möglich ist, daß unter Anlegung international anerkannter Bewertungskriterien — z. B. beim Tier wirkungslose Dosis (No effect level), annehmbare Tagesdosis (ADI), Sicherheitsfaktor 1:100 oder je nach Informationsumfang </> 1:100, usw. — eine Gefährdung des Menschen ausgeschlossen ist;
- h) alle Erläuterungen, die den Kliniker in bestmöglicher Weise über die zu erwartenden Vorteile des Arzneimittels in Kenntnis setzen können, sowie Hinweise auf Nebenwirkungen und auf Behandlungsmöglichkeiten für akute Vergiftungen beim Bestimmungstier;
- i) eine Zusammenfassung und genaue Literaturhinweise.

3. TEIL

KLINISCHE VERSUCHE

Die Angaben und Unterlagen, die gemäß Artikel 5 Absatz 2 Nummer 10 der Richtlinie 81/851/EWG dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, müssen den Vorschriften der Kapitel I und II entsprechen.

KAPITEL I

DURCHFÜHRUNG DER VERSUCHE

Die klinischen Versuche haben den Zweck, die therapeutische Wirkung des Arzneimittels aufzuzeigen bzw. nachzuprüfen, seine Indikationen und Gegenindikationen pro Tierart und Alter zu präzisieren und seine Anwendungsmodalitäten, seine möglichen Nebenwirkungen und seine Unschädlichkeit bei normaler Anwendung erkennen zu lassen.

Den klinischen Versuchen müssen ausreichende und nach den Vorschriften dieser Richtlinie durchgeführte toxikologische und pharmakologische Versuche vorausgehen sowie — falls durchführbar — Versuche, die vorzugsweise an der Tierart oder den Tierarten vorgenommen worden sind, für die das Arzneimittel bestimmt ist. Der Versuchsleiter hat die Ergebnisse dieser Versuche zu berücksichtigen.

Soweit möglich müssen die klinischen Versuche unter Verwendung von Kontrolltieren (kontrollierte Versuche) durchgeführt werden; wenn dies wirtschaftlich vertretbar ist, muß die therapeutische Wirkung sowohl mit derjenigen eines Leerpräparats (Placebo) als auch mit der Wirkung einer unterbliebenen Behandlung und/oder mit derjenigen eines bereits angewandten und in seiner therapeutischen Wirkung bekannten Medikaments verglichen werden. Alle erzielten Ergebnisse, seien sie positiv oder negativ, sind anzugeben.

Die zur Stellung der Diagnose angewandten Methoden müssen angegeben werden. Die Ergebnisse müssen unter Anwendung quantitativer oder konventioneller Kriterien (System der Kreuze usw.) aufgeführt werden.

KAPITEL II

ANGABEN UND UNTERLAGEN

Die über die klinischen Versuche gemachten Angaben müssen so detailliert sein, daß eine objektive Beurteilung möglich ist.

1. Klinische Beobachtungsbögen

Die Versuchsleiter haben die Angaben für die Einzelbehandlungen in der Form einzelner klinischer Beobachtungsbögen und für Kollektivbehandlungen in der Form von Sammelbögen zu machen.

Die gemachten Angaben sind wie folgt aufzugliedern:

- a) Name, Anschrift, Stellung, Universitätsgrade des Versuchsleiters;
- b) Ort und Datum der vorgenommenen Behandlung sowie Name und Anschrift des Eigentümers der Tiere;
- c) bei Einzelbehandlungen und soweit wie möglich auch bei Kollektivbehandlungen die vollständige Identifizierung der Tiere, an denen der Versuch durchgeführt wurde, Name oder Registernummer, Art, Rasse oder Stamm, Alter, Gewicht, Geschlecht (bei weiblichen Tieren Angabe des Trächtigkeitszustands, der Milchzeugung, der Legezeit usw.);
- d) Art der Aufzucht und der Ernährung unter Angabe der möglicherweise im Futter enthaltenen Art und Menge der Additive;
- e) möglichst vollständige Anamnese; Auftreten und Entwicklung etwaiger interkurrenter Erkrankungen;
- f) Diagnose sowie die zu ihrer Aufstellung angewandten Mittel;
- g) Symptome und Schwere der Erkrankung, möglichst nach herkömmlichen Kriterien (System der Kreuze usw.);
- h) Dosierung des Medikaments, Verabreichungsart und -weg, Häufigkeit der Verabreichung und, soweit zutreffend, die während der Verabreichung getroffenen Vorsichtsmaßnahmen (Injektionsdauer usw.);
- i) Dauer der Behandlung und der darauffolgenden Beobachtung;
- j) alle Angaben über andere Medikamente als das erprobte Medikament, die während der Prüfungszeit entweder vorher oder gleichzeitig mit dem erprobten Medikament verabreicht worden sind, gegebenenfalls unter Angabe der dabei beobachteten Wechselwirkungen;
- k) alle zur Beurteilung des Antrags notwendigen Ergebnisse der klinischen Untersuchungen (einschließlich der ungünstigen oder negativen Ergebnisse) mit vollständiger Angabe der klinischen Beobachtungen und der Ergebnisse der objektiven Wirksamkeitsprüfungen (Laboranalysen, Funktionsprüfungen); die angewandten Methoden müssen ebenso angegeben werden wie die Bedeutung der beobachteten Abweichungen (Varianz der Methode, individuelle Varianz, Einfluß der Behandlung); die Erkennung der pharmakodynamischen Wirkung beim Tier genügt als solche nicht zur Begründung der Schlußfolgerungen hinsichtlich einer möglichen therapeutischen Wirkung;
- l) festgestellte schädliche oder nichtschädliche Nebenwirkungen sowie die daraufhin getroffenen Maßnahmen; soweit möglich ist das Verhältnis zwischen Ursache und Wirkung zu prüfen;
- m) Auswirkungen auf das Leistungsverhalten des Tieres (z. B. Eierlegeleistung, Milcherzeugung, Fruchtbarkeit);
- n) Schlußfolgerungen aus jedem Einzelfall bzw. bei Kollektivbehandlungen aus jedem Kollektivfall.

Stehen eine oder mehrere der unter den Buchstaben a) bis n) geforderten Angaben nicht zur Verfügung, so ist dies zu begründen.

Kann der Antragsteller bei bestimmten therapeutischen Indikationen glaubhaft machen, daß er nicht in der Lage ist, vollständige Angaben über die therapeutische Wirkung zu machen, weil

- a) die für die Arzneimittel vorgesehenen Indikationen sich so selten einstellen, daß dem Antragsteller nicht zugemutet werden kann, vollständige Angaben zu machen,
- b) der Stand der Wissenschaft es nicht ermöglicht, vollständige Angaben zu machen,

so kann die Genehmigung für das Inverkehrbringen unter folgenden Bedingungen erteilt werden:

- a) Das Arzneimittel darf nur auf tierärztliches Rezept ausgehändigt werden, und seine Anwendung darf gegebenenfalls nur unter strenger tierärztlicher Aufsicht erfolgen;
- b) die Gebrauchsanleitung und alle sonstigen Informationen müssen den Tierarzt auf die Tatsache hinweisen, daß unter bestimmten im einzelnen aufzuführenden Umständen über das Arzneimittel noch nicht ausreichende Erkenntnisse vorliegen.

Der für das Inverkehrbringen des Tierarzneimittels Verantwortliche hat alle erforderlichen Maßnahmen zu treffen, um zu gewährleisten, daß die Originaldokumente, die als Grundlage für die gemachten Angaben gedient haben, vom Zeitpunkt der Stellung des Antrags bei der zuständigen Behörde an wenigstens fünf Jahre lang aufbewahrt werden.

2. Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

Die unter Nummer 1 aufgeführten klinischen Feststellungen müssen unter erneuter Schilderung der Versuche und

ihrer Ergebnisse und insbesondere mit folgenden Angaben zusammengefaßt werden:

- a) Zahl der einzeln oder kollektiv behandelten Tiere, aufgeteilt nach Art, Rasse oder Stamm, Alter und Geschlecht;
- b) Zahl der Tiere, bei denen die Versuche vorzeitig abgebrochen wurden, und Begründung für den Abbruch;
- c) bei Kontrolltieren ist anzugeben, ob sie
 - keinerlei Behandlung unterzogen worden sind,
 - ein Leerpräparat erhalten haben,
 - ein Arzneimittel mit bekannter Wirkung erhalten haben;
- d) die Häufigkeit der festgestellten Nebenwirkungen;
- e) Feststellungen über die Beeinflussung der Nutzleistung (z. B. Eierlegeleistung, Milchleistung, Fruchtbarkeit), wenn das Arzneimittel bei Tieren angewendet werden soll, bei denen dies von Bedeutung ist;
- f) nähere Angaben über diejenigen Tiere, die aufgrund ihres Alters, der Art ihrer Aufzucht oder Ernährung oder ihrer Bestimmung besondere Anfälligkeiten aufweisen oder bei denen der physiologische oder pathologische Zustand zu berücksichtigen ist;
- g) eine statistische Beurteilung der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Planung der Versuche.

Der Versuchsleiter hat schließlich allgemeine Schlußfolgerungen zu ziehen und sich im Rahmen der Versuchsdurchführung über die Unschädlichkeit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, die therapeutische Wirksamkeit des Arzneimittels mit näheren Angaben über die Indikationen und Gegenindikationen, die Dosierung und die mittlere Behandlungsdauer sowie gegebenenfalls über die festgestellten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Futterzusätzen, die bei der Anwendung zu beachtenden Vorsichtsmaßregeln und die klinischen Anzeichen der Überdosierung zu äußern.

Anlage zum Anhang

SEQUENZMETHODE

Diese Methode besteht darin, auf der Grundlage pharmakologisch wirksamer Dosierungen, die bei den experimentellen Erprobungen des Arzneimittels festgestellt wurden, und unter Berücksichtigung der zulässigen Höchstdosierungen, die bei der Prüfung der Toxizität bei einmaliger Verabreichung ermittelt wurden, für das jeweilige Tier eine nicht tödliche Dosis theoretisch zu berechnen (siehe Abschnitt B Nummer 1). Diese Dosis wird sodann einem Tier verabreicht, das sehr sorgfältig daraufhin überwacht wird, welche Wirkungen das Arzneimittel im einzelnen zeitigt. Läßt das Tier keine Unverträglichkeitssymptome erkennen, so wird der Versuch bei einem anderen Tier mit einer stärkeren Dosis wiederholt; die Stärke dieser Dosis bleibt dem Versuchsleiter überlassen. Verträgt das Tier auch diese neue Dosis gut, so wird der Versuch mit einer erneut verstärkten Dosis fortgesetzt. Die zu einem früheren oder späteren Zeitpunkt auftretenden Toxizitätssymptome erlauben die Festsetzung der Dosis, die nicht überschritten werden darf. Stirbt das Versuchstier, so wird der Versuch mit einer reduzierten Dosis bei einem anderen Tier fortgesetzt und so fort. Das Ziel besteht in allen Fällen in der Bestimmung einer einheitlichen Dosis, die einen pharmakologisch erwünschten Zweck erfüllt, ohne das Tier zu schädigen.